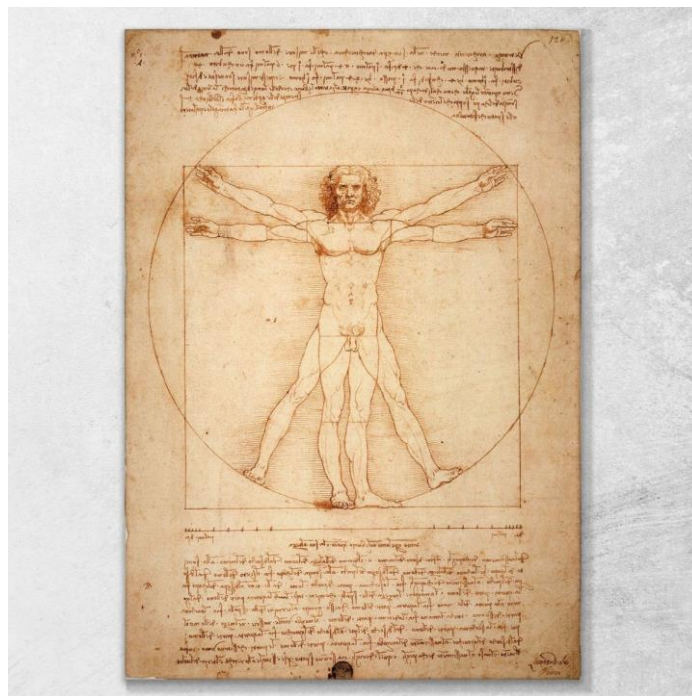
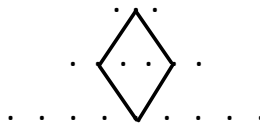


Graziella Cordeddu

La Farmacia di Dio



***Proprietà terapeutiche e indicazioni per l'uso del
blu di metilene, DMSO, boro, iodio e vitamina D3.***



Prefazione

“Le opinioni non contano niente, possono essere belle o brutte, intelligenti o stolte, ognuno può adottarle o respingerle. Ma la dottrina che hai udito ora da me, non è mia opinione, e il suo scopo non è spiegare il mondo agli uomini avidi di sapere. Un altro è il suo scopo: la liberazione dal dolore”. (Herman Hesse, SIDDHARTHA)

Questo documento non riporta opinioni dell'autore o di altri, ma evidenze scientifiche, consolidate da decenni di esperimenti e studi clinici.

Presentazione

Questo manuale offre una panoramica dettagliata sulle proprietà terapeutiche di diverse sostanze farmacologicamente attive, selezionate per le loro potenzialità nella prevenzione di patologie o nel supporto ai processi di guarigione. Le informazioni fornite includono non solo le indicazioni terapeutiche, ma anche i diversi modi di utilizzo, le dosi raccomandate e le possibili interazioni con altri farmaci.

L'efficacia terapeutica di queste sostanze è sostenuta da una solida base di evidenza scientifica, costituita da studi pubblicati su riviste scientifiche ufficiali, elencate in bibliografia. Questo approccio garantisce che le informazioni fornite siano affidabili e basate sulle migliori prove disponibili.

Non è un testo tecnico destinato agli specialisti ma divulgativo, scritto in modo semplice e chiaro e con l'obiettivo di fornire a tutti uno strumento pratico e accessibile per gestire la propria salute in modo più autonomo e consapevole.

Rinuncia ai diritti d'autore: Si invita il lettore a copiare e distribuire questo manuale, mantenendo questa nota e i riferimenti all'autore, e a non limitare l'accesso alla forma originale.

Esclusione di responsabilità: questo documento ha valore esclusivamente formativo e informativo, non sostituisce, altera o modifica in nessun modo alcun tipo di trattamento medico, psicologico o specialistico. Il lettore deve essere consapevole che mettendo in pratica quanto riportato nel testo se ne assume la piena ed esclusiva responsabilità.

Graziella Cordeddu: Nata nel 1975 in Sardegna, laureata in biologia e specializzata in Neuropsicobiologia all'Università degli Studi di Cagliari. Ricercatrice indipendente.

INDICE GENERALE (ogni capitolo è preceduto dal suo indice specifico).

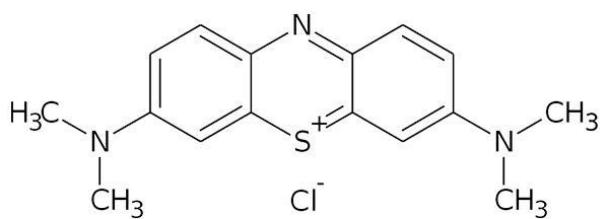
I	Blu di metilene	4
II	DMSO (Dimetilsolfossido)	23
III	Boro	40
IV	Iodio	59
V	Vitamina D3.	76
	Conclusioni	87
	Ringraziamenti	87

Riferimenti bibliografici

	Blu di metilene	88
	Dmso	99
	Boro	107
	Iodio	115
	Vitamina D3	124

I

BLU DI METILENE



INDICE

Introduzione	7
1. Antidoto contro l'avvelenamento e l'overdose da sostanze chimiche.	7
2. Il blu di metilene e i mitocondri	8
2.1. Il principale meccanismo d'azione del blu di metilene sui mitocondri	8
2.2. Approfondimento: alterazione del metabolismo nelle cellule tumorali	9
2.2.1. Terapia fotodinamica contro il cancro	9
2.3. Disfunzione mitocondriale e Autismo	9
3. Altri meccanismi d'azione del blu di metilene	10
3.1. Approfondimento A: Inibitori del monossido di azoto come antidepressivi	10
3.2. Approfondimento B: azione del BM sulla depressione estrogeno mediata	11
3.3. Approfondimento C: Blu di metilene e sindrome serotoninergica	11
4. Blu di metilene e disturbi neuropsichiatrici	12
4.1. Il BM contro l'Alzheimer e il Parkinson	12
4.2. Gli effetti del blu di metilene sulla memoria	13
4.3. Blu di metilene e cervello annebbiato	13
5. Blu di metilene e sistema cardiovascolare	13
5.1. Effetti neuro- e cardioprotettivi del blocco dell'azione del monossido di azoto mediante somministrazione di blu di metilene	14
5.2. Il blu di metilene riduce le conseguenze degli ictus ischemici	14
5.3. Shock	15
6. BM come antidolorifico	15
6.1. Blu di metilene ed artrite	16
6.2. Sciacqui orali con il blu di metilene contro il dolore da mucosite orale in pazienti con tumori	16
6.3. Blu di metilene per il dolore acuto da herpes zoster toracico	17
6.4. Approfondimento: come il blu di metilene agisce sul dolore	17
7. Diabete	17
8. Blu di metilene e salute degli occhi	17
9. Lesione midollare	18
10. Il blu di metilene migliora la sindrome epatopolmonare	18
11. Virus, batteri e funghi	18
11.1. Blu di metilene e virus dell'epatite C	19
11.2. Blu di metilene e Candida albicans	19
11.3. Effetti del blu di metilene sui calcoli renali e sulle infezioni delle vie urinarie	19
11.4. Approfondimento: azione del blu di metilene su SARS COV2, HIV, Ebola, Zika e altri virus	19
12. Atassia di Friedreich (FRDA)	19
13. Blu di metilene e cura della pelle	20
13.1. Trattamento delle ferite croniche con la terapia fotodinamica e blu di metilene	20
14. Blu di metilene in medicina veterinaria	20
15. Sicurezza	21
16. Alte o basse dosi	21

17. Posologia	21
18. Avvelenamento	22
19. Blu di Metilene (BM) e Diossido di Cloro (CDS).	22
20. Controindicazioni	22
Bibliografia	88

Introduzione

Il blu di metilene (BM) è uno dei composti organici più antichi mai prodotti. La sua storia inizia nel 1876, quando il chimico tedesco Heinrich Caro, a capo della ricerca presso la BASF, riuscì a sintetizzarlo per la prima volta come colorante destinato all'industria tessile. Doveva servire semplicemente a tingere la lana di blu, ma come spesso accade nella storia della scienza, quella scoperta si rivelò molto più importante di quanto si potesse immaginare.

Non passò molto tempo prima che i ricercatori si accorgessero che il blu di metilene non era solo un colorante. Le sue proprietà lo portarono rapidamente fuori dalle fabbriche e dentro i laboratori, fino a entrare nel mondo della medicina. Nel 1880 Robert Koch iniziò a utilizzarlo per colorare cellule e batteri, rendendoli visibili al microscopio. Questo permise agli scienziati di distinguere le cellule vive da quelle morte e di osservare meglio i microrganismi responsabili delle malattie.

Ma la scoperta più sorprendente fu un'altra. Il blu di metilene non si limitava a colorare i patogeni, poteva anche danneggiarli. Fu Paul Ehrlich, poi Premio Nobel, a intuire che questa sostanza aveva la capacità di colpire selettivamente i parassiti della malaria (1,2). Nel 1891 pubblicò alcuni casi clinici in cui pazienti affetti da malaria erano stati trattati con successo utilizzando proprio il blu di metilene. Per questo motivo viene spesso considerato il primo vero farmaco della storia moderna.

Ehrlich definì questo approccio con un'espressione destinata a diventare famosa: "proiettile magico". L'idea era quella di trovare sostanze capaci di colpire il bersaglio patologico senza danneggiare il resto dell'organismo. Il blu di metilene fu uno dei primi esempi concreti di questa visione.

Durante la Seconda Guerra Mondiale il BM veniva somministrato ai soldati come farmaco antimalarico. Aveva anche un effetto curioso: colorava le urine di blu, e questo permetteva ai medici di verificare se i soldati stessero realmente assumendo la terapia. Con il tempo è stato in parte sostituito da altri farmaci, ma rimane ancora oggi uno dei composti più efficaci mai utilizzati contro la malaria.

Una delle caratteristiche più interessanti del blu di metilene è la sua affinità per il sistema nervoso. Quando viene introdotto nell'organismo, si distribuisce rapidamente nel cervello e interagisce con i mitocondri, cioè le strutture cellulari responsabili della produzione di energia. Già alla fine dell'Ottocento veniva sperimentato in ambito psichiatrico, mentre negli ultimi decenni è stato studiato per condizioni come il decadimento cognitivo, la demenza e altri disturbi neurologici.

Inoltre la sua capacità di combattere la metaemoglobinemia, una condizione in cui i globuli rossi non possono trasportare l'ossigeno in modo efficace, ha ulteriormente cementato la sua eredità medica, guadagnandosi un posto nell'elenco dei farmaci essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La ricerca moderna ha ravvivato l'interesse per usare il blu di metilene come antimalarico, ed è ad oggi considerato uno dei farmaci più efficaci contro questa malattia (3,4,5).

Ad oggi ci sono circa 28.000 voci per il "blu di metilene" nella biblioteca biomedica di PubMed, senza contare gli studi che erano stati pubblicati prima che fosse presente PubMed.

(Introduzione a cura della dottoressa Paola Arminio)

1. Antidoto contro l'avvelenamento e l'overdose da sostanze chimiche.

Tutti gli avvelenamenti chimici inducono una situazione nel corpo chiamata metaemoglobinemia, condizione per la quale il blu di metilene (BM) è stato approvato dalla FDA (6,7,8).

La storia del blu di metilene come antidoto per avvelenamenti e overdose da farmaci è iniziata intorno al 1930, dopo che la dottoressa Matilda Brooks suggerì di usarlo come antidoto per avvelenamento da cianuro e monossido di carbonio. Questa raccomandazione era arrivata dopo che la Brooks aveva eseguito una serie di studi sugli animali usando il blu di metilene contro la tossicità del cianuro e del monossido di carbonio (9). Da

allora, le vittime del cianuro nelle unità di terapia intensiva sono state trattate con successo usando il blu di metilene (10,11,12,13).

Il blu di metilene è utilizzato negli ospedali di diversi Paesi, in situazioni quali: shock circolatorio, neuroprotezione, anafilassi (forti reazioni allergiche), overdose ed avvelenamento chimico.

Le attuali indicazioni per il BM approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense sono la metaemoglobinemia ereditaria enzimatica e la metaemoglobinemia acuta acquisita, la prevenzione delle infezioni del tratto urinario nei pazienti anziani, la visualizzazione intraoperatoria di nervi, tessuti nervosi ed endocrini, trattamento dello shock settico o anafilattico e come antidoto per avvelenamenti e overdose da farmaci.

2. Il blu di metilene e i mitocondri

Il BM è una molecola che sta suscitando sempre più interesse per le sue potenzialità terapeutiche in diverse patologie legate al malfunzionamento mitocondriale (14).

Per comprendere le proprietà terapeutiche di questa molecola è essenziale considerare il ruolo cruciale dei mitocondri nelle cellule.

I mitocondri sono noti come le "centrali energetiche" delle cellule, poiché sono responsabili della produzione di ATP, la principale fonte di energia per i processi cellulari. Ogni cellula contiene mediamente 300 mitocondri, che svolgono anche funzioni chiave nella regolazione del metabolismo e nella gestione delle tossine. Quando i mitocondri non funzionano correttamente, si possono verificare gravi conseguenze, tra cui:

- Patologie metaboliche: come diabete, dislipidemie e nefropatie (15-31);
- Patologie neurodegenerative: come il Morbo di Parkinson (32,33), il Morbo di Alzheimer (34,35), la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) (36,37,38);
- La sclerosi multipla e altre patologie autoimmuni (39);
- Proliferazione neoplastica: un malfunzionamento mitocondriale può innescare la trasformazione delle cellule normali in cellule tumorali, come dimostrato dalla scoperta del Dottor Otto Warburg (Premio Nobel per la Medicina nel 1931) (40-47).

Tutto questo accade perché quando i mitocondri non sono più efficienti, la cellula ha due possibilità:

MUORE, e da qui l'instaurarsi di patologie neurodegenerative, metaboliche e autoimmuni;

CAMBIA il suo metabolismo, che dalla respirazione passa alla fermentazione: in questo modo la cellula diventa tumorale.

2.1. Il principale meccanismo d'azione del blu di metilene sui mitocondri

Il blu di metilene ha la capacità di ripristinare la funzionalità mitocondriale in modo ottimale. Agisce favorendo la catena di trasporto degli elettroni (48,49,50,13), che è essenziale per la produzione di ATP. In particolare, il BM può subentrare come vettore alternativo degli elettroni quando uno dei complessi mitocondriali non funziona correttamente (51-57,13).

Questo meccanismo è particolarmente utile nelle situazioni in cui i mitocondri sono compromessi, permettendo così:

A. Il ripristino della produzione di energia: migliorando la funzione mitocondriale, il blu di metilene aiuta a ripristinare i livelli di ATP, essenziali per il corretto funzionamento cellulare;

B. La riduzione dello stress ossidativo: un miglioramento della funzione mitocondriale contribuisce anche a una minore produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che possono danneggiare le cellule e contribuire all'insorgere di patologie croniche;

C. L'inibizione della fermentazione: contrastando la trasformazione metabolica della cellula da respirazione a fermentazione, il BM previene la progressione verso uno stato tumorale, e potrebbe essere, per questo, una delle opzioni più efficaci per la cura del cancro.

In sintesi, il blu di metilene si propone come un potenziale agente terapeutico per diverse patologie correlate a disfunzioni mitocondriali. Il suo meccanismo d'azione, che include il ripristino della funzionalità mitocondriale, offre nuove prospettive nel trattamento di malattie gravi come il cancro, le malattie neurodegenerative e le patologie metaboliche (58-68,33,41,43,44,48,53).

2.2. Approfondimento: alterazione del metabolismo nelle cellule tumorali

Il metabolismo delle cellule del cancro cambia significativamente da quello delle cellule normali. Le cellule normali ossidano il glucosio nei loro mitocondri (respirazione aerobica), mentre le cellule del cancro si affidano alla fermentazione (scomposizione del glucosio senza l'utilizzo di ossigeno).

Il cambiamento dal normale metabolismo cellulare al metabolismo delle cellule del cancro, è noto come Effetto Warburg, documentato per la prima volta oltre 90 anni fa, dallo scienziato tedesco Otto Heinrich Warburg (che per questa scoperta vinse il Premio Nobel per la Medicina nel 1931) (69,70).

In un interessante studio alcuni scienziati hanno inserito i mitocondri delle cellule del cancro all'interno di cellule normali, ed hanno poi osservato che queste cellule si trasformano in cellule tumorali. Hanno poi inserito i mitocondri delle cellule normali nelle cellule del cancro: le cellule tumorali si sono "trasformate" in cellule normali (71). Questa sembra essere la prova *prima facie* che l'essenza del cancro non si trova nei cromosomi ma nei mitocondri.

2.2.1. Terapia fotodinamica contro il cancro

La terapia fotodinamica coinvolge l'uso della terapia luminosa, assieme ad un "fotosensibilizzatore", uno dei quali può essere il blu di metilene. La terapia fotodinamica "*causa una significativa morte cellulare delle cellule tumorali.*" (72). I difetti nell'espressione della citocromo c ossidasi inducono un cambio metabolico verso la glicolisi e la carcinogenesi. Nel 2015 alcuni scienziati dell'Università della Pennsylvania, hanno affermato: "*...la luce rossa può foto-dissociare il monossido di azoto dagli enzimi della citocromo c ossidasi, e possono regolarne l'attività, risanando in maniera efficace una cellula del cancro, fino a farla tornare una cellula normale*" (73,74,75,76). Assumere il BM e stare sotto i raggi del sole ha lo stesso effetto della terapia fotodinamica.

2.3. Disfunzione mitocondriale e Autismo

Il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) è un disturbo devastante dello sviluppo neurologico. Nell'ultimo decennio, sono emerse prove che alcuni bambini con ASD soffrono di condizioni mediche di comorbidità non diagnosticate. Uno dei disturbi medici che è stato costantemente associato all'ASD è la disfunzione mitocondriale (77). Il BM aumenta drasticamente l'attività dei mitocondri e potrebbe essere un valido aiuto per i sintomi di questa patologia (51,13). Mentre un tempo, si pensava che quasi il 5% dei bambini con autismo avesse una disfunzione mitocondriale, una ricerca della Columbia University nel 2020, ha rivelato che la percentuale reale è esattamente dell'80% (78,79).

Considerazioni riportate in alcuni studi nei vari anni:

- 2010: I bambini con autismo hanno molte più probabilità di avere deficit nella loro capacità di produrre energia cellulare rispetto ai bambini sani, secondo un nuovo studio condotto da ricercatori della UC Davis: "*... il danno cumulativo e lo stress ossidativo nel tempo possono influenzare l'insorgenza o la gravità*

dell'autismo e dei suoi sintomi in comorbidità” suggerendo un forte legame tra autismo e difetti mitocondriali (80);

- 2013: *“I bambini con ASD con dati obiettivi di sintomi neurologici o sistemici anormali devono essere valutati per il disturbo mitocondriale.”* (81);

- 2014: *“I risultati degli studi cerebrali in vivo forniscono la prova di un possibile sottotipo neurobiologico di disfunzione mitocondriale nell'ASD”* (82).

- 2015: *“Grandi gruppi di bambini affetti da autismo mostrano anomalie nella funzionalità mitocondriale”* (83);

- 2016: *“Nel complesso, i risultati supportano l'ipotesi che esista un'associazione tra ASD e funzione mitocondriale compromessa;”* (84);

- 2024: una revisione sistematica: *“...Questa revisione sistematica e meta-analisi ha scoperto 204 articoli rilevanti che hanno valutato i biomarcatori della disfunzione mitocondriale negli individui con ASD... Da queste evidenze, è chiaro che molti individui con ASD hanno alterazioni della funzione mitocondriale che potrebbero dover essere affrontate per ottenere risultati clinici ottimali”* (85).

3. Altri meccanismi d'azione del blu di metilene

A. Riduce la produzione di monossido di azoto (86,87,88,89,6);

Il monossido di azoto (NO) è un gas prodotto naturalmente dall'organismo, che permette la comunicazione fra le cellule, ma quando le concentrazioni di NO aumentano, si instaura una situazione patologica in quanto promuove lo stress ossidativo portando alla citotossicità. In queste circostanze, il NO provoca malattie legate alla neurotrasmissione e al cancro. In breve: “basse concentrazioni di NO sono neuroprotettive, e mediano i segnali fisiologici, mentre concentrazioni elevate mediano le azioni neuroinfiammatorie, e sono neurotossiche” (90,91,92,93).

B. Inibisce la produzione di estrogeni e prolattina (94,95).

Gli estrogeni sono ormoni sessuali prodotti principalmente nelle donne ma presenti in piccole quantità anche negli uomini. Un eccesso di estrogeni può avere conseguenze quali un eccessivo accumulo di tessuto adiposo, ritenzione idrica, ma anche un aumentato rischio di sviluppare insulino resistenza, ovaio policistico, infertilità e alcune forme di cancro, come quello della mammella.

C. Inibisce le monoamminoossidasi, aumentando così l'azione della serotonina (96).

La serotonina è un neurotrasmettitore fondamentale, noto anche come "ormone del buonumore": oltre a prevenire la depressione gioca un ruolo importante nella regolazione del ciclo sonno-veglia.

3.1. Approfondimento A: Inibitori del monossido di azoto come antidepressivi

Recentemente, si sono studiati gli inibitori del monossido di azoto come antidepressivi. Colpire il monossido di azoto sembra un obiettivo molto più promettente per la cura della depressione che la serotonina o altri neurotrasmettitori, dato che esso ne regola l'espressione; infatti nei ratti, inibire il monossido di azoto ha degli effetti simili agli antidepressivi (97-102,90).

In uno studio sulla depressione grave gli autori affermano quanto segue: “...il blu di metilene, 15 mg/die, è stato confrontato con il placebo nel trattamento della malattia depressiva grave. Lo studio di 3 settimane è stato progettato per evitare distorsioni dovute alla risposta al placebo e anche per evitare distorsioni dell'osservatore. Il miglioramento nei pazienti trattati con blu di metilene è stato significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con placebo. Il blu di metilene alla dose di 15 mg/die sembra essere un potente antidepressivo ed è essenziale un'ulteriore valutazione clinica” (103).

3.2. Approfondimento B: azione del BM sulla depressione estrogeno mediata

La depressione rappresenta un problema di salute mentale globale ma colpisce in modo sproporzionato le donne, che hanno il doppio delle probabilità di esserne colpite rispetto agli uomini (104,105,106). Questa differenza è legata a processi ormonali, di cui solo ora si inizia a comprendere il meccanismo d'azione sullo stato di salute mentale. Gli ormoni sessuali, in particolare gli estrogeni, hanno un effetto protettivo su alcuni circuiti cerebrali, ma l'instabilità nelle loro concentrazioni, legata al ciclo mestruale, rende le donne più vulnerabili alla depressione.

Sono quattro i percorsi biologici in cui gli estrogeni possono causare la depressione:

- Gli Estrogeni possono aumentare la capacità di sintesi della serotonina (107,108). La serotonina è un neurotrasmettitore che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'umore e del sonno. Tuttavia, un'eccessiva produzione o una ridotta eliminazione di questo neurotrasmettitore può portare ad un aumento dei livelli di serotonina nel cervello, con conseguente alterazione dello stato mentale;

- Aumentano la produzione di cortisolo (ormone dello stress). Uno studio clinico del 2007 ha dimostrato l'impatto dell'assunzione orale di estrogeni su 37 donne: le concentrazioni del cortisolo nel siero erano del 67% più alte che nei soggetti di controllo (donne che non hanno assunto gli estrogeni) (109,110). Lo stress cronico può contribuire all'eccesso di serotonina e all'insorgenza dell'ansia.

- Sopprimono la funzionalità della tiroide (111,112) promuovendo, in certi casi, la crescita delle cellule tumorali tiroidee umane (113,114). La prevalenza del cancro alla tiroide è descritta in letteratura come circa 3-4 volte superiore nelle donne rispetto agli uomini, in tutto il mondo (115).

- Gli Estrogeni aumentano il monossido di azoto, tramite l'attivazione dell'enzima ossido nitrico sintasi (116), anche il monossido di azoto svolge un ruolo fondamentale nella depressione (117,118).

3.3. Approfondimento C: Blu di metilene e sindrome serotoninergica

Il blu di metilene ha, come alcuni farmaci antidepressivi, la proprietà di aumentare la concentrazione di serotonina nel cervello (in quanto è un potente inibitore delle monoamino ossidasi), per questo motivo negli ultimi 20 anni, è stato riportato che i pazienti depressi o ansiosi (che assumevano farmaci serotoninergici) hanno sperimentato la sindrome serotoninergica, dopo la somministrazione per via endovenosa di blu di metilene (119,120,121,122).

Tuttavia altri ricercatori hanno dichiarato che: “è improbabile che la somministrazione orale di BM causi sindrome serotoninergica poiché la concentrazione di BM nel sangue e nel cervello è significativamente più alta dopo somministrazione endovenosa, rispetto a quella orale (123,124). Pertanto, dobbiamo evitare la via endovenosa e considerare il dosaggio corretto per prevenire questo evento di tossicità”.

Visti i dati discordanti sull'uso del BM nei pazienti che assumono farmaci antidepressivi, sarebbe opportuno sottoporre i pazienti a screening per questi farmaci prima della somministrazione di BM.

Indipendentemente da ciò, il fatto che i rischi del BM siano relativamente bassi e ragionevolmente prevedibili è di buon auspicio per l'adattamento in clinica.

4. Blu di metilene e disturbi neuropsichiatrici

Il blu di metilene è stato uno dei primi farmaci usati per curare i pazienti affetti da psicosi alla fine del XIX secolo. Negli anni '80, è stato studiato per il disturbo bipolare. Da allora, è stato esaminato per il suo possibile uso in caso di demenza e di altri disturbi neurodegenerativi connessi (125,126,127).

Una revisione del 2019 (128) riguardo ai disturbi neuropsichiatrici, riporta quanto segue: *“Il blu di metilene ha delle proprietà antidepressive, ansiolitiche e neuroprotettive. Il BM ha un effetto stabilizzante sulla funzione mitocondriale. Si sono ottenuti dei risultati particolarmente promettenti, sia nella cura del disturbo bipolare a breve termine che a lungo termine”*.

Nel 1987 i ricercatori Naylor, Smith e Connelly scrivono: *“37 pazienti, in cura per disturbo bipolare, con una età compresa tra i 22 ed i 63 anni, hanno assunto 390 gocce di blu di metilene a settimana (56 gocce al giorno) per un periodo di 6 mesi. Non sono stati evidenziati effetti avversi del blu, anche se i pazienti assumevano medicinali tipo Fenelzina – Iproniazide. A chi assume questi farmaci viene sconsigliata l'assunzione di blu di metilene tramite iniezioni endovenose. Si sono evidenziate notevoli miglioramenti sui sintomi di depressione ed ansia di tutti i pazienti”* (129). Studi recenti hanno confermato questi risultati (130,131,89).

Il blu di metilene è efficace per i disturbi psicotici e dell'umore, è attivo nel trattamento degli episodi depressivi e può aiutare per l'estinzione della paura (128, 132-136).

4.1. Il BM contro l'Alzheimer e il Parkinson

Il Morbo di Alzheimer è una malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da diminuzione delle funzioni cognitive, carenze nella cura di sé e vari disturbi neuropsichiatrici e comportamentali, dovuti alla perdita di neuroni e sinapsi in varie parti del sistema nervoso centrale.

Uno studio molto accurato del 2017 afferma che: *mentre il cervello invecchia, il metabolismo mitocondriale diminuisce, e che questo fenomeno può essere il colpevole principale dietro a molte malattie neurologiche, tra cui l'Alzheimer e il Parkinson* (137).

Altri studi suggeriscono che la ricerca per trovare strategie terapeutiche per aumentare la funzione mitocondriale possa ritardare l'invecchiamento (138), e che la disfunzione mitocondriale nell'Alzheimer è determinante per l'insorgere della patologia (139-142).

Uno studio sul blu di metilene, condotto da Hani Atamna, e dal suo team al Children's, pubblicato nel numero di marzo 2008 della rivista Federation of American Societies for Experimental Biology (143), conclude che: *“...il blu di metilene, potrebbe essere in grado di rallentare o addirittura curare il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson. Usato a concentrazioni molto basse il farmaco rallenta l'invecchiamento cellulare e migliora la funzione mitocondriale, consentendo potenzialmente a coloro che soffrono di queste malattie di vivere una vita più lunga e più sana”*. Uno dei coautori dello studio, Bruce Ames, PhD, scienziato senior presso Children's ed esperto di fama mondiale in nutrizione e invecchiamento, ha dichiarato: *“Quello che potenzialmente abbiamo è un farmaco miracoloso. Scoprire che un farmaco così comune e poco costoso può essere utilizzato per aumentare e prolungare la qualità della vita trattando malattie così gravi è davvero entusiasmante”*.

Nel 2019 è stato usato il BM su mille pazienti affetti da Alzheimer, gli autori dello studio hanno dichiarato che: *"Oltre alla riduzione dell'atrofia cerebrale, siamo rimasti sorpresi di vedere i grandi effetti dei miglioramenti cognitivi del trattamento nel gruppo di pazienti con i livelli ematici più elevati di idrometiltionina, alla dose giornaliera di 8 mg... Secondo i punteggi della scala ADAS-cog, l'effetto è stato di circa 7,5 punti, o tre volte quello osservato dagli attuali trattamenti di routine per l'Alzheimer, e sarebbe equivalente a una riduzione dell'85% del declino cognitivo in 65 settimane"*. (Il farmaco citato nello studio "idrometiltionina" è blu di metilene, modificato in modo da essere somministrato in compresse e non in gocce) (144).

NOTA: L'Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) è la scala cognitiva standard utilizzata per misurare i cambiamenti neuropsicologici negli studi clinici sulla malattia di Alzheimer. Una variazione di 4 punti è generalmente considerata come indicante una differenza clinicamente significativa.

Una revisione della letteratura, che include studi clinici randomizzati che indagano i potenziali benefici del BM nel trattamento del Morbo di Alzheimer, ha riportato che: *"... I risultati degli studi indicano che la somministrazione di BM ha prodotto miglioramenti nella funzione cognitiva, riduzioni nell'accumulo di placche contenenti beta-amiloide, miglioramenti nella memoria e nella funzione cognitiva in soggetti animali e possiede proprietà antiossidanti che possono mitigare lo stress ossidativo e l'infiammazione all'interno del cervello"* (145).

Altri studi confermano il ruolo protettivo del blu di metilene nella malattia di Alzheimer attraverso la sua azione sui mitocondri e su la citocromo c ossidasi (146-152,13).

4.2. Gli effetti del blu di metilene sulla memoria

Una sola dose orale di BM migliora la memoria e l'attenzione. Uno studio clinico, nel 2016 (153), ha arruolato 26 pazienti (fascia d'età 22-62 anni) con lo scopo di studiare il miglioramento della capacità di attenzione e della memoria, in seguito alla somministrazione orale di BM, nel cervello umano di soggetti sani. Conclusioni degli autori: *"Il blu di metilene a basso dosaggio può aumentare l'attività di imaging Risonanza Magnetica Funzionale durante l'attenzione sostenuta e le attività di memoria a breve termine e migliorare il recupero della memoria"*. I partecipanti sono stati sottoposti ad una risonanza magnetica funzionale (MRI) prima e dopo un'ora dalla somministrazione del blu di metilene (a basse dosi), per valutare gli effetti sull'attività cerebrovascolare durante le attività. Lo studio ha rilevato che una sola dose orale di blu di metilene ha migliorato sia la memoria a breve termine, che la capacità di attenzione nei partecipanti (144). Altri studi hanno confermato gli effetti benefici del BM sulla memoria (154,155,152,156).

4.3. Blu di metilene e cervello annebbiato

Il cervello annebbiato o "brain fog" è un sintomo che sperimentano molte persone. È caratterizzato da confusione, dimenticanza, mancanza di concentrazione e chiarezza mentale. La confusione mentale può essere transitoria, ma spesso è esacerbata dallo stress, da infezioni, dalla mancanza di sonno o da una cattiva alimentazione. Il blu di metilene migliora la chiarezza mentale perché ottimizza la respirazione cellulare nel cervello, facendo funzionare meglio i mitocondri e dissipando, così, la "nebbia" (157,158,87).

5. Blu di metilene e sistema cardiovascolare

In che modo il blu di metilene influisce sul sistema cardiovascolare: il principale meccanismo d'azione del BM rilevante per il cuore coinvolge la sua interazione con la via del monossido di azoto (NO), che è un potente vasodilatatore (ossia rilassa i vasi sanguigni). Sebbene la vasodilatazione sia spesso benefica, in condizioni come lo shock settico o la chirurgia post-cardiaca, un'eccessiva produzione di NO può portare allo shock vasoplegico, un pericoloso calo della pressione sanguigna dovuto alla vasodilatazione diffusa.

Oltre all'azione sul monossido di azoto, il blu di metilene riduce l'espressione delle monoamminoossidasi e lo stress ossidativo nel tessuto adiposo cardiovascolare umano (159), e incrementa la respirazione mitocondriale (160,161,162). In questo modo l'integrazione di BM protegge altamente la funzione cardiovascolare, anche in caso di malattie e invecchiamento.

Numerosi studi clinici e revisioni sistematiche riportano che la somministrazione aggiuntiva di blu di metilene per la sindrome vasoplegica post-cardiochirurgica refrattaria è sicura e può fornire benefici in termini di miglioramento della stabilità emodinamica, riduzione del fabbisogno di vasopressori e riduzione significativa della mortalità. Inoltre la somministrazione aggiuntiva di blu di metilene per i pazienti con sindrome vasoplegica riduce significativamente l'insufficienza renale, l'insufficienza multiorgano e la mortalità (163-170).

5.1. Effetti neuro- e cardioprotettivi del blocco dell'azione del monossido di azoto mediante somministrazione di blu di metilene.

Il BM ha dimostrato di essere neuroprotettivo in diversi modelli di danno ischemico, anche grazie alle sue proprietà antiossidanti e di facilitazione del trasferimento mitocondriale alternativo. I ricercatori Wiklund e altri hanno dimostrato sperimentalmente effetti neuroprotettivi e cardioprotettivi del BM in un modello suino di ischemia-riperfusione globale nell'arresto cardiaco sperimentale: *"...gli effetti fisiologici durante la riperfusione includono la stabilizzazione della circolazione sistemica, un moderato aumento del flusso sanguigno corticale cerebrale, una diminuzione della perossidazione lipidica e dell'infiammazione e una minore lesione del tessuto anossico nel cervello e nel cuore"* (171).

E' stato in seguito scoperto che il BM è in grado di indurre neuroprotezione, in seguito ad arresto cardiaco, anche riducendo l'interruzione della Barriera Emato Encefalica (172).

L'effetto del BM sul danno ischemico è stato confermato in vari studi sui ratti: *"la somministrazione di BM riduce il volume dell'infarto e i deficit comportamentali in modelli di ratto di ictus ischemico e lesione cerebrale traumatica"* (173-179).

5.2. Il blu di metilene riduce le conseguenze degli ictus ischemici

L'ischemia, o cessazione del flusso sanguigno al cervello, può essere focale o globale. L'ischemia cerebrale globale è la perdita completa del flusso sanguigno cerebrale e si verifica durante traumi come arresto cardiaco, asfissia, cardiochirurgia e shock ipotensivo. L'arresto cardiaco richiede un intervento rapido ma anche con la rianimazione di solito è fatale, con un tasso di mortalità superiore al 90%. Coloro che sopravvivono, devono affrontare una serie di possibili disabilità, quali: deficit sensomotori, disregolazione dell'umore, perdita di memoria e declino cognitivo.

Una mini revisione (180) sui modelli sperimentali di ictus ha concluso che ci sono prove sostanziali che il BM sia neuroprotettivo per l'ictus ischemico; questo in base ai seguenti risultati in modelli animali:

- Il BM ha migliorato il flusso sanguigno cerebrale verso il tessuto di disadattamento perfusione-diffusione dopo la riperfusione e ha minimizzato l'iperperfusionione dannosa 24 ore dopo l'ictus;
- Il BM riduce il volume dell'infarto e i deficit comportamentali dopo ictus ischemico transitorio (nei ratti);
- Il BM migliora il flusso sanguigno cerebrale verso i tessuti a rischio dopo la riperfusione e minimizza l'iperperfusionione dannosa 24 ore dopo l'MCAO (Occlusione dell'Arteria Cerebrale Media);
- Il BM inibisce l'apoptosi e aumenta l'autofagia nei tessuti a rischio ma non all'interno del nucleo ischemico;
- Il BM modula la cascata p53-Bax-Bcl2-caspasi3, inibendo i percorsi di segnalazione apoptotici;
- Il BM modula le cascate p53-AMPK-TSC2-mTOR, migliorando le vie di segnalazione autofagica.

Uno studio più recente (2024) ha inoltre osservato che gli effetti protettivi del blu di metilene in seguito a ischemia cerebrale sono mediati anche dall'attivazione dell'Aquaporina-4 e del recettore metabotropico del glutammato (181). (L'aquaporina-4 AQP4, una proteina intrinseca della membrana, è stata convalidata come un importante bersaglio farmacologico per regolare l'equilibrio idrico nel sistema neurologico, ma non esiste ancora un singolo farmaco approvato per colpirlo con successo per uso terapeutico).

5.3. Shock

Lo shock è definito come una sindrome acuta di insufficienza circolatoria che porta a un utilizzo inadeguato dell'ossigeno. Se non controllato, lo shock può portare a danni multiorgano e ad aumenti associati di morbidità e mortalità. Lo shock settico refrattario rimane la principale causa di morte nelle unità di terapia intensiva non coronarica, soprattutto se accompagnato da insufficienza multiorgano, con un tasso di mortalità stimato del 50-60%.

Una revisione sistematica ha valutato l'utilità di blu di metilene come opzione in pazienti critici con shock risolutivo e/o refrattario (Tchen e Sullivan, 2020). Diversi studi hanno valutato il suo uso in pazienti con shock e hanno riscontrato potenziali benefici in termini di aumento significativo della pressione sanguigna e di accelerazione dell'interruzione del vasopressore catecolamina, con pochi effetti avversi (182,183).

6. BM come antidolorifico

I primi esperimenti sul dolore, dove si usava il blu di metilene sui prigionieri, risalgono al 1890 (184). Da quello studio in poi, sono state fatte molte ricerche sulla capacità del blu di metilene per alleviare il dolore in diversi casi, come il dolore postoperatorio causato da interventi chirurgici (185); mucosite orale causata dalla chemioterapia (186); artrite (187,188); cefalee da emicrania, etc.

Per capire l'effetto antidolorifico del BM è necessario ribadire la sua capacità di inibire la produzione di monossido di azoto: come visto precedentemente, in condizioni patologiche, il monossido di azoto è sovraespresso e quindi contribuisce all'infiammazione come mediatore pro-infiammatorio (91). Infatti, le persone con dolori cronici, mostrano un significativo aumento della concentrazione ematica di monossido di azoto, se comparate con le persone che non presentano dolori (189,190,91).

L'assunzione del blu di metilene è quindi utile anche nelle situazioni di:

- emicrania (191);
- lombalgia (192);
- dolore neuropatico cronico (193);
- dolori articolari (194).

Un rapporto preliminare di uno studio clinico ha rivelato che la lombalgia discogenica cronica potrebbe essere trattata con l'iniezione intradiscale di blu di metilene. *“La somministrazione di BM a livello dei dischi vertebrali ha determinato sia una riduzione importante del dolore che un aumento della mobilità. L'indice di soddisfazione dei 36 pazienti per il risultato ottenuto con la somministrazione di blu di metilene è stato del 91,6% (rispetto al 14,3% nel gruppo di trattamento con placebo)”*. Lo studio conclude che l'iniezione di blu a livello dei dischi vertebrali è un metodo sicuro, efficace e minimamente invasivo per il trattamento della lombalgia discogenica intrattabile e invalidante (192).

La sindrome delle faccette articolari è tra le possibili cause di mal di schiena cronico. Provocata da una degenerazione o infiammazione delle vertebre, la sindrome può generare dolore invalidante. Il trattamento può avvenire ricorrendo a infiltrazioni, denervazione o chirurgia mininvasiva. Uno studio clinico del 2022, eseguito su 120 pazienti, conclude: *“L’iniezione intra-articolare con BM può ridurre significativamente l’intensità del dolore, migliorare la funzione lombare del paziente, la depressione correlata al dolore e la qualità del sonno, aumentare il tasso di efficacia totale senza gravi effetti collaterali avversi”* (195).

Un altro studio clinico, progettato per studiare gli effetti del blu di metilene sulla lombalgia postoperatoria e sugli esiti funzionali dopo discectomia lombare aperta, riporta che una singola dose di BM (1 ml 0,5%) per rivestire la dura madre e i tessuti circostanti, mostra risultati promettenti in termini di sicurezza, riduzione del dolore postoperatorio ed esito funzionale rispetto al placebo (196).

NOTA: Alternativa alle iniezioni in caso di lombalgia

Il Dimetilsolfossido (v. *infra* DMSO capitolo II pag 23) è una sostanza che funge da veicolo e trasporta all’interno dell’organismo qualsiasi altra sostanza. E’ quindi possibile applicare il blu di metilene in prossimità della zona da trattare e, subito dopo, il DMSO (dimetilsolfossido), in modo che quest’ultimo vada in profondità nei tessuti (trasportando anche il BM), e abbia lo stesso effetto dell’iniezione intradiscale.

Indicazioni: preparare una soluzione composta da 30 ml di DMSO (al 50% o 60%), applicare 30 gocce di blu di metilene (all’1%) nella zona interessata e applicare poi qualche goccia di DMSO. Ripetere l’applicazione per tre volte al giorno.

6.1. Blu di metilene ed artrite

L’infiammazione è un fattore significativo del dolore nell’artrite. Il blu di metilene inibisce la produzione di citochine pro-infiammatorie, riducendo l’infiammazione e il dolore. L’osteoartrite è una forma di artrite che causa dolori articolari e rigidità, in quanto è presente la degenerazione della cartilagine.

Uno studio del 2010 riporta come: *“...l’aggiunta di blu di metilene alle cartilagini dei pazienti con osteoartrite ha abbassato la quantità di ossido nitrico (e quindi l’infiammazione) impedendo la degradazione della cartilagine stessa”*. L’abbassamento dell’infiammazione aiuta la riparazione e la nuova sintesi del collagene (188,197).

6.2. Sciacqui orali con il blu di metilene contro il dolore da mucosite orale in pazienti con tumori

La problematica orale più frequente correlata alla chemioterapia è la mucosite (stomatite), una condizione corrispondente alla comparsa di forte infiammazione e lesioni (afte, ulcere) molto dolorose nelle mucose della bocca e della gola, che possono estendersi a tutta la mucosa dell’apparato gastrointestinale. La mucosite orale è una complicanza della terapia antitumorale; causa un forte dolore che influisce sul funzionamento orale, sulla nutrizione e sulla qualità della vita.

Uno studio del 2021 riporta quanto segue: *Per valutare l’efficacia e la sicurezza del risciacquo orale con BM per il trattamento del dolore orale dovuto alla mucosite nei pazienti con cancro, abbiamo valutato retrospettivamente i pazienti che hanno manifestato dolore refrattario nonostante la terapia convenzionale... A 281 pazienti, sottoposti a chemioterapia e seguiti dalla medicina del dolore dell’Università del Texas, sono state somministrate delle soluzioni contenenti blu di metilene per effettuare ogni 6 ore degli sciacqui.*

La maggior parte dei pazienti ha avuto la scomparsa del dolore solo dopo 4 sciacqui con il BM. Le conclusioni di questo studio riportano che: Il risciacquo orale con BM è un trattamento efficace e sicuro per il dolore refrattario da mucosite orale correlato al trattamento del cancro (198,199).

6.3. Blu di metilene per il dolore acuto da herpes zoster toracico

Sessantaquattro pazienti anziani con herpes zoster sono stati randomizzati a ricevere un ciclo di 10 giorni di iniezione intradermica di blu di metilene e lidocaina (più valaciclovir orale). Conclusioni dello studio: *“...l'iniezione intradermica di blu di metilene può accorciare efficacemente il decorso della malattia, ridurre l'intensità del dolore e prevenire lo sviluppo di nevralgia posterpetica nei pazienti anziani con herpes zoster”* (200).

Anche in questo caso, se non si ha la possibilità di eseguire le iniezioni intradermiche, si può utilizzare, localmente, il BM in associazione con il DMSO.

6.4. Approfondimento: come il blu di metilene agisce sul dolore

Un altro meccanismo attraverso il quale il BM contribuisce al sollievo dal dolore è la sua azione di inibizione dell'attivazione neurale, attraverso l'azione sulla cinetica dei canali del sodio.

Il gruppo di ricerca di Lee, nel 2021, ha constatato che il BM riduce il dolore sopprimendo notevolmente l'eccitabilità neurale, essi affermano: *“...nel presente studio, abbiamo condotto esperimenti in vivo, tra cui la registrazione in vivo di un singolo nervo e il test comportamentale, per indagare se il BM smorza i tassi di attivazione neurale e, in ultima analisi, contribuisce al sollievo dal dolore. Abbiamo verificato che i tassi di attivazione neurale sono diminuiti significativamente e alla fine sono confluiti a zero dopo la somministrazione di BM. Questo evento è durato più a lungo di quello della lidocaina ed è stato modulato in modo dose-dipendente. Inoltre, si è riscontrato un netto miglioramento nei comportamenti legati al dolore. La soglia di ritiro e la latenza delle zampe posteriori (dei ratti) sono aumentate significativamente dopo la somministrazione di BM. Pertanto, questi risultati dimostrano che il BM riduce il dolore indebolendo significativamente l'eccitabilità neurale, il che implica una forte possibilità che questo colorante possa essere sviluppato come farmaco antidolorifico in futuro”*. Questo è il primo studio in vivo a chiarire l'effetto del blu di metilene sui nervi e sul sollievo dal dolore (201).

Altri studi presenti in letteratura confermano l'azione del blu di metilene sui canali del sodio (202,203). Pertanto, l'indebolimento delle correnti di sodio e la diminuzione della velocità di attivazione neurale, sono possibili meccanismi che possono chiarire come il blu di metilene contribuisce al sollievo dal dolore.

7. Diabete

Uno studio sui ratti, pubblicato nel 1949, ha dimostrato l'effetto del blu di metilene nella prevenzione del diabete e nell'abbassamento della glicemia nei ratti diabetici (204), mentre uno studio più recente (2019) ha rilevato che il trattamento con BM attenua la retinopatia diabetica (nei ratti) (205) e riduce lo stress ossidativo nelle aorte dei ratti diabetici (206). Altre ricerche sugli animali riportano miglioramenti di altri sintomi causati dal diabete (207,208,209).

8. Blu di metilene e salute degli occhi

Uno studio sui ratti, ai quali è stata indotta una retinopatia proliferativa ischemica, che può portare a cecità, ha dimostrato che l'applicazione del blu di metilene ha ridotto i parametri morfologici e biochimici della retinopatia. I ricercatori concludono che: *“Questa scoperta suggerisce l'uso del blu di metilene come nuovo trattamento per prevenire o ridurre il danno retinico nel contesto della retinopatia proliferativa ischemica”* (210).

Altri ricercatori, nel 2024, hanno dimostrato (sui ratti) che: *“il trattamento con MB può essere efficace nel prevenire i segni fisiologici e morfologici della neuropatia ottica in un modello di ipertensione oculare, che ricapitola fedelmente il glaucoma umano ad angolo aperto. Grazie al suo elevato profilo di sicurezza,*

questo farmaco potrebbe quindi rappresentare una nuova strategia farmacologica per prevenire la perdita della vista nei pazienti affetti da glaucoma” (211). Altri studi su animali hanno confermato l'azione terapeutica del BM in vari problemi oftalmici (212,213).

Non ci sono, ad oggi, studi clinici sui problemi oftalmici, tuttavia in commercio si trovano vari colliri contenenti blu di metilene, sono indicati per il trattamento di irritazioni, arrossamento e bruciore degli occhi, accompagnato da eccessiva lacrimazione e sensibilità alla luce (Innox, Iridina, etc...).

9. Lesione midollare

La lesione del midollo spinale è una malattia neurologica che coinvolge la lesione meccanica primaria e il danno infiammatorio secondario. Ridurre la neuroinfiammazione dannosa sarebbe utile per il recupero della funzione del midollo spinale. Uno studio del 2017 riporta quanto segue: *“...abbiamo testato gli effetti del blu di metilene sulla microglia sia in vitro che in un modello di lesione midollare di ratto...Conclusioni dello studio: la somministrazione di blu di metilene ha mitigato la neuroinfiammazione generale post lesione del midollo spinale, dimostrata dalla diminuzione della produzione di citochine pro-infiammatorie e degli infiltrati leucocitari. Di conseguenza, l'apoptosi neuronale è stata parzialmente inibita e la funzione locomotoria degli arti posteriori è stata migliorata dal trattamento con blu di metilene. La nostra ricerca evidenzia il ruolo del blu di metilene nell'inibire la neuroinfiammazione post-lesione del midollo spinale e suggerisce che il BM potrebbe essere utilizzato per la terapia della lesione midollare”* (214).

10. Il blu di metilene migliora la sindrome epatopolmonare

L'ipossiemia della sindrome epatopolmonare, osservata in pazienti con grave disfunzione epatica cronica, deriva da una diffusa vasodilatazione polmonare. Non è disponibile alcuna terapia farmacologica stabilita per questa condizione. A sette pazienti con cirrosi avanzata e sindrome epatopolmonare grave (con PaO₂ di 60 mm Hg o inferiore) è stato inserito un catetere arterioso polmonare e un catetere arterioso a permanenza, per la somministrazione endovenosa di blu di metilene, 3 mg/kg di peso corporeo, per un periodo di 15 minuti. Il blu di metilene per via endovenosa ha migliorato l'ipossiemia e la circolazione iperdinamica nei pazienti con cirrosi epatica e sindrome epatopolmonare grave (215). (Il fatto che questo studio riporti l'efficacia della somministrazione locale non esclude che risultati simili possano essere ottenuti con la via di somministrazione orale).

11. Virus, batteri e funghi

Il blu di metilene è utilizzato per trattare le sacche di sangue prima delle trasfusioni, in quanto consente di eliminare la presenza di eventuali virus. Si è dimostrato efficace anche nel trattamento di: malaria (216,3); *Helicobacter Pylori* (217) e nel trattamento del Covid-19. In quest'ultimo caso è stato dimostrato che i pazienti Covid-19 trattati con BM hanno una significativa riduzione della durata della degenza ospedaliera e della mortalità (218,219,220).

Quando viene usato assieme alla fototerapia, il blu di metilene sprigiona degli effetti antimicrobici ancora maggiori contro i batteri, come *E. coli* (221); i ceppi di *Acinetobacter baumannii* resistenti ai farmaci (222); contro i funghi come la candida (223), e anche contro altri virus inclusi Zika, Dengue, Ebola (224) e HIV.

Molti flavivirus, tra cui il virus della dengue (DENV), il virus Zika (ZIKV), il virus del Nilo occidentale, il virus della febbre gialla e il virus dell'encefalite giapponese sono importanti agenti patogeni umani, purtroppo senza alcuna terapia specifica. In uno studio del 2020 i ricercatori Zhong e altri hanno dimostrato che il blu di metilene è un potente antivirale ad ampio spettro contro il virus Zika e il virus Dengue sia in vitro che in vivo (225,226). Altri studi riportano che il BM, in vitro, disattiva i virus Ebola (227) e dell'HIV (228,229,230).

11.1. Blu di metilene e virus dell'epatite C

I risultati degli studi clinici dimostrano l'efficacia in uno studio clinico sull'uomo per il trattamento dell'epatite C mediante somministrazione orale di una formulazione a rilascio immediato di blu di metilene, in un dosaggio di 65 mg due volte al giorno, per un periodo di almeno 100 giorni (231).

11.2. Blu di metilene e *Candida albicans*

Uno studio in vitro ha identificato i fattori che permettono al BM di distruggere la parete della candida e di evitare che possa riprodursi (232). Studi in vivo hanno poi confermato la sua efficacia nell'eliminare questo patogeno (233,234,235,236).

11.3. Effetti del blu di metilene sui calcoli renali e sulle infezioni delle vie urinarie

In uno studio clinico 87 pazienti con infezioni ricorrenti delle vie urinarie, cistiti e nefriti, presenza di infezioni batteriche e di calcoli renali, hanno assunto per tre mesi 30 mg di blu di metilene (60 gocce) per due volte al giorno assieme ad integratori di mirtillo e salvia. In 65 pazienti si è verificata una riduzione dei calcoli con relativa scomparsa dei dolori; in 79 pazienti (91%) si è avuto un miglioramento dei sintomi e della qualità della vita. Non sono stati osservati effetti collaterali o avversi durante l'intera durata della sperimentazione. Conclusione degli autori: *“Il blu di metilene potrebbe rappresentare una soluzione promettente nella gestione dei pazienti con calcoli renali multipli di piccole dimensioni, soprattutto quando è necessario ridurre il livello di infezione concomitante senza antibiotici, e potrebbe essere utile nella prevenzione della formazione di nuovi calcoli”* (237).

11.4. Approfondimento: azione del blu di metilene su SARS COV2, HIV, Ebola, Zika e altri virus

Il valore del blu di metilene in quanto antivirale ha una ricca storia nella letteratura scientifica.

Ecco alcuni esempi dell'attività antivirale che il blu di metilene ha mostrato, sia da solo che assieme alla fototerapia. Quando lo si usa con la fototerapia, il trattamento si chiama terapia fotodinamica:

- Il blu di metilene disattiva il virus Zika e il virus Sindbis (238);
- Il blu di metilene + la luce disattivano: il virus del Nilo occidentale e HIV (239,226,240);
- Il blu di metilene + la luce riducono l'infettività del virus Ebola (241) e del Parvovirus suino (242);
- Il blu di metilene + la luce disattivano l'Enterovirus (243); il virus dell'herpes (240); il virus della dengue (244).

L'estratto di uno studio del 2020 riporta quanto segue: *“Riportiamo il caso di una coorte di 2.500 pazienti francesi trattati, tra l'altro, con blu di metilene per la cura del cancro. Durante l'epidemia di COVID-19 nessuno di loro ha sviluppato una malattia simil-influenzale. Anche se questa mancanza di infezione potrebbe essere attribuita solo al caso, è possibile che il blu di metilene possa avere un effetto preventivo per l'infezione da COVID-19”* (245). Numerosi studi clinici e in vitro hanno confermato l'efficacia del blu di metilene contro il COVID-19 (246- 251).

12. Atassia di Friedreich (FRDA)

E' l'atassia ereditaria più comune, caratterizzata da degenerazione progressiva del sistema nervoso centrale e periferico, cardiomiopatia ipertrofica e un alto rischio di diabete. La FRDA è causata da livelli anormalmente bassi di fratassina, una proteina mitocondriale altamente conservata. La *Drosophila* è stata precedentemente utilizzata con successo per modellare la FRDA in vari tipi di cellule, inclusi neuroni e cellule gliali. In questo studio si riporta lo sviluppo di un modello cardiaco di FRDA in *Drosophila*. L'imaging cardiaco in vivo ha rivelato gravi compromissioni della funzionalità cardiaca nella *Drosophila* impoverita di fratassina, tra cui un forte aumento dei diametri telesistolici e telediastolici e una diminuzione dell'accorciamento frazionario. I ricercatori di uno studio del 2013 riportano che il blu di metilene è stato in grado di prevenire la disfunzione cardiaca. Il BM ha anche parzialmente salvato il fenotipo quando somministrata post-sintomatica.

L'analisi dei derivati del BM dimostra che solo i composti con proprietà di trasporto di elettroni sono in grado di prevenire il fenotipo cardiaco (252).

È stato anche dimostrato che gli analoghi del blu di metilene aumentano i livelli di frattosina e la biogenesi mitocondriale (253,254).

13. Blu di metilene e cura della pelle

Lo stress ossidativo è la principale causa dell'invecchiamento cutaneo che include rughe, pigmentazione e capacità di guarigione delle ferite indebolita. Il blu di metilene ha mostrato una potente efficacia di eliminazione dei ROS, in fibroblasti cutanei umani in coltura derivati da donatori sani e da pazienti con progeria, una malattia genetica dell'invecchiamento precoce:

“...Rispetto ad altri antiossidanti generici e mitocondriali ampiamente utilizzati, abbiamo scoperto che il BM era più efficace nello stimolare la proliferazione dei fibroblasti cutanei e ritardare la senescenza cellulare... Il test di irritazione cutanea, eseguito su un modello 3D di pelle umana ricostruito in vitro, ha indicato che il BM era sicuro per l'uso a lungo termine e non causava irritazione nemmeno ad alte concentrazioni. L'applicazione di BM a questo modello 3D della pelle ha ulteriormente dimostrato che migliora la vitalità della pelle, promuove la guarigione delle ferite e aumenta l'idratazione della pelle e lo spessore del derma. L'analisi dell'espressione genica ha mostrato che il trattamento con BM ha alterato l'espressione di un sottoinsieme di proteine della matrice extracellulare nella pelle, tra cui l'aumento dell'elastina e del collagene 2A1, due componenti essenziali per una pelle sana. Nel complesso, il nostro studio suggerisce che BM ha un grande potenziale per la cura della pelle” (255- 259).

13.1. Trattamento delle ferite croniche con la terapia fotodinamica e blu di metilene

Ad una serie di pazienti che presentavano ferite croniche complesse di dimensioni superiori a 40 cm² con basso potenziale di guarigione, una volta alla settimana, veniva applicata localmente sulle ferite una formulazione acquosa di BM a una concentrazione di 10 mg/mL (1% p/v), che veniva poi irradiata con una sorgente luminosa a diodi emettitori di luce (LED) (660nm, 3,8 J/cm²) con 9 mW/cm² sulla superficie del tessuto. Il miglioramento dei sintomi e i tassi di recidiva sono stati valutati con un follow-up a lungo termine dal 2018 al 2021. I risultati sono stati soddisfacenti, con una significativa riduzione delle dimensioni della ferita e una diminuzione degli aspetti indicativi dell'infezione, tra cui l'odore, la presenza di essudati e la purulenza. Dopo la terapia fotodinamica mediata dal blu di metilene (MB-PDT), i pazienti hanno mostrato una secrezione della ferita significativamente ridotta, nessun segno di reazione locale e nessun effetto avverso come sensazione di bruciore, dolore, prurito, eritema cutaneo o malessere generale (260).

14. Blu di metilene in medicina veterinaria

Il blu di metilene è la prima linea di difesa negli acquari, per disinfettare in modo sicuro ed efficace l'acqua, e per proteggere i pesci dalle infezioni derivate da funghi. E' stato anche usato dai veterinari, per curare la metaemoglobinemia in cani e gatti (261,262).

Nelle mucche, il blu di metilene inibisce il parassita *Neospora caninum*, che è stato fortemente associato ai problemi riproduttivi (263). Talvolta, le mucche sono avvelenate dai nitrati, tramite la contaminazione da parte di fertilizzanti nella loro scorta d'acqua. Uno studio del 1983, pubblicato su The Veterinary Record, ha mostrato che la cura con il blu di metilene (1 mg/kg) era un antidoto efficace (264,265,266).

Il blu di metilene (MB) è il farmaco di scelta nel trattamento della metaemoglobinemia nell'uomo e nella maggior parte degli animali domestici, ma è segnalato come controindicato per altre patologie, nei gatti e nei cani (267,268).

Vista la quantità insufficiente di studi nonché gli esiti contrastanti, è meglio evitare l'uso del BM negli animali domestici. Tuttavia, nel sito di Thomas Sandberg, un naturopata animale certificato e nutrizionista carnivoro, si trovano varie informazioni sull'uso del BM su cani e gatti <https://theanimalnaturopath.com/all-about-methylene-blue-for-humans-and-pets-dogs-and-cats/>

15. Sicurezza

Il blu di metilene viene venduto sotto forma di polvere cristallina e in forma liquida all'1%, che può essere facilmente aggiunto alle bevande con un contagocce, e consumato oralmente. Il preparato in polvere è in forma pura, disponibile in provette da 1 grammo, da ricostituire in 100 ml di acqua depurata. E' fondamentale assumere esclusivamente il blu di metilene di grado USP che garantisce la purezza del farmaco. Il grado USP (United States Pharmacopeia) è uno standard di qualità rigoroso che garantisce che il prodotto sia conforme alle normative e ai criteri di sicurezza stabiliti, come l'assenza di metalli pesanti e altre sostanze dannose.

Alcune farmacie dotate di laboratorio di preparazione di farmaci galenici, preparano le compresse di BM da 10, 20 e 30 milligrammi.

PRECAUZIONI: il blu di metilene, come qualsiasi altra sostanza, potrebbe provocare una reazione allergica in chi lo assume. È un evento estremamente raro ma è bene evitarlo. Prima di iniziare il trattamento è quindi opportuno assumere una sola goccia di BM (in un bicchiere d'acqua), e assicurarsi che non si sviluppi nessun tipo di fastidio, tipo lacrimazione, starnuti, prurito al naso ed agli occhi, congestione nasale, affaticamento respiratorio, orticaria, prurito generalizzato.

16. Alte o basse dosi

Il blu di metilene mostra effetti molto diversi a basse dosi, rispetto a ciò che fa ad alte dosi: questa è la "risposta alla dose ormetica", per cui gli effetti di una dose bassa sono opposti a quelli di una dose alta. "Il blu di metilene è un farmaco sicuro, se usato a dosi terapeutiche (<2mg/kg), ma può causare tossicità ad alte dosi" (269). A basse dosi, il blu di metilene ha proprietà antiossidanti e di miglioramento della respirazione cellulare senza pari che influenzano la funzione del sistema nervoso (155); ad alte dosi può invece avere l'effetto contrario, promuovendo la produzione di radicali liberi e lo stress ossidativo nel corpo, ossia fungendo da pro-ossidante. Questi rischi vanno dall'aumento della pressione sanguigna e della resistenza vascolare ai disturbi della funzione cardiaca e della ritmicità (269).

In caso di assunzione di una dose troppo elevata di BM, la vitamina B3 (niacinamide) ne riduce gli effetti collaterali (270).

17. Posologia

Innanzitutto è necessario fare il test di tolleranza, assumendo una sola goccia di BM (in un bicchiere d'acqua). Poi si può passare ad una delle tre modalità di assunzione in elenco sotto:

I) A seconda del tipo di patologia e della gravità dei sintomi si assume una dose che va da 0,5 a 2 mg per chilo di peso corporeo: **una goccia contiene 0,5 mg di BM** (all'1%) per cui un soggetto che pesa 50 kg dovrebbe assumere 50, 100, 150 o 200 gocce al giorno (a seconda della risposta clinica), suddivise in due somministrazioni (mattina e pomeriggio o sera) (271). In ogni caso è opportuno iniziare con basse dosi (per esempio 10 gocce al giorno) e aumentare le gocce gradualmente nei giorni successivi.

II) Si inizia con 10 mg al giorno (20 gocce): le gocce vanno assunte in un bicchiere d'acqua o succo di frutta, al mattino preferibilmente dopo aver fatto colazione. Dovendo fare due somministrazioni al giorno si prendono quindi 10 gocce al mattino e 10 di sera, prima di andare a dormire. Questa dose è consigliata per chi

non ha particolari problemi di salute. Chi invece presenta patologie croniche assume questa dose per una settimana, per poi aumentare come indicato di seguito.

Dopo una settimana si passa a 20 mg al giorno (40 gocce) per un'altra settimana e, la settimana successiva si aumenta ulteriormente e questa sarà la dose di mantenimento: si assumeranno quindi 30 mg al giorno (60 gocce), sempre suddivise in due assunzioni giornaliere (in questo caso 30 gocce la mattina e 30 la sera).

III) Anche la posologia consigliata dal dottor Thomas E. Levy non tiene conto del peso corporeo, ed è la seguente: per i pazienti meno critici, così come per i pazienti ambulatoriali, il dosaggio orale di BM può variare da 10 mg a 50 mg (da 20 a 100 gocce) e tale dosaggio può essere assunto da una a tre volte al giorno, aggiustato verso l'alto o verso il basso in termini di dimensioni e frequenza della dose, a seconda della risposta clinica. Anche dosi più elevate possono essere comodamente utilizzate per tempi limitati.

- 200 mg (400 gocce) al giorno per stabilizzare i pazienti COVID che non sono ancora in condizioni critiche è una dose ragionevole.

- Una dose adeguata di integrazione regolare può variare da 5 a 15 mg (da 10 a 30 gocce) al giorno per una buona salute generale, se non ci sono sintomi mirati o condizioni mediche.

- Inoltre il dottor Levy consiglia l'aggiunta di un cucchiaino di acido ascorbico: questo determina sia un maggior assorbimento della vitamina C a livello cerebrale, sia la decolorazione della soluzione, che evita di macchiare (per circa due ore) la mucosa orale e i denti.

Il Dottor Thomas E. Levy, MD, JD, è un cardiologo e ha scritto 13 libri su questioni relative alla salute. La maggior parte del suo lavoro è incentrato su come ripristinare e mantenere una buona salute di fronte alle diverse forme di tossicità che le persone affrontano quotidianamente (272,273).

18. Avvelenamento

In caso di avvelenamento (da veleni o overdose da farmaci), negli ospedali viene somministrata una dose di blu di metilene di 2 mg/kg per via endovenosa nell'arco di 5 minuti (7).

Laddove dovesse esserci un'emergenza e un impedimento nel raggiungere un ospedale, l'assunzione orale corrispondente (di 2 mg/kg) equivale a 4 gocce ogni kg di peso corporeo (da assumere sempre disciolte in un bicchiere di acqua o succo di frutta).

19. Blu di Metilene (BM) e Diossido di Cloro (CDS).

Sono due sostanze che hanno effetti simili e opposti a seconda delle dosi, è quindi opportuno non assumerle entrambe ma scegliere se assumere solo il BM o solo il CDS.

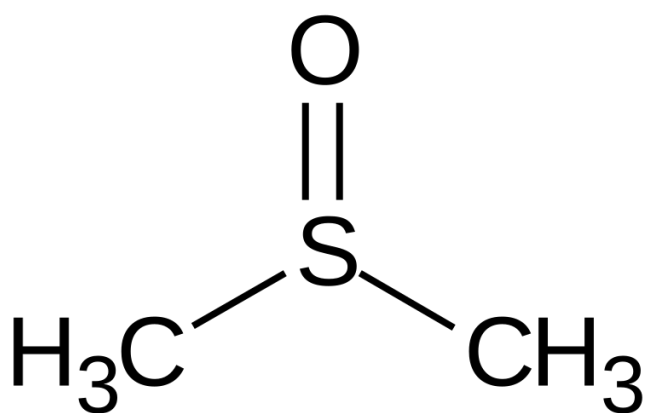
20. Controindicazioni

Le persone affette da favismo (carenza di G6PHD), non possono assumere il blu di metilene in quanto, in questi soggetti, il BM può provocare emolisi.

Disturbi cardiaci: un eventuale tachicardia o palpitazioni si possono avvertire se il dosaggio del BM è più alto di quello che occorre, oppure quando la persona mangia prevalentemente carboidrati e/o assume troppi caffè, bevande energetiche o integratori tipo Maca (*Lepidium meyenii*). In questi casi è necessario diminuire il dosaggio di BM giornaliero.

II**DMSO**

(Dimetilsolfossido)



INDICE

Introduzione	25
I PARTE	
1. Proprietà farmacologiche del DMSO	25
1.2. Penetrazione cutanea e veicolo per la diffusione sistemica di altre sostanze	25
2. Effetti antinfiammatori	25
2.1. Effetto terapeutico documentato di varie malattie infiammatorie croniche	26
3. Antiossidante	27
4. Riparazione dei danni vascolari a carico di cuore e cervello	27
5. Azione tranquillante e soppressore dello stress	27
6. Amiloidosi	27
6.1. Il DMSO scompone le fibre amiloidi in piccole subunità che vengono poi eliminate con le urine	28
6.2. Alzheimer e altre demenze causate da amiloidosi (studi clinici con l'uso di DMSO)	28
7. Lesioni del midollo spinale	29
8. Patologie oftalmiche	29
9. Potere analgesico	30
10. Effetto antiaggregante e anticoagulante	30
11. Virus, batteri e funghi	31
11.1. COVID-19	31
12. Patologie cutanee	31
13. Crioconservazione e crioprotezione	31
14. Radioprotezione	32
15. Modulazione dell'attività enzimatica	32
16. Trattamento dei tumori	32
17. Studi clinici	33
18. Sicurezza	33
18.1. Effetti collaterali e controindicazioni	34
II PARTE	
19. Indicazioni generali per l'uso	34
19.1. Miscela di base	34
19.2. Acqua	34
19.3. Uso esterno	35
19.4. Concentrazioni di DMSO per le varie applicazioni	35
19.5. Ferite e scottature	35
19.6. Mucosa orale	35
19.7. Attenzione	35
19.8. Note	36
19.9. Assunzione orale	36
19.10. Dove acquistare il DMSO	37
III PARTE	
20. Applicazione del DMSO associato ad altre sostanze	37
20.1. DMSO e procaina: trattamento del dolore	37
20.2. DMSO ed ematossilina	38
20.3. DMSO e acido ascorbico per eliminare cicatrici e combattere i segni del tempo	38
20.4. DMSO abbinato al diossido di cloro	39
21. Applicazione del DMSO negli animali	39
Bibliografia	99

Introduzione

Il Dimetilsolfossido (DMSO) è un liquido limpido e inodore che viene estratto dal legno. Può essere applicato sulla cute e, previa opportuna diluizione, può essere bevuto o iniettato per via parenterale. Questa sostanza viene spesso utilizzata per la crioconservazione di sangue e derivati, embrioni, cellule, sperma e tessuti per applicazioni cliniche e di laboratorio.

Il corpo converte gradualmente la maggior parte del DMSO somministrato in metilsulfonilmetano (MSM) ovvero zolfo organico. Il Metilsulfonilmetano (MSM) è quindi un metabolita del DMSO conseguente alla sua ossidazione. Viene utilizzato anche nel trattamento dell'osteoartrite (come integratore alimentare) per il mantenimento del tessuto connettivo. L'MSM è disponibile nei tessuti e nei fluidi corporei dei mammiferi placentati, vi è quindi una naturale produzione endogena.

La letteratura scientifica riporta che il DMSO ha dimostrato di avere una quantità e una qualità sorprendenti di effetti curativi, sia sugli esseri umani che sugli animali. Ad oggi ci sono più di 10.000 articoli scientifici di medicina sul DMSO, la ricerca medica e farmacologica suggerisce ripetutamente che il DMSO offre la più grande quantità e diversità di proprietà mai attribuite a una singola sostanza.

I PARTE

1. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE DEL DMSO

1.2. Penetrazione cutanea e veicolo per la diffusione sistemica di altre sostanze

Il DMSO è un ottimo solvente e ha la capacità di veicolare altre sostanze in esso disciolte attraverso le membrane e i tessuti.

Le proprietà di permeabilità della membrana cellulare del DMSO sono dovute alla sua capacità di attraversare facilmente le barriere biologiche, come la cute, la membrana citoplasmatica, le membrane degli organelli cellulari e la barriera ematoencefalica (1). Mentre attraversa queste membrane biologiche, il DMSO può portare con sé anche altre sostanze, come ad esempio molecole di farmaci (2,3,4).

Quando miscelati con DMSO, molti farmaci sembrano essere potenziati nel loro effetto fisiologico; quindi sono necessarie dosi più piccole e viene rilevata una minore tossicità (4,5,6).

Numerosi test hanno dimostrato che il DMSO marcato con il radioattivo e applicato sulla pelle viene rilevato nel sangue entro 5 minuti (7) e in tutti gli organi del corpo entro 20 minuti; nei denti e nelle ossa entro un'ora. Nell'occhio si accumula più densamente nella cornea, mentre il cristallino ha la concentrazione più bassa. Penetra anche la membrana delle mucose, la barriera ematoencefalica, le cellule, le membrane degli organi e le membrane microbiche (48), ma, a differenza di altri solventi, non è dannoso per le membrane durante la penetrazione e l'assorbimento (7,8).

Il ruolo di veicolo del DMSO non ha eguali e rende possibili alcuni concetti terapeutici completamente nuovi.

2. Effetti antinfiammatori

Vari studi della letteratura scientifica dimostrano che il DMSO possiede effetti immunomodulatori, come il potenziamento immunitario, ed effetti antinfiammatori nell'immunità innata. Inoltre, il DMSO

influenza anche l'immunità adattativa regolando l'espressione dei fattori di trascrizione nelle cellule immunitarie (9).

L'azione antinfiammatoria del DMSO, soprattutto nei processi acuti, deriva dalle proprietà inibitorie e bloccanti della sintesi dei mediatori infiammatori (prostaglandine, interleuchine...) e, quindi, dà un effetto livellante o "tampone" sull'immunità cellulare (10,11,12,13,14,15).

Un altro sistema che ne determina le proprietà antinfiammatorie è dovuto alle sue proprietà antiossidanti, ossia alla capacità di "disattivare" i radicali idrossilici, che danneggiano i tessuti e si producono a seguito di ischemia, infiammazione, trauma, etc. (16).

2.1. Effetto terapeutico documentato di varie malattie infiammatorie croniche:

- Artrite reumatoide: (17);
- Colite ulcerosa (18);
- Infiammazione delle cellule intestinali (19-24);
- Prostatite Cronica e malattia di Peyronie (25,26,27);
- Edema (28);
- Artrite: (29,30);
- Setticemia (10);
- Shock emorragico: (31);
- Lesioni polmonari acute: (32);
- Diabete autoimmune (33,34);
- Cistite (infettiva e non): il DMSO è stato approvato per la prima volta dalla FDA per il trattamento della cistite interstiziale nel 1978. Prima di allora non esisteva un trattamento veramente efficace per questa patologia. La cistite interstiziale è un'infiammazione del rivestimento interno della vescica. Si tratta di una flogosi non sostenuta da microrganismi. I sintomi sono simili alla cistite infettiva ma la cistite interstiziale non è causata da batteri e non risponde al trattamento antibiotico. Il DMSO è il trattamento generalmente riconosciuto e approvato per questa condizione (35-45, 27).
- Sclerodermia.

La sclerodermia è una condizione patologica la cui causa resta sconosciuta, si manifesta con calcificazione dei tessuti corporei e può danneggiare anche vari organi interni, è una malattia per la quale il DMSO si è dimostrato, fino ad ora, il trattamento più efficace.

Uno dei più grandi studi sulla sclerodermia mediante DMSO è stato condotto presso la Cleveland Clinic, in Ohio, dove sono stati trattati 43 pazienti a partire dal 1965. Questi pazienti erano stati diagnosticati come lievi, moderati o gravi e avevano sofferto di sclerodermia per un tempo da 1 a 25 anni. Sono stati trattati con concentrazioni dal 30 al 100% di DMSO applicato in varie aree della cute o addirittura all'intero corpo. Lo studio conclude che: *"...Le manifestazioni cutanee vengono alleviate lentamente ma definitivamente in alcuni pazienti mediante l'applicazione di DMSO. Nella maggior parte dei casi, è necessaria una terapia a lungo termine da uno a due anni per ottenere un miglioramento cutaneo significativo. Il bruciore e il prurito iniziali che si verificano nella maggior parte dei pazienti di solito si attenuano spontaneamente dopo una o due settimane di trattamento"* (46).

Una revisione del 2022 conferma l'efficacia terapeutica del DMSO per la sclerodermia, gli autori dichiarano: *"Il DMSO si è dimostrato promettente nel trattamento off-label del carcinoma basocellulare, delle ulcere da pressione, della sclerodermia, dell'herpes simplex, delle infezioni fungine cutanee e dell'amiloidosi"* (47).

3. Antiossidante

Come riportato anche precedentemente, le proprietà antiossidanti del DMSO sono dovute principalmente alla sua capacità di "disattivare" i radicali idrossilici, che danneggiano i tessuti e si producono a seguito di ischemia, infiammazione, trauma, infezioni etc. (16, 48-52).

4. Riparazione dei danni vascolari a carico di cuore e cervello

Una revisione della letteratura, sia di base che clinica, sulle azioni biologiche del DMSO nel danno o nella disfunzione cardiaca e del sistema nervoso centrale indica che questo agente, da solo o in combinazione con altre molecole sinergiche, neutralizza o attenua le complicanze patologiche che hanno danneggiato o possono danneggiare ulteriormente questi due sistemi di organi. Gli effetti del DMSO lo rendono potenzialmente utile nel trattamento di disturbi medici che coinvolgono lesioni alla testa e al midollo spinale, ictus, disfunzione della memoria e cardiopatia ischemica (53 - 63).

Il DMSO è stato introdotto come potenziale agente terapeutico per lesioni alla testa, al midollo spinale e per l'ictus nei primi anni '70 da De la Torre e dal suo gruppo (64-71, 61) in seguito a una serie di studi su primati non umani. Questi resoconti sono stati confermati da altri ricercatori utilizzando una varietà di modelli animali con traumi al Sistema Nervoso (72 -79).

Nel 1971, il dottor Jack de la Torre applicò il DMSO alle lesioni del sistema nervoso centrale e scoprì che era in grado di abbassare la pressione intracranica meglio di qualsiasi altra sostanza conosciuta. Allo stesso modo osservò che: *stabilizza la pressione sanguigna; migliora la capacità respiratoria; regola la produzione di urina e migliora il flusso sanguigno attraverso il midollo spinale, verso le aree in cui erano presenti lesioni* (80,70,61,75,76,78,81,82,83).

È stato anche dimostrato che il DMSO inverte gli effetti dell'ischemia cerebrale nel modello dei primati (84,71).

5. Azione tranquillante e soppressore dello stress

Il DMSO ha anche un effetto sedativo in quanto guida l'oscillazione che avviene tra le due parti vegetative verso il lato parasimpatico. Questa proprietà è dovuta alla sua capacità di inibire l'enzima responsabile del rilascio dell'acetilcolina (85).

Inoltre, il DMSO può essere utilizzato per trattare disturbi psicologici come la schizofrenia, grazie alla sua capacità di inibire la secrezione di interleuchina 2 (IL-2) (86,87,27).

6. Amiloidosi

Una proteina diventa amiloide se, a causa di un'alterazione della sua struttura secondaria, acquisisce una forma aggregata insolubile. Cosa fa sì che una proteina normale diventi amiloide? Ci sono diverse teorie, una delle più probabili è che qualche forma di infiammazione possa causare danni a una proteina normale e, quando il processo alterato inizia, può replicarsi e amplificarsi.

L'amiloidosi è una malattia caratterizzata da proteine amiloidi depositate in modo anomalo in vari tessuti del corpo; può essere molto difficile da diagnosticare, soprattutto nelle fasi iniziali, in quanto i sintomi variano ampiamente a seconda dell'organo o tessuto dove si accumulano i depositi di amiloide.

L'amiloidosi può colpire tanti organi interni, i sintomi possono assomigliare a tanti altri disturbi e spesso si sospettano altri problemi; inoltre è una malattia che può essere localizzata (se colpisce solo un organo) o sistemica (se colpisce più organi). Due condizioni comuni associate all'amiloidosi localizzata sono il diabete

di tipo 2 (dove la proteina amiloide si accumula nel pancreas) e l'Alzheimer, dove le proteine amiloidi si accumulano nel cervello.

Possono essere interessati anche il cuore, le vie respiratorie, la milza (che può ingrandirsi e talvolta rompersi) e a volte può essere colpito anche il sistema gastrointestinale, causando diarrea, vomito e sanguinamento.

Il trattamento convenzionale per l'amiloidosi consiste principalmente in steroidi e chemioterapia, ma questi trattamenti hanno generalmente un successo limitato.

6.1. Il DMSO scompone le fibre amiloidi in piccole subunità che vengono poi eliminate con le urine

I ricercatori M. Ravid, I. Kedar, M. Greenwald ed Ezra Sohar (88) hanno condotto un importante studio sui topi utilizzando il DMSO presso la Sachler School of Medicine, Università di Tel Aviv in Israele. L'amiloidosi è stata indotta in questi topi iniettandoli quotidianamente per 18 giorni con caseina priva di vitamine. Sono stati quindi studiati per i successivi 60 giorni fino a quando non sono stati soppressi e sottoposti all'autopsia.

L'urina di topi trattati con DMSO ha mostrato fibrille amiloidi rotte, subito dopo l'inizio del trattamento con DMSO. Quando i topi trattati con DMSO sono stati sottoposti all'autopsia, i loro fegati erano completamente privi di depositi di amiloide. I fegati dei topi di controllo, che non erano stati trattati con DMSO, erano invece carichi di amiloide. Questo studio ha dimostrato che il DMSO dissolve la proteina amiloide, che viene poi eliminata con le urine (88).

Gli stessi autori del suindicato studio hanno confermato, in uno studio clinico, l'eliminazione di materiale fibrillare (amiloide) dalle urine di 11 pazienti con nefropatia amiloide a cui era stata somministrata una dose di prova di DMSO. A questo esperimento sono stati sottoposti anche nove pazienti affetti da proteinuria per altre cause ma, nonostante il trattamento con DMSO, nelle urine di questi ultimi non c'era traccia di materiale fibrillare (89).

Altri numerosi lavori hanno in seguito confermato la capacità del DMSO di scomporre le fibre amiloidi in piccole subunità che vengono poi espulse con le urine (90-95, 23,24,45).

6.2. Alzheimer e altre demenze causate da amiloidosi (studi clinici con l'uso di DMSO)

È ormai generalmente accettato che la proteina beta amiloide sia coinvolta nello sviluppo e nella progressione della malattia di Alzheimer: *il DMSO dissolve l'amiloide nelle lesioni cerebrali di questa grave patologia neurologica.*

Quando una persona invecchia, la circolazione di solito si deteriora gradualmente: ciò può causare una riduzione nell'apporto di ossigeno e sostanze nutritive al cervello con conseguente riduzione delle capacità mentali in età avanzata. Con una quantità ridotta di ossigeno e sostanze nutritive, le cellule cerebrali possono danneggiarsi o morire: il DMSO può impedire che ciò accada (96,97,98,99).

I risultati di uno studio che coinvolgeva l'uso del DMSO (nel trattamento dei pazienti affetti da Alzheimer) sono stati presentati alla Quarta Conferenza Internazionale sull'Alzheimer's Disease and Related Disorders. In questo studio, 18 pazienti con probabile malattia di Alzheimer sono stati trattati con DMSO e valutati regolarmente per nove mesi.

Conclusioni degli autori: “...Grandi miglioramenti sono stati osservati in questi pazienti dopo soli tre mesi di trattamento. Il miglioramento è stato ancora più evidente dopo sei mesi di trattamento. L'efficacia del trattamento è stata ottenuta dai risultati di test neurologici e neuropsicologici che hanno mostrato un

miglioramento della memoria, della concentrazione e della comunicazione. Anche il disorientamento nel tempo e nello spazio è diminuito considerevolmente” (100,101,102,103).

7. Lesioni del midollo spinale

Le lesioni gravi alla colonna vertebrale, in particolare quelle che coinvolgono il midollo spinale, sono spesso molto difficili da trattare con i metodi convenzionali. Spesso è impossibile sapere, per molto tempo, se è stato danneggiato il midollo spinale, in seguito a incidenti automobilistici, nei vari incidenti sul lavoro, infortuni sportivi o altri traumi.

Queste lesioni causano anche la formazione di radicali liberi, edemi, diminuzione del flusso sanguigno e mancanza di ossigeno. Dopo una lesione del midollo spinale i vasi sanguigni si restringono con conseguenti ischemia ed edema. Senza un trattamento adeguato, il tessuto danneggiato si altera. Questo può portare alla paralisi, temporanea o permanente, anche se il midollo spinale non è stato gravemente danneggiato dalla lesione originale.

Il trattamento con DMSO dovrebbe essere iniziato il prima possibile dopo l'infortunio. Più lungo è il ritardo nel trattamento, più è probabile che si verifichi un danno permanente. Tuttavia, il trattamento con DMSO, anche anni dopo l'infortunio, può determinare una diminuzione del danno.

Diversi studi hanno dimostrato come il DMSO influisce sulle lesioni del midollo spinale (104,105,106).

Il DMSO è stato utilizzato in lesioni sperimentali del midollo spinale, ma non è stato studiato su una vasta popolazione umana (107). I risultati degli esperimenti sugli animali indicano che se un grave trauma del midollo spinale viene trattato con DMSO per via endovenosa entro due ore, la paralisi può essere prevenuta (64,108). La maggior parte dei resoconti è coerente con questa azione del DMSO (109,110,111).

Un confronto del DMSO con altre terapie standard, come steroidi, ossigeno iperbarico, mannitolo o urea, suggerisce che il DMSO ha un'efficacia di gran lunga superiore, nelle lesioni spinali indotte sperimentalmente. Il DMSO determina un recupero sensomotorio più rapido, un danno neurale ridotto al midollo, un minor edema del tessuto dopo un trauma, un ritorno del tono muscolare aumentato e un ritorno più precoce dei potenziali evocati somatosensoriali rispetto ai trattamenti comparabili (112,64,109,110,111,113).

Altri studi hanno dimostrato che il DMSO può proteggere gli assoni e le loro guaine mieliniche dopo un trauma al midollo spinale, riducendo al contempo l'infiammazione, la cavitazione dei tessuti e aumentando il flusso sanguigno del midollo spinale (109,110,114,115). È stato recentemente riportato che il DMSO è in grado di apportare un miglioramento significativo alla membrana assonale della cavia dopo un infortunio (116).

8. Patologie oftalmiche

Alcuni dei miglioramenti più importanti della vista con l'uso del DMSO si sono verificati nel trattamento della retinite pigmentosa, che è una delle principali cause di cecità. Uno dei primi medici a usare il DMSO per gli occhi è stato il dottor Robert Hill di Longview, Washington. I suoi primi studi furono riportati negli Annali della New York Academy of Sciences del gennaio 1975: *“dei cinquanta pazienti trattati con DMSO, ventidue sono migliorati nell'acuità visiva; nove sono migliorati nei campi visivi; e cinque sono migliorati nell'adattamento al buio. Due pazienti hanno continuato a regredire e il resto non ha avuto cambiamenti misurabili”* (117).

Altri studi riportano l'efficacia del DMSO nella riparazione corneale in seguito a bruciature acide (118,119).

L'assenza di tossicità e l'efficacia del DMSO per uso oftalmico sono state confermate da una revisione pubblicata dalla rivista *American Journal of Surgery* (120) che afferma: “...*I soggetti umani sono stati esaminati oftalmologicamente dopo due anni e mezzo di terapia con DMSO senza tossicità oculare. Il DMSO è clinicamente ben tollerato, con pochi effetti collaterali fastidiosi*”.

Uno dei possibili protocolli per una terapia oftalmica è quello del dottor Kalcker (120) che si prepara nel modo seguente:

- 50 ml di soluzione salina (NaCl 0,9%)
- 0,5 ml di CDS (biossido di cloro)
- 0,3 ml di DMSO (al 70%)

NOTA: Il dosaggio riportato nella versione italiana del libro del dottor Kalcker contiene un errore rispetto a questo protocollo, per chiarimenti in merito: <https://andreaskalcker.com/it/protocolli-cds/protocollo-o/>

Passi da compiere: in una bottiglietta di vetro con contagocce in vetro o in HDPE (polietilene ad alta densità), mescolare 50 ml di soluzione fisiologica, 0,5 ml di CDS e 0,3 ml di DMSO (al 70%). Assicurarsi che gli ingredienti siano ben mescolati nel contenitore.

Istruzioni per l'applicazione:

In caso di disturbi agli occhi o di sinusite, applicare alcune gocce sull'occhio interessato o sul naso ogni due ore.

Precauzioni: Se il paziente porta lenti intraoculari (lenti artificiali che si applicano chirurgicamente per sostituire il cristallino), è preferibile non utilizzare il DMSO nei colliri oftalmici.

La soluzione deve essere conservata in un luogo fresco e buio. La sua efficacia dura circa tre giorni. Dopo questo tempo, la soluzione perderà rapidamente la sua efficacia e diventerà trasparente. Si raccomanda quindi di preparare una nuova soluzione.

Questo protocollo è un'opzione efficace e sicura per trattare le condizioni oftalmiche e otorinolaringoiatriche. Assicurarsi di seguire le istruzioni per la preparazione e l'applicazione, nonché le precauzioni raccomandate. (Fonte: <https://andreaskalcker.com/it/protocolli-cds/protocollo-o/>).

Un altro protocollo, oltre a quello sopra descritto, consiste nel mescolare cinque grammi di DMSO puro con 1000 millilitri di perfusione salina isotonica. Da questo, la quantità necessaria per il collirio può essere prelevata utilizzando una pipetta in vetro. (L'uso di contenitori in plastica va evitato, v.*infra* II parte pagina 34).

9. Potere analgesico

L'effetto analgesico che si ottiene con la somministrazione di DMSO è dovuto alla sua capacità di ridurre la velocità di trasmissione dell'impulso nervoso, non agisce quindi come gli anestetici che, invece, esercitano la loro azione agendo sui canali ionici presenti nelle membrane delle cellule nervose (121,122,123,3,124).

10. Effetto antiaggregante e anticoagulante

Il DMSO concorre a ridurre l'aggregazione piastrinica e a diminuire la formazione di trombi nei siti anastomotici dei piccoli vasi sanguigni, proteggendo così l'endotelio. Le capacità anti-ischemiche e di eliminazione dei radicali del DMSO proteggono il tessuto circostante da danni acuti causati da infarto o trombosi; inoltre, è stato segnalato che il DMSO normalizza la circolazione dei tessuti, quando si verificano

ischemia o altre lesioni al tessuto vascolare. L'azione antitrombotica è dovuta all'inibizione dell'aggregazione piastrinica (125,126), alla vasodilatazione (70), alla protezione delle pareti interne dei vasi sanguigni (endotelio vascolare) eliminando depositi o aderenze (127), e migliorando la diffusione dell'ossigeno (121).

Nel suo studio “Ruolo del dimetilsolfossido nei sistemi prostaglandina-trombossano e piastrinici dopo ischemia cerebrale”, il Dottor J.C. De la Torre afferma: “...*prove dirette ed empiriche indicano che la somministrazione endovenosa di DMSO può arrestare o invertire l'ischemia cerebrale ed extracerebrale a seguito di danno sperimentale o clinico.... è ragionevole supporre che il DMSO possa fornire un approccio primario al trattamento dei disturbi ischemici cerebrali, miocardici, renali e indotti dalle piastrine*” (55,128,129,2,3).

11. Virus, batteri e funghi

Gli effetti batteriostatici, antivirali e antimicotici del DMSO sono stati studiati con i più diversi tipi di microrganismi. Molte altre indagini effettuate in laboratorio mostrano che una soluzione di DMSO combatte batteri, virus e funghi, anche se diluita, e, inoltre, migliora la distribuzione di altri principi attivi antimicrobici, rafforzandone l'efficacia (130,131,132,133).

Il DMSO ha dimostrato di essere efficace nel trattamento delle infezioni virali, compreso l'herpes virus. I risultati sono stati ottenuti con una combinazione di DMSO e vari farmaci antinfiammatori e antivirali, nonché con il solo DMSO (134,135,3).

11.1. COVID-19

L'applicazione di spray nasale contenente DMSO ed etanolo durante la pandemia di COVID-19 può proteggere gli operatori sanitari: questo dato è stato ottenuto attraverso studi randomizzati e controllati (136,137).

12. Patologie cutanee

Un ampio studio su 1.371 pazienti in Cile, con ulcere cutanee croniche è stato presentato negli Annali del 1975 dell'Accademia delle Scienze di New York. Le ulcere cutanee erano dovute a un'ampia varietà di cause tra cui piaghe diabetiche, ferite infette e ustioni. La maggior parte delle ustioni erano infette. Molte delle piaghe erano presenti da anni ed erano state trattate senza successo con altri farmaci.

Il trattamento utilizzato consisteva in DMSO miscelato con antibiotici e agenti antinfiammatori. La miscela, nella maggior parte dei casi, è stata spruzzata direttamente sulle ferite. In tutti i casi, la terapia è stata somministrata tre volte a settimana. In alcuni casi di ferite profonde l'applicazione poteva provocare un temporaneo dolore, tuttavia questo dolore era di breve durata e di intensità moderata, tanto da non impedire il proseguimento del trattamento.

La maggior parte dei pazienti ha ricevuto un sollievo immediato e in alcuni casi il dolore è cessato completamente dopo il primo trattamento. Il dottor Mirando-Tirado ha affermato di essere rimasto sorpreso dalla rapida guarigione avvenuta dopo soli tre trattamenti in alcune ferite superficiali infette. Sul totale (1371) dei pazienti, 1.313 (il 95,04%) sono stati considerati completamente guariti e in grado di riprendere le normali attività (138).

13. Crioconservazione e crioprotezione

Il DMSO è stato utilizzato come soluzione di crioconservazione per sperma, embrioni, piastrine, altri componenti ematici, cellule tumorali e cellule di coltura tissutale. Il DMSO viene aggiunto ad una concentrazione finale del 10% quando le cellule vengono congelate ed è superiore al glicerolo come soluzione di crioconservazione in particolari condizioni (139, 48).

14. Radioprotezione

L'esposizione dei tessuti a radiazioni ionizzanti provoca emissioni di radicali liberi che danneggiano le cellule. In vitro, DMSO e DMS in quantità minori possono proteggere cellule e organi da radiazioni ionizzanti. Ashwood-Smith ha riferito che l'applicazione locale di DMSO per soli 5 minuti prima di esporre i topi a dosi letali di radiazioni ionizzanti ne ha impedito la morte (140, 48).

15. Modulazione dell'attività enzimatica

Il DMSO è in grado di modulare l'attività di vari enzimi grazie alla sua capacità di modificare la disposizione molecolare spaziale (configurazione) delle strutture proteiche e dei loro co-componenti, infatti la capacità degli enzimi di ottenere una rapida accelerazione delle reazioni chimico-biologiche è data dalla conformazione spaziale corrispondente del cosiddetto centro attivo.

Due esempi:

1- Inibizione dell'enzima alcol deidrogenasi (141,142, 48).

2- Stimolazione dell'attività dell'enzima collagenasi. In questo modo il DMSO è in grado di influenzare la formazione di (nuovo) tessuto connettivo e può anche trattare e ridurre efficacemente le vecchie cicatrici. Ma, al di là di detto ambito di applicazione cosmetica, il trattamento delle cicatrici interne è molto più importante. Dopo incidenti, lesioni e interventi chirurgici (nell'addome), il DMSO può favorire la guarigione attivando la rigenerazione, oltre a ridurre il rischio di formazione di aderenze postoperatorie. Il tessuto cicatriziale, sia interno che esterno, sarà di qualità superiore e più flessibile ed elastico, questo risultato con l'uso di DMSO, non è dovuto solo all'azione simile a quella della collagenasi, ma anche all'inibizione dei fibroblasti, con conseguente riduzione della formazione di tessuto granulare di scarsa qualità in cui si accumula il collagene (143,144,145, 48).

16. Trattamento dei tumori

Molti rapporti hanno raccomandato l'uso del DMSO nei trattamenti contro il cancro. Si riportano qui alcuni tra i numerosi studi clinici presenti in letteratura:

- Nel 2012 Chi-Chung Wang e colleghi, in seguito al loro studio dichiarano: "...questo è il primo studio a dimostrare che il DMSO può inibire la migrazione, l'invasione, la proliferazione e la formazione di colonie delle cellule di adenocarcinoma polmonare attraverso l'induzione del soppressore tumorale HLJ" (146).

- Dimetilsolfossido (DMSO) e bicarbonato di sodio (SB) nel trattamento del dolore refrattario da cancro: in questo studio clinico del 2011 gli autori hanno trattato 26 pazienti affetti da tumore che sono stati dichiarati terminali senza la possibilità di un trattamento convenzionale. Questi pazienti soffrivano di alti livelli di dolore, per i quali tutti gli approcci interventistici disponibili raccomandati dalle linee guida dell'OMS si erano rivelati inefficaci. I risultati hanno dimostrato che l'infusione endovenosa di soluzione di DMSO e SB può essere un trattamento praticabile, efficace e sicuro per il dolore refrattario nei pazienti affetti da cancro. Questi pazienti avevano dolore dovuto alla progressione della malattia e alla complicazione della chemioterapia e delle radiazioni. Inoltre, l'esito clinico preliminare del controllo di 96 giorni, ha suggerito che l'applicazione di DMSO e SB per via endovenosa potrebbe portare a una migliore qualità di vita per i pazienti con tumori terminali non trattabili (147).

- In un altro studio clinico, gli autori hanno utilizzato l'infusione di dimetilsolfossido-bicarbonato di sodio (DMSO-SB) per trattare 18 pazienti affetti da cancro alla prostata metastatico. "...Il controllo di 90

giorni dei pazienti sottoposti al regime terapeutico proposto ha mostrato un miglioramento significativo dei sintomi clinici, dei test ematici e biochimici e della qualità della vita. Non ci sono stati effetti collaterali importanti dal trattamento". Nella ricerca di metodi nuovi e migliori per il trattamento palliativo e il sollievo dal dolore, questo studio ha fortemente suggerito che la terapia con infusioni di DMSO-SB potrebbe fornire un'alternativa razionale al trattamento convenzionale per i pazienti con cancro alla prostata metastatico (148).

Per approfondimenti in merito, di seguito alcuni studi che spiegano i vari meccanismi d'azione attraverso i quali il DMSO arresta la proliferazione delle cellule tumorali:

- Il dimetilsolfossido potenzia l'apoptosi mediata dal recettore della morte nella linea cellulare della leucemia mieloide umana U937 attraverso il potenziamento della depolarizzazione della membrana mitocondriale (149);
- Miglioramento della sensibilità delle cellule di adenocarcinoma polmonare umano all'attività inibitoria della crescita dell'interferone- α mediante agenti che inducono la differenziazione (150);
- Effetti antiangiogenici del dimetilsolfossido sulle cellule endoteliali (151);
- Il dimetilsolfossido induce la regolazione positiva della proteina soppressore del tumore PTEN attraverso l'attivazione del fattore nucleare- κ B nelle cellule HL-60 (152);
- Il DMSO imita gli effetti inibitori della talidomide sulla proliferazione delle cellule endoteliali coriocapillari in coltura (153);
- Alterazione del potenziale metastatico delle cellule del carcinoma polmonare di linea 1: effetti opposti dell'induzione dell'antigene di classe I mediante interferoni rispetto a DMSO o trasfezione genica (154);
- Coinvolgimento della transizione di permeabilità mitocondriale e dell'attivazione della caspasi-9 nell'apoptosi indotta da dimetilsolfossido delle cellule del linfoma EL-4 (155).

17. Studi clinici

La prima applicazione clinica sugli esseri umani è stata eseguita in studi a braccio singolo condotti da Stewart e colleghi (41, 42, 156, 27,43). Successivamente sono state condotte diverse prove prospettiche a braccio singolo (157, 158, 159, 160, 161), che hanno tutte riportato l'efficacia del DMSO per la cistite interstiziale. Perez-Marrero et al. (162) hanno condotto uno studio randomizzato-controllo che ha dimostrato l'efficacia dell'installazione intravesicale di DMSO soggettivamente e oggettivamente in uno studio crossover, confrontandola con la soluzione salina fisiologica. Pecker et al. (163) e Sairanen et al. (164) lo hanno confrontato con il bacillo Calmette-Guerin scoprendo che il gruppo DMSO mostrava tassi di risposta più elevati al dolore, nella frequenza urinaria e in altri parametri (165-179).

18. Sicurezza

La sicurezza è una delle principali preoccupazioni per la terapia farmacologica. Il ricercatore Kloverpris e altri hanno riportato che le cellule mononucleate del sangue periferico umano, incubate con un'alta concentrazione di DMSO (fino al 10 %) per 1 ora, non hanno subito alterazioni nella vitalità cellulare (180,53,48,95,33).

Il valore stimato attraverso la sperimentazione animale LD50 (dose letale 50), una misura (inversa) della 'tossicità' di una sostanza, mostra che il DMSO è molto più sicuro dell'ibuprofene, dell'acido acetilsalicilico, della caffeina e persino del sale comune. Tuttavia, è consigliabile essere meticolosi e fare il test di tolleranza (v. *infra* Indicazioni generali per l'uso, pag 34). "*Il DMSO è sette volte più sicuro dell'aspirina*", questa è la conclusione del confronto dei dati provenienti da studi sperimentali su vari farmaci (181,182,183).

Nel 1993 il Dr. Walker scrisse nel suo libro: *«Dal 1964, il farmaco è stato utilizzato ufficiosamente da decine di migliaia di americani e, fino ad oggi, non vi sono state prove di tossicità né attraverso segnalazioni di consumatori, né da incontri medici, non dalla letteratura scientifica, non dai quattro simposi internazionali*

sul DMSO, o qualsiasi altro mezzo. Delle circa 2.000 persone a cui è già stato prescritto il DMSO dai medici nei loro studi privati, non ci sono segnalazioni di reazioni gravi che hanno rappresentato un rischio per la salute” (184,185).

Altri risultati di studi sulla tossicità fino ad oggi effettuati mostrano che il DMSO non è cancerogeno (185) e non ha effetti teratogeni (186,187,188).

18.1. Effetti collaterali e controindicazioni

La naturale conversione del DMSO in MSM (zolfo organico) determina un odore corporeo simile all'aglio, e questo a prescindere dalla via di somministrazione utilizzata. Questo odore scompare dopo circa 72 ore dall'applicazione.

Chi ha protesi al silicone e chi si è sottoposto a iniezioni di botulino (botox) non dovrebbe usare il DMSO.

II PARTE

19. INDICAZIONI GENERALI PER L'USO

19.1. Miscela di base

Il trattamento con DMSO inizia sempre con un test di tolleranza. Per realizzarlo si prepara una soluzione acquosa standard al 70%, (si misurano 30 parti di acqua e 70 parti di DMSO) utilizzando un cucchiaino da caffè, la pipetta, la siringa o il cilindro graduato, a seconda della quantità totale che si desidera ottenere, ed entrambi i fluidi vengono miscelati in un contenitore adatto.

Il test di tolleranza viene effettuato applicando alcuni tocchi di questa soluzione di DMSO al 70% all'interno del gomito. Questa zona sarà tenuta sotto osservazione per un tempo minimo di un'ora. Se si verificano reazioni allergiche permanenti, dolore al fegato o altre manifestazioni fastidiose, l'uso di DMSO non è raccomandato.

Nel caso in cui si manifesti immediatamente un'eruzione cutanea, pustole o arrossamento cutaneo al di fuori della zona trattata, è necessario lasciar agire il DMSO e attendere almeno un'ora o anche un giorno per continuare ad osservare le possibili reazioni. In caso di manifestazioni cutanee fastidiose si può provare una soluzione più diluita (dal 30 al 60%) o usare il DMSO nelle zone del corpo dalla vita in giù (in quanto meno sensibili rispetto a quelle dalla vita in su).

19.2. Acqua

L'acqua utilizzata per diluire il DMSO deve essere il più possibile asettica, questo per il suo uso in ferite aperte, mucose, occhi, naso e per la somministrazione orale. Per l'applicazione sulla pelle sana può essere utilizzata anche la normale acqua di rubinetto. Tuttavia, poiché una soluzione appena preparata può essere conservata per qualche tempo senza sapere esattamente come e quando verrà utilizzata, è bene abituarsi a lavorare sempre con la massima igiene. Pertanto, la cosa più semplice da fare potrebbe essere quella di acquistare acqua deionizzata, come quella utilizzata nel ferro da stiro a vapore o nella batteria dell'auto, e prima far bollire la quantità che occorre. In alternativa è possibile utilizzare anche acqua distillata, sterilizzata e filtrata per uso clinico, acquistabile in farmacia o tramite distributori di forniture mediche. Una terza possibilità è l'uso di soluzioni sterili e isotoniche di cloruro di sodio, come quelle utilizzate nelle infusioni e nelle iniezioni. Con una tale miscela, realizzata con acqua sterile e DMSO, si possono anche curare ferite o somministrare gocce nasali senza alcuna esitazione.

19.3. Uso esterno

Si può applicare sia inumidendo ampie aree della pelle sia dando tocchi leggeri su aree localizzate e superficiali. Questo uso topico o locale comprende anche la somministrazione di gocce negli orifici corporei, come le orecchie o il naso. L'uso topico del DMSO non può essere esattamente differenziato dall'uso sistemico (ingestione o infusione) perché il DMSO penetra molto rapidamente in tutti gli strati della cute e, dopo l'applicazione locale, è facilmente rilevabile anche nel sangue. In altre parole: quando applicato sulla pelle il DMSO agisce localmente, ma anche sistemicamente, cioè in tutto il corpo.

In generale, tutte le reazioni cutanee possono essere mitigate applicando acqua più pura o strofinando il DMSO residuo con un panno umido. Quindi se ci si accorge di aver applicato una quantità eccessiva di DMSO (che potrebbe causare un bruciore intenso) è sufficiente applicare o spruzzare abbondante acqua.

19.4. Concentrazioni di DMSO per le varie applicazioni

Per la somministrazione di grandi quantità a gambe e piedi: DMSO dal 60 all'80%

Per il trattamento delle articolazioni o muscoli in area del busto: DMSO dal 40 al 70%

Per il trattamento delle lesioni sportive alle braccia e alle gambe: DMSO dal 60 al 75%

Soluzione con acqua sterile per ferite aperte della pelle: DMSO dal 30 al 60%

Verruche: DMSO dall'80 al 90%

Occhi: a pagina 30 "Patologie oftalmiche"

Orecchi: soluzione acquosa di DMSO dal 25 al 40%. Di questa soluzione verranno versate da due a tre gocce nel condotto uditivo, che verranno istillate con postura laterale della testa. Immediatamente prima o dopo, possono essere instillate alcune gocce di perossido di idrogeno dall'1 al 3%.

19.5. Ferite e scottature

Le soluzioni di DMSO, utilizzate al 50-75%, migliorano la velocità e la qualità della guarigione delle ferite in ogni fase. Inoltre, è importante che l'area della ferita sia il più possibile a contatto con l'aria. La cattiva abitudine di coprire anche le più piccole abrasioni con cerotti serve solo a provocare ferite umide e inutili focolai infiammatori o infettivi.

Una soluzione acquosa di DMSO dal 30 al 60% sarà ampiamente vaporizzata sulle aree della pelle colpite da scottature solari. A seconda delle necessità, questo trattamento può essere ripetuto tra le tre e le cinque ore dopo.

19.6. Mucosa orale

Una soluzione più concentrata di DMSO (fino all' 80%) può essere applicata anche picchiando con un batuffolo di cotone su quelle parti della mucosa orale che, ad esempio, sono infiammate o presentano ferite.

19.7. Attenzione

Il DMSO, come già detto, è un ottimo solvente ma la sua "capacità di trasporto" è applicabile anche alle sostanze indesiderate. Per questo motivo la pulizia e l'igiene, sia delle zone da trattare, sia degli strumenti utilizzati per la preparazione (e conservazione), deve essere massima.

È meglio usare contenitori di vetro o ceramica; i contenitori di plastica vanno evitati, a meno che non si disponga di quelli realizzati in HDPE (polietilene ad alta densità). Occorre anche prestare molta attenzione per garantire che gli indumenti non entrino in contatto con le aree trattate, prima che il DMSO sia completamente assorbito dalla pelle. Il DMSO dissolve rapidamente anche coloranti, accessori tessili incorporati o detersivi contenuti nei tessuti, che possono scatenare reazioni allergiche: in questo caso un rossore o un'eruzione cutanea che si estende per diversi giorni può essere erroneamente attribuito al DMSO. Se non è

possibile attendere il completo assorbimento del liquido applicato, è necessario pulirlo tamponando delicatamente tutta la pelle con un panno umido. Poi ci si può rivestire. Si dovrebbe prestare attenzione che anche i mobili, come i lettini per i trattamenti, non siano schizzati con DMSO, poiché può sciogliere anche i materiali imbottiti o i supporti laccati.

I seguenti oggetti, facilmente reperibili, sono adatti per l'applicazione esterna di DMSO:

- batuffolo di cotone;
- portauovo in porcellana;
- pennelli in setola naturale di vari formati;
- bottiglie di vetro marrone con contagocce o pipetta;
- panni bianchi di varie dimensioni lavati senza usare ammorbidente;
- carta da cucina;
- contenitori adatti alla miscelazione e all'immersione, come le coppette da dessert;
 - strumenti di misurazione, come cucchiaini da tè, pipette e cilindri graduati (in vetro).

19.8. NOTE

- L'atomizzazione di una soluzione di DMSO non deve essere aspirata!

- Allo stato puro, cioè non diluito, il DMSO irrita le mucose ed è infiammabile, quindi la cautela deve essere massima.

- Allo stato puro può causare irritazione agli occhi, per questo motivo va sempre conservato in contenitori chiusi e fuori dalla portata dei bambini. Allo stesso modo, deve essere tenuto lontano da fonti di ignizione, superfici calde e fuoco, e i suoi vapori e spruzzi non devono essere respirati. Se viene a contatto con gli occhi, devono essere lavati tenendoli aperti sotto l'acqua corrente per diversi minuti. Quando si riempie una bottiglia di DMSO puro, è necessario indossare gli occhiali protettivi.

- Il DMSO non deve essere miscelato e applicato con prodotti tossici, poiché penetrerebbero nel corpo attraverso la pelle.

- Può essere conservato nelle boccette di vetro dotate di contagocce, che devono avere la cannuccia del contagocce esclusivamente in vetro. Il contagocce in plastica va assolutamente evitato, in quanto il DMSO è un solvente e i sottoprodotti della reazione con la plastica andrebbero in soluzione.

- Non è consigliabile fare clisteri con DMSO, perché verrebbero reintrodotti tossine nel sistema.

19.9. Assunzione orale

Si inizia prendendo una piccola quantità di circa 3,5 grammi sciolti in un bicchiere d'acqua e si osserva come si evolvono i sintomi. Quindi, ad esempio, se il dolore alle articolazioni o ai muscoli si riduce e c'è una buona tolleranza, può essere mantenuto questo dosaggio, altrimenti la quantità deve essere aumentata. Per fare misurazioni attendibili potrebbe essere utile usare un cucchiaino da dessert, che contiene circa tre millilitri (per preparare quindi una soluzione di DMSO al 70% useremo sette cucchiaini di DMSO puro e tre cucchiaini di acqua, ottenendo, in questo caso, 30 ml di DMSO al 70%). Assunto con acqua, il DMSO ha un sapore amaro, per rendere il sapore più gradevole lo si può mescolare al succo di frutta o al tè freddo.

In un bicchiere si versano quindi circa 300 millilitri di acqua (o Tè o succo di frutta); si aggiungono 3,5 ml di DMSO (che corrispondono a 3,85 grammi), si mescola il tutto e si può procedere all'assunzione orale. In queste quantità il DMSO ha anche un effetto diuretico, cioè drena, il che significa che viene generata più urina nelle ore successive alla sua assunzione.

Con una densità di 1,1 grammi per millilitro, una dose di DMSO di 3,5 millilitri equivale a 3,85 grammi, il che significa che, se si pesa 75 chilogrammi, con questa quantità di sostanza si arriva a circa 0,05 grammi di DMSO per chilogrammo di peso corporeo. Con questo, siamo ancora vicini alle quantità catalogate come totalmente sicure dalla maggior parte degli studi clinici e dei test di tossicità. E' quindi possibile aumentare la quantità di DMSO in modo da ottenere un effetto maggiore. Sette millilitri di DMSO, o il doppio della quantità iniziale, equivalgono a una dose di quasi 0,1 grammi per chilogrammo di peso corporeo, e così via. Queste le indicazioni per l'assunzione orale consigliate nel manuale "La guida del DMSO" del Dottor Hartmut Fisher.

19.10. Dove acquistare il DMSO

Il DMSO non è disponibile per la vendita in farmacia come prodotto autorizzato per uso umano. Per uso esterno in Germania è disponibile solo come gel che lo miscela con eparina e dexpantenolo (Dolobene Gel® / Merckle Recordati), il cui contenuto di DMSO è piuttosto basso ed è principalmente responsabile del miglioramento della penetrazione degli altri due principi attivi. Nel campo dei medicinali per uso veterinario, la situazione è leggermente diversa: ci sono almeno quattro farmaci per applicazione esterna negli animali domestici, tutti composti: il desametasone in DMSO® di CP Pharma è molto popolare tra i veterinari e viene applicato, ad esempio, alle articolazioni infiammate. Gli altri preparati si chiamano Phlogamed® (Alma Pharma), Prurivet-S® (Vétoquinol) e Otiprin N® (Vétoquinol), che sono gocce per il trattamento dell'otite nei cani.

Se si vuole usare il DMSO come prodotto isolato (senza cortisone o associati) in persone o animali, deve essere acquistato in forma pura tramite uno dei tanti fornitori su Internet. In genere, viene fornito in quantità minime che vanno da 100 millilitri a un litro.

Se tenuto al riparo dalla luce e al di sotto dei 20°C, il DMSO di questa purezza si conserva a lungo. È possibile identificare la qualità farmacologica certificata con il nome "Ph. F.ur.", abbreviazione della Farmacopea Europea, la cui conformità è vigilata dalla Commissione Farmacopea Europea. Quantità maggiori di un litro, cosa che ha senso solo quando si è un terapeuta o quando si possiedono animali molto grandi, possono essere ottenute tramite i rivenditori di prodotti chimici.

III PARTE

20. APPLICAZIONE DEL DMSO ASSOCIATO AD ALTRE SOSTANZE

20.1. DMSO e procaina: trattamento del dolore

La procaina e il suo utilizzo in neuroterapia è estremamente interessante in combinazione con DMSO. La ricerca ha dimostrato che la procaina interrompe la trasmissione degli stimoli dagli assoni neuronali bloccando i canali tonici nella membrana cellulare: questo determina la scomparsa del dolore nel tessuto interessato (analgesia) (189,190).

Oltre al suo effetto anestetico, la procaina possiede altre proprietà tipiche di questa classe di farmaci. Esercita un effetto antispasmodico, cioè allevia la tensione della muscolatura liscia come quella riscontrata, ad esempio, nei vasi sanguigni, nel tratto gastrointestinale, nella colecisti o nelle vie urinarie. Agisce come simpaticolitico, inibendo temporaneamente la parte simpatica del sistema nervoso vegetativo. In questo modo è possibile, ad esempio, aumentare il flusso sanguigno nelle braccia o nelle gambe. La procaina agisce anche come antistaminico, cioè come inibitore delle reazioni allergiche, e come antiaritmico (compensando le aritmie cardiache).

La posizione di rilievo che occupa la procaina rispetto ad altri anestetici locali si basa sui suoi importanti effetti biologici, e non c'è altro farmaco che li combini come questo. Questi includono l'effetto vasodilatatore, che migliora il flusso sanguigno anche nei capillari fini (migliore perfusione), così come l'effetto antinfiammatorio; le sue qualità antiossidanti e la capacità di risparmiare ossigeno.

Esercitando un'azione inibitoria sulla monoaminoossidasi (MAO), un gruppo di enzimi che degradano la serotonina e la dopamina, la procaina può anche esercitare un'azione modulante sui neurotrasmettitori, sopprimendo così, ad esempio, i sintomi psicogeni.

Un altro modo per applicare con successo la procaina, è mescolarla con idrogenocarbonato di sodio (bicarbonato di sodio) nelle giuste concentrazioni. Il bicarbonato di sodio provoca un'alcalinizzazione locale dei tessuti, cioè aumenta il pH, grazie al quale molecole di procaina più scariche possono attraversare le membrane cellulari. In questo modo si ottiene anche un effetto migliore e più duraturo (191).

L'applicazione del DMSO in combinazione con procaina consiste nel mescolare due millilitri di una fiala (da 0,5 a 2%) di una soluzione di procaina di uso comune con la stessa quantità di DMSO. In questo modo si otterrà una soluzione di DMSO al 50%, con un contenuto di cloridrato di procaina compreso tra 10 e 40 milligrammi.

È possibile utilizzare questa miscela per uso esterno applicandola direttamente su infiammazioni dolorose, cicatrici irritate o contratture muscolari (miogelosi). Nello stesso tempo in cui il DMSO svolge la sua azione benefica, trasporta la procaina negli strati più profondi della pelle e dei tessuti.

20.2. DMSO ed ematossilina

L'ematossilina è una sostanza incolore che viene estratta dalla pianta *Haematoxylum campechianum* (pianta originaria dello stato messicano di Campeche) che, se esposta all'aria (o all'azione di ossidanti), si ossida facilmente e dà origine all'emateina, un colorante rosso".

Il Dr. Walker cita questa sostanza nel suo libro: *The DMSO-Cancer Connection* (192) (La connessione tra DMSO e cancro), dove afferma come la miscela di DMSO ed ematossilina può essere applicata per combattere il cancro. Il dottor Walker fa riferimento al lavoro che il dottor Eli Jordon Tucker ha svolto negli anni '60 e '70 e che, fino ad oggi, è stato ignorato dall'"establishment del cancro" (193).

La miscela di DMSO ed ematossilina innesca una reazione di ossidazione nelle cellule tumorali "acide" anaerobiche, che disattiva la sostanza fondamentale tra le cellule cancerose, che muoiono per mancanza di nutrienti. In questo processo il DMSO assume nuovamente la sua importante funzione di veicolo in modo che l'ematossilina possa arrivare ai tessuti interessati (194). Tucker ha fornito le seguenti raccomandazioni per il dosaggio e la somministrazione della sua miscela: sciogliere 25 grammi di ematossilina in 75 millilitri di DMSO. Mescolare la miscela fino a quando non si depositano particelle solide sul fondo. La soluzione stock è quindi pronta per l'applicazione cutanea.

20.3. DMSO e acido ascorbico per eliminare cicatrici e combattere i segni del tempo

Come scritto in precedenza, il DMSO modula l'attività della collagenasi, motivo per cui potrebbe influenzare positivamente le riparazioni del tessuto connettivo. L'acido ascorbico è essenziale per la composizione strutturale selettiva del collagene, poiché rende possibile la trasformazione di un amminoacido (prolina) nella sua forma ossidata, che è ciò che conferisce la disposizione spaziale tridimensionale fissa alle

molecole. La combinazione di entrambe le sostanze, acido ascorbico e DMSO, è utile dopo infortuni o interventi chirurgici, ma anche per attenuare i segni del tempo.

20.4. DMSO abbinato al diossido di cloro

Il diossido di cloro (ClO_2) è una sostanza chimica usata da più di un secolo per potabilizzare l'acqua; il CDS è ClO_2 in forma di gas disciolto nell'acqua.

Nonostante la demonizzazione di questa sostanza, sempre più persone in tutto il mondo la utilizzano, ottenendo risultati eccellenti su varie patologie, che in gran parte sono causate da acidosi metabolica. Il biossido di cloro è un trasportatore di ossigeno e quando si riduce ha un'azione alcalinizzante. Inoltre ha la capacità sia di trasportare che di immagazzinare ossigeno, rilasciandolo poi nelle zone più acide; il ClO_2 non solo fornisce ossigeno ma garantisce il rilascio dello ione cloro, che è un ossidante, ed è efficace nella lotta contro virus, batteri, parassiti e funghi (195).

Il ClO_2 ossida i metalli pesanti, rendendo possibile la loro eliminazione dal corpo e, grazie alla sua azione alcalinizzante determina un'importante riduzione dell'infiammazione.

L'applicazione cutanea di CDS e DMSO permette alle due sostanze di attuare un'azione sinergica dove entrambe le molecole si potenziano a vicenda determinando una potente e più efficace attività terapeutica.

21. APPLICAZIONE DEL DMSO NEGLI ANIMALI

La cute degli animali è solitamente ricoperta di peli e, se la zona da trattare non si può (o vuole) radere, è necessario innanzitutto assicurarsi che sia pulita. Si deve quindi applicare una quantità maggiore e assicurarsi che il DMSO raggiunga la cute.

L'uso esterno negli animali si applica principalmente alle malattie dell'apparato locomotore, specialmente alle estremità. Con il DMSO si possono curare in modo efficace articolazioni infiammate, lesioni, infiammazioni e molti altri disturbi di animali domestici, sportivi o da lavoro. Per questo valgono le stesse concentrazioni che sono indicate per l'applicazione esterna nell'uomo. Così, ad esempio, per le estremità si può preparare una diluizione dal 60 al 75%. L'applicazione esterna comprende anche la sua somministrazione tramite gocce per il trattamento di malattie dell'orecchio, del naso e degli occhi (soluzioni sterili). Inoltre, possono essere curate anche tutte le altre malattie animali elencate per l'uomo nei precedenti paragrafi.

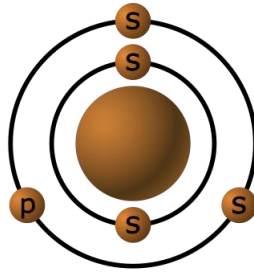
Di solito si inizia con una o due applicazioni al giorno. Poiché le soluzioni di DMSO sono molto fluide, con pochi millilitri è possibile inumidire completamente la pelle. Per fare questo, versare semplicemente una piccola quantità in un bicchiere. Il liquido viene poi applicato con un pennello, con le mani, con un tampone, ecc.

NOTA FINALE

Quando al DMSO puro (99%) viene aggiunta l'acqua per le varie diluizioni, avviene una reazione chimica in seguito alla quale l'energia in eccesso viene rilasciata sotto forma di calore (entalpia di miscelazione negativa). Avremo quindi un surriscaldamento anche del contenitore, ma questo calore è solo temporaneo e, una volta raffreddata, la soluzione sarà pronta all'uso.



BORO



INDICE

I PARTE

Introduzione	43
1. Cenni storici	43
1.2 Perché possiamo essere carenti di questo prezioso minerale	44
1.3. Sintomi della carenza di boro	44
1.4 Conseguenze sulla salute della carenza di boro	45
1.5 Effetti positivi dell'integrazione di boro	45

II PARTE

2.1 Trattamento dei tumori	46
2.2. Boro e salute del cervello	47
2.2.1 Carenza di boro e Alzheimer	47
2.2.2 Psichiatria e Neurologia	47
2.3 Patologie cardiovascolari e riparazione dei danni cardiaci	47
2.3.1. Malattie cardiovascolari	47
2.4. Effetti positivi sul fegato	48
2.5. Modulazione del sistema immunitario	48
2.5.1 Infiammazione	48
2.6. Diabete	49
2.7. Regolazione dei livelli di colesterolo	49
2.8. Controllo del peso	49
2.9. Regolazione ormonale	50
2.9.1. Aumento dei livelli di testosterone nell'uomo	50
2.9.2. Regolazione ormoni tiroidei	51
2.10. Un trattamento efficace per le varie forme di artrite	51
2.11. Il Borace elimina virus, batteri, funghi, protozoi e micotossine	52
2.11.1. Virus	52
2.11.2 Funghi	52
2.11.3. Candidosi	52
2.11.4. Batteri	53
2.11.5. Protozoi	53
2.12. Aflatossina B1	53

2.13. Eliminazione dei metalli pesanti dal corpo	53
2.14. Fluorosi	54
2.15. Microbiota intestinale	54
2.16. Problemi legati all'invecchiamento	54
2.17. Sviluppo embrionale	55
2.18. Salute della bocca	55
2.19. Malattia di Keshan_Beck	55
2.20. Integrità e funzione delle membrane cellulari	55
2.21. Modulazione dell'attività enzimatica	56
III PARTE	56
3. Dosaggi di boro e borace per uomini e donne	56
3.1. Segnali di un eccesso di boro	57
3.2. Possibili effetti collaterali	57
NOTE	57
BIBLIOGRAFIA	107

I PARTE

Introduzione

Il boro è un micronutriente con ruoli diversi e di vitale importanza nel metabolismo, che lo rendono necessario per la salute delle piante, degli animali e dell'uomo. Non è presente sulla Terra nella sua forma elementale, ma si trova in composti, ad esempio borace, acido borico, kernite, ulexite, colesmanite e altri borati. Le acque delle sorgenti vulcaniche talvolta contengono acidi a base di boro (ad esempio acido borico, metaborico, tetraborico e piroborico).

Gli studi sperimentali hanno dimostrato che questo elemento è coinvolto in una serie di processi biologici cruciali per la salute, tra cui la crescita e il mantenimento delle ossa, la corretta funzione del sistema nervoso centrale, la regolazione degli ormoni, la risposta immunitaria, la riduzione del rischio di artrite, cancro e infiammazione, e la modulazione dello stress ossidativo. Inoltre, il boro influisce sul metabolismo di diversi enzimi e minerali, svolgendo un ruolo chiave nella salute generale dell'organismo. Queste evidenze supportano l'importanza del boro come elemento essenziale per la salute umana (1).

1. Cenni storici

Il boro è ampiamente distribuito in natura e si trova sempre legato all'ossigeno. Agli antichi egizi è stato attribuito il merito di aver utilizzato composti di boro per la mummificazione e in applicazioni medicinali. Tuttavia, la prima prova conclusiva per l'uso del borace ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) per scopi medicinali risale all'VIII secolo alla Mecca e Medina. La presenza di boro nelle piante è nota dal 1857. Nel 1870, si scoprì che il borato di sodio e l'acido borico potevano essere utilizzati per conservare gli alimenti. Per circa i successivi cinquant'anni, l'aggiunta di borato fu considerata uno dei migliori metodi per preservare ed estendere l'appetibilità di alimenti come carne e latticini. Il boro ha avuto un ruolo vitale come conservante nella prevenzione delle crisi alimentari sia durante la prima che durante la seconda guerra mondiale (2).

Negli anni '60 del secolo scorso un insegnante di scienze del suolo, chimica e agricoltura, l'australiano Rex Newnham, si ammalò di artrite e, poiché i farmaci convenzionali non gli davano benefici, cercò una cura nella chimica delle piante. Notò che le piante di questa zona erano carenti di minerali e, sapendo che il boro aiuta a metabolizzare il calcio (nelle piante), decise di provare ad assumerlo. Ha iniziato prendendo 30 milligrammi di borace al giorno e dopo tre settimane il dolore, il gonfiore e la rigidità erano scomparsi. Riferì, quindi la sua scoperta ai docenti della facoltà di medicina universitaria e alle autorità sanitarie pubbliche che non mostrarono, però, alcun interesse. Lo propose, quindi, ad alcuni dei suoi familiari e amici che soffrivano di artrite; loro si dimostrarono entusiasti di questo trattamento, poiché consentì loro di migliorare sostanzialmente (sebbene all'inizio non fosse stato facile per loro prendere la decisione di ingerire un prodotto etichettato come veleno per scarafaggi e formiche). Grazie al passaparola di queste persone, ad un certo punto il Dr. Newman arrivò a vendere, dopo circa due anni dalla sua guarigione, più 10.000 confezioni di compresse di borace al mese. Non riuscendo più a sostenere questo carico di lavoro si rivolse ad una società farmaceutica, chiedendo loro di commercializzare il prodotto. Fu un grave errore: l'allarme suscitato da questa sostanza che avrebbe potuto sostituire alcuni farmaci, fece in modo che nel 1981 l'Australia ne vietasse l'uso con il seguente regolamento: *“il boro e i suoi composti sono veleni in qualsiasi concentrazione”*. Il dottor Newnham scrisse: *“Sono anche stato multato di \$1000 per aver venduto un veleno, e questo ha arrestato la diffusione della cura per l'artrite in Australia”* (3,4).

La ricerca del dottor Newnham ha provato che dopo l'integrazione del borace le ossa diventavano più compatte e robuste. Con l'integrazione di boro le fratture guarivano in metà del tempo, sia negli uomini che negli animali. Cavalli e cani con zampe fratturate, ed anche con rottura del bacino, guarivano completamente.

Un'integrazione di boro infatti, può ridurre la perdita di calcio di circa il 50%. Dal momento che il calcio viene tolto principalmente dalle ossa e dai denti, la carenza di boro al giorno d'oggi può essere il più importante agente causativo di artrite, osteoporosi e carie.

Il borace è un minerale naturale normalmente estratto dalle barene e ampiamente utilizzato in processi industriali diversificati. I principali giacimenti minerari del mondo si trovano in Turchia e nello stato americano della California. Viene venduto principalmente come prodotto agricolo o tecnico, come detergente per la casa e come veleno per scarafaggi e formiche. È un oligoelemento che ha una funzione importante per le piante ed è essenziale per l'uomo e l'animale (5,6).

1.2 Perché possiamo essere carenti di questo prezioso minerale

1.2.1 fertilizzanti chimici:

inibiscono l'assorbimento del boro dal suolo: una mela organica coltivata in un buon terreno può avere 20 mg di boro, ma se coltivata con fertilizzante può avere solo 1 mg di boro. I fertilizzanti combinati con scarse scelte alimentari hanno notevolmente ridotto l'assunzione di boro rispetto a cinquanta o cento anni fa;

1.2.2 Condizioni di salute:

alcune condizioni mediche, come malattie renali o disturbi da malassorbimento, possono compromettere la capacità del corpo di assorbire e utilizzare il boro in modo efficace;

1.2.3 metodi di cottura malsani:

riducono notevolmente la disponibilità di boro dal cibo. L'acqua di cottura delle verdure contenenti la maggior parte dei minerali può essere scartata dopo la cottura o la lavorazione commerciale; l'acido fitico nei prodotti da forno, i cereali e i legumi cotti possono ridurre notevolmente la disponibilità;

1.2.4. la sensibilità al glutine e la crescita eccessiva di Candida:

inibiscono l'assorbimento dei minerali. Tutto ciò rende molto comuni i problemi di salute dovuti alla carenza di boro.

1.3. Sintomi della carenza di boro

Il boro ha la più alta concentrazione nelle ghiandole paratiroidi, nelle ossa, nelle articolazioni e nello smalto dei denti. Una carenza può provocare vari sintomi, che possono manifestarsi in modo diverso a seconda dell'individuo. Questi sintomi possono includere:

- **Ossa fragili:** il boro svolge un ruolo cruciale nella salute delle ossa e la carenza può causare ossa indebolite che sono più soggette a fratture;

- **Dolore e infiammazione articolare:** il boro è uno dei minerali necessari sia per costruire che per riparare la cartilagine delle articolazioni; livelli inadeguati di boro possono causare dolori articolari, rigidità e infiammazione;
- **Debolezza muscolare e affaticamento:** la carenza di boro può ridurre la forza muscolare, la resistenza e i livelli di energia complessivi;
- **Squilibri ormonali:** il boro è essenziale per mantenere un corretto equilibrio ormonale, in particolare nella regolazione degli estrogeni e del testosterone. Il boro collabora anche alla sintesi ottimale degli ormoni tiroidei. La carenza può quindi provocare squilibri ormonali, che possono manifestarsi come sbalzi d'umore, impotenza sessuale (nell'uomo) e disturbi del ciclo mestruale (nella donna), diminuzione della libido e aumento di peso;
- **Funzione cognitiva compromessa:** bassi livelli di boro possono influenzare la salute del cervello e la funzione cognitiva, portando a problemi di memoria, difficoltà di concentrazione e ridotta prontezza mentale;
- **Scarsa funzione immunitaria:** il boro supporta il sistema immunitario e la carenza può rendere gli individui più suscettibili a infezioni e malattie.

1.4. Conseguenze sulla salute della carenza di boro

Se non affrontata, la carenza di boro può avere diverse conseguenze a lungo termine per la salute, tra cui:

- **Osteoporosi:** la carenza cronica di boro può contribuire all'osteoporosi, una condizione caratterizzata da una bassa massa ossea e ad un aumento del rischio di fratture;
- **Artrite:** un'assunzione insufficiente di boro può esacerbare i sintomi dell'artrite, portando a un aumento del dolore articolare, dell'infiammazione e della mobilità ridotta;
- **Disturbi ormonali:** la carenza prolungata di boro può aumentare il rischio di disturbi ormonali, come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), l'endometriosi, perdita della libido e problemi alla prostata;
- **Declino cognitivo:** la carenza di boro a lungo termine può contribuire al declino cognitivo legato all'età e ad un aumento del rischio di sviluppare malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer;
- **Disbiosi e permeabilità dell'intestino:** causano gravi patologie che portano alla morte, tra cui infiammazioni, cancro, malattie cardiache e cerebrali, artrite e malattie alle ossa;
- **Debolezza della cartilagine** e degenerazione delle articolazioni;
- **Recessione gengivale** (piorrea) e carie.
- **Inoltre** è stato riportato che in alcune patologie (artrite, osteoporosi, cancro alla prostata e ai polmoni) il livello di boro nel sangue, nei tessuti e negli organi è molto basso se confrontato con quelli di persone sane (6).

1.5 Effetti positivi dell'integrazione di boro

- Inibisce la crescita delle cellule tumorali;
- Contrasta l'insorgenza e riduce i sintomi delle patologie neurodegenerative;

- Contrasta la fatica cronica e l'artrite, rende liscia la pelle, aumenta l'energia e contrasta infiammazioni e sovrappeso;
- Promuove la riparazione dei danni cardiaci in seguito a infarto o altre lesioni;
- Ha effetti positivi sul danno epatico di varia natura;
- Riduce l'infiammazione e rinforza il sistema immunitario;
- Regola i livelli di insulina nel sangue;
- Riduce il colesterolo;
- Previene l'insorgenza di patologie alle ossa e ai denti, e laddove già presenti è un'efficace terapia risolutiva;
- Ha potenti proprietà antisettiche, antimicotiche, antivirali e antibatteriche;
- Protegge il DNA dai danni causati dall'aflatossina B1 (il più potente agente cancerogeno mai testato);
- Elimina le sostanze neurotossiche come il fluoruro e i metalli pesanti;
- E' essenziale per il corretto sviluppo dell'embrione e del feto;
- Aiuta a mantenere l'integrità e la funzione delle membrane cellulari;
- E' essenziale per numerose attività enzimatiche;

II PARTE

2.1 Trattamento dei tumori

I composti del boro hanno anche proprietà antitumorali (7, 8). Uno studio epidemiologico ha trovato un'associazione inversa tra boro alimentare e cancro alla prostata (9); in seguito a questa scoperta Barranco ed Eckhert hanno avviato diversi studi dimostrando che l'acido borico ha inibito completamente la crescita delle cellule tumorali della prostata, in coltura (10, 11, 12). È stato anche verificato che l'acido borico a 1 mmol/L inibisce la crescita delle cellule di cancro al seno in vitro (13).

La proprietà terapeutica del boro è stata associata anche ad altre forme di cancro. Uno studio su strisci cervicali (Pap Test) condotti su 472 donne con un'elevata assunzione media di boro (8,41 mg/die) e 587 con un'assunzione media marginale di boro (1,26 mg/die) ha rilevato 15 casi di indicazioni citopatologiche di cancro cervicale in donne con basso contenuto di boro e nessuno nelle donne con alto contenuto di boro; lo studio conclude: “...I risultati suggeriscono che l'ingestione di boro nell'acqua potabile riduce l'incidenza di riscontri istopatologici correlati al cancro cervicale” (14). In uno studio condotto su 763 donne con cancro ai polmoni e 838 controlli sani abbinati, l'assunzione di boro era inversamente associata all'incidenza di cancro ai polmoni (15).

Il Bortezomib è un composto di boro approvato nel 2003 per il trattamento del mieloma multiplo e del linfoma non Hodgkin (16, 17), questo composto da solo o in combinazione è stato studiato per il trattamento di tumori solidi come i carcinomi della mammella (18,19), del polmone (20,21), del colon (22,23,24), della prostata (25,26,27), e del pancreas (28). Inoltre è stato riportato che *il Bortezomib* inibisce il fattore nucleare κ B (NF- κ B) e induce il blocco del ciclo cellulare e l'apoptosi in vitro, nonché l'inibizione della crescita tumorale in vivo (29,30,31,32,33,34,35).

2.2. Boro e salute del cervello

Numerose ricerche dimostrano che il boro svolge un ruolo importante nel mantenimento della salute del cervello e delle funzioni cognitive (1).

Gli studi hanno dimostrato che il boro può avere un impatto positivo sulla memoria, sull'attenzione, sul controllo motorio e sulla funzione psicologica negli esseri umani. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per comprendere appieno il ruolo del boro sulla salute del cervello, integrare il boro nella dieta può aiutare a sostenere la funzione cognitiva e proteggere dal declino cognitivo legato all'età. (36,37,38,39,40,38,41).

2.2.1 Carenza di boro e Alzheimer

Il peptide β -amiloide ($A\beta$) è una caratteristica della malattia di Alzheimer: l'accumulo di $A\beta$ è associato alla perdita di plasticità sinaptica e alla morte delle cellule neuronali. L'aggregazione di $A\beta$ avvia numerosi percorsi di segnalazione molecolare che portano allo stress ossidativo, alla disfunzione mitocondriale e allo squilibrio dell'omeostasi dell'afflusso di ioni calcio.

In questo studio, il potenziale neuroprotettivo del Boro (2-aminoetossidifenil borato, 2-APB) è stato studiato nei deficit di memoria indotti dall' $A\beta$ nei ratti: *"...Il trattamento di tre settimane con Boro ha migliorato le funzioni cognitive che erano evidenti dai parametri comportamentali, inoltre ha aumentato le proteine associate al calcio e alla memoria e ha ridotto significativamente l'attività AChE nella corteccia. Pertanto, i nostri risultati suggeriscono l'effetto neuroprotettivo del boro nel danno cognitivo indotto da $A\beta$ "* (42,43,44,45,46,38,1,47,48).

2.2.2 Psichiatria e Neurologia

Negli ultimi decenni si è scoperto che il boro è un oligoelemento necessario per il normale decorso di molti processi metabolici nel corpo, che influenzano il funzionamento del sistema nervoso, la memoria, le funzioni cognitive, il livello di ansia, il sonno, l'umore, lo scambio di litio, calcio e magnesio, vitamina D e steroidi sessuali. È stato anche dimostrato che alcuni casi di resistenza alla terapia standard, ad esempio in epilessia, ansia e depressione, sono correlati alla carenza di boro. In seguito a queste evidenze è nato l'interesse dell'uso di farmaci a base di boro in psichiatria e neurologia (49,36,38,50,51).

2.3 Patologie cardiovascolari e riparazione dei danni cardiaci

2.3.1. Malattie cardiovascolari

Donoio e altri nel loro articolo di revisione dimostrano che alcuni fattori di rischio cardiovascolare possono essere ridotti dall'assunzione dei composti contenenti boro, portando a una riduzione della morbilità cardiovascolare e/o mortalità (6). L'infiammazione è considerata un elemento importante nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche ed è coinvolta in tutte le fasi della patologia (6,52). L'aterosclerosi subclinica è una patologia comune nella popolazione di mezza età, ed è un'eziologia primaria per lo sviluppo di successive malattie cardiovascolari. È stato proposto che i composti organici naturali attivi contenenti boro (BCC) aiutino a preservare le strutture di numerosi composti macromolecolari, nonché la membrana e i complessi proteici (6). La fibrosi miocardica è un fattore determinante per gli esiti clinici nei pazienti con insufficienza cardiaca. In un altro studio, è stato verificato per la prima volta, l'effetto dell'integrazione di boro sulla funzione cardiaca, la fibrosi miocardica, l'apoptosi e la rigenerazione in un modello di ratto al quale è stato indotto un infarto del miocardio. Collettivamente, i risultati mostrano che il boro ha avuto un impatto positivo sull'infarto del miocardio: ha attenuato la fibrosi cardiaca e l'apoptosi, due caratteristiche importanti conseguenti all'infarto.

È importante sottolineare che il boro ha il potenziale di indurre l'ingresso nel ciclo cellulare dei cardiomiociti e potenziare la rigenerazione del tessuto cardiaco dopo l'infarto (53,6,54).

Numerosi studi hanno dimostrato che l'iperomocisteinemia (approfondimenti a pagina 79) è correlata con un alto rischio di aterosclerosi, tromboembolia venosa, difetti del tubo neurale nel feto e in altre complicanze legate alla gravidanza (55,56); la privazione di boro ha determinato un aumento delle concentrazioni di omocisteina nel plasma, in uno studio sperimentale sui ratti (57).

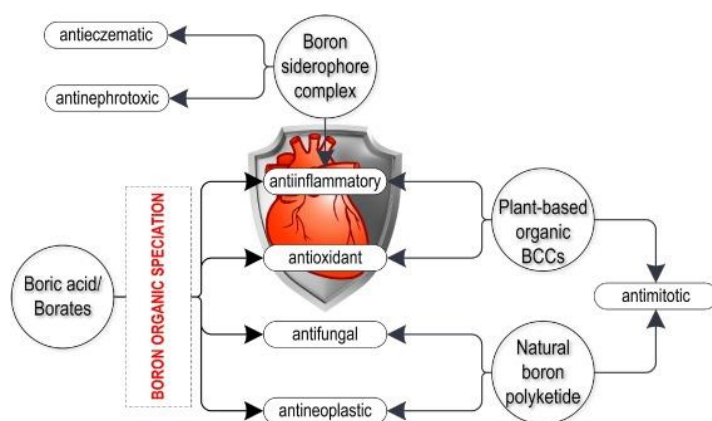


Figura 1.

Confermate le attività biologiche dei composti naturali (inorganici e organici) contenenti boro. (FONTE: Journa of Trace Elements in Medicine and Biology. Volume 50. December 2018, Pages 47-56, **Effects of boron-containing compounds on cardiovascular disease risk factors** – A review. Ionuț Donoiu a, Constantin Militaru, Oana Obleagă et al.

2.4. Effetti positivi sul fegato

L'insufficienza epatica fulminante è caratterizzata da un'insorgenza acuta di grave disfunzione epatica in assenza di malattia epatica preesistente. *Il boro attenua gli effetti negativi osservati nell'insufficienza epatica fulminante e normalizza parzialmente il fegato* (58).

Altri studi hanno dimostrato che il borato di sodio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) svolge un ruolo protettivo nella steatosi epatica (patologia del fegato che può degenerare in fibrosi epatica e cirrosi) (59,60).

2.5. Modulazione del sistema immunitario

Ci sono numerose evidenze sul fatto che il boro aiuta a controllare il normale processo infiammatorio e può farlo fungendo da controllo del segnale che sottoregola specifiche attività enzimatiche tipicamente elevate durante l'infiammazione. Si ipotizza che la regolazione, ma non l'eliminazione di queste attività enzimatiche da parte del boro riduca l'incidenza e la gravità della malattia infiammatoria. Questa è una revisione di risultati precedenti che descrivono un effetto positivo del boro su aspetti della fisiologia legati al processo infiammatorio, tra cui gonfiore articolare, movimento limitato, febbre, produzione di anticorpi, emostasi, serina proteasi, attività della lipossigenasi e metabolismo dei leucotrieni (61,62,63,1,64,65,66,67).

2.5.1 Infiammazione

Armstrong et al. 2001 (68) hanno dimostrato che l'integrazione di boro ha depresso significativamente la risposta infiammatoria contro le iniezioni intradermiche di fitoemoagglutina nei suini.

Inoltre l'integrazione di dosi relativamente alte di boro (10 mg al giorno) ha portato alla riduzione di citochine pro infiammatorie (69,70,71,72,55,73).

Studi in vitro indicano anche che il boro può influenzare la produzione di citochine infiammatorie da parte delle cellule cartilaginee e delle cellule coinvolte nella risposta infiammatoria. È stato scoperto che il boro stimola la sintesi e il rilascio del fattore di necrosi tumorale- α da parte della cartilagine dell'embrione di pulcino (74) e fibroblasti umani (75). La produzione e il rilascio di interleuchina-1 β e interleuchina-6 sono diminuiti nei macrofagi stimolati coltivati con fruttoborato di calcio (76,77,53).

2.6. Diabete

Il composto a base di boro PHX1149 (dutogliptin) è stato studiato come agente antidiabetico (78). E' stato infatti osservato che una settimana dopo l'inizio dell'assunzione del borato di sodio, si è verificata una diminuzione dei livelli di glucosio (79). Alcuni studi riguardanti il ruolo del boro nella regolazione della secrezione insulinica: riferimenti 59, 80,81, 82, 83, 84, 85. In un altro studio (86) è stato osservato che: *il trattamento con boro mostra un effetto antiossidante nel diabete diminuendo lo stress ossidativo e preservando l'integrità delle cellule beta pancreatiche.*

2.7. Regolazione dei livelli di colesterolo

Per contrastare gli alti livelli di colesterolo nel sangue si ricorre sempre all'uso delle statine, che possono causare vari effetti collaterali, talvolta anche gravi (87,A,B,C,D,88). Sarebbe opportuno approfondire i meccanismi d'azione con cui il boro abbassa il colesterolo nel sangue, in modo da diffondere l'uso di questo elemento (il boro) ed evitando così l'uso di farmaci tossici.

Come sostengono Basoglu e colleghi:(...) *Il boro è anche efficace nel mantenere livelli lipidici bassi nel plasma* (89) (...) *e nel diminuire in modo significativo la concentrazione dei trigliceridi sierici* (55,90). *L'effetto del boro è stato dimostrato essere benefico per i pazienti affetti da aterosclerosi perché determina lo smaltimento del colesterolo dai tessuti e porta alla diminuzione del suo accumulo nei lipidi* (91,92,88,93,55,53, 6).

2.8. Controllo del peso

L'obesità è un problema medico mondiale che provoca grave morbidità e mortalità, essa comporta la differenziazione dei preadipociti in adipociti maturi (adipogenesi).

Diversi studi clinici, in vitro e su animali hanno dimostrato che l'assunzione di boro inibisce l'adipogenesi attraverso sia la soppressione dell'espressione di geni e proteine correlati ad essa (94,95); sia attraverso la sovraespressione di proteine termogeniche nei tessuti adiposi e muscolari scheletrici, che determina una lipolisi accelerata con la conseguente perdita di peso corporeo (96).

In uno studio recente (97) sono stati arruolati un numero totale di 80 soggetti, con l'obiettivo di valutare la possibilità di un'associazione tra livello di boro nel sangue e obesità in soggetti normali, sovrappeso, obesi e patologicamente obesi. I risultati ottenuti evidenziano che livelli di boro nel sangue sono più bassi nei soggetti obesi rispetto ai soggetti non obesi.

In un altro studio clinico del 2019 (98) tredici donne sane hanno consumato diete contenenti 10 mg di boro in più rispetto alla loro dieta di routine per un mese. Questo apporto di boro è stato fornito con l'aumento di alimenti ricchi di boro come frutta secca, avocado e noci nella dieta. Alcuni parametri biochimici ed ematologici sono stati determinati in campioni di sangue, urina e saliva prelevati prima e dopo la dieta. Risultati: le concentrazioni sieriche, salivari e nelle urine di boro sono aumentate rispettivamente di 1,3, 1,7, 6,0 volte. Il cambiamento clinico più significativo è stato riscontrato nel profilo lipidico: i livelli sierici di LDL,

VLDL colesterolo e trigliceridi sono diminuiti significativamente. Peso corporeo: sono diminuiti sia il peso del grasso corporeo che l'indice di massa corporea (BMI).

“...I composti borati, in particolare il borace, hanno ridotto i livelli di leptina, insulina e glucosio, mentre hanno aumentato i livelli di T3 e i livelli di carnitina nel plasma. Inoltre, il peso corporeo dei ratti è risultato significativamente più basso nel gruppo trattato con acido borico alla fine delle quattro settimane. Di conseguenza, i nostri risultati dimostrano che l'integrazione di B nella dieta diminuisce il peso corporeo, la leptina e l'insulina, mentre aumenta i livelli di T3 nel plasma, quindi migliora l'attività metabolica. Tra i composti del Boro utilizzati in questo studio, si è scoperto che il borace aveva un effetto maggiore sull'attività ormonale rispetto all'acido borico” (99,100).

2.9. Regolazione ormonale

Il boro influisce sul metabolismo degli ormoni steroidei, in particolare sugli ormoni sessuali, poiché aumenta i livelli di testosterone negli uomini e di estrogeni nelle donne in menopausa. Con il climaterio si presentano vari sintomi e la predisposizione all'insorgere di una patologia: l'osteoporosi. I bassi livelli di estrogeni sono indicati come causa principale dello sviluppo dell'osteoporosi; la ricerca ha mostrato che l'integrazione di boro in donne in menopausa raddoppia il livello sanguigno di estrogeno (101,102,103).

Con la Terapia Convenzionale di Sostituzione Ormonale Sintetica c'è un alto rischio di sviluppare cancro al seno, all'endometrio, ed un aumento di mortalità per cancro ai polmoni, che non si manifesta con gli ormoni prodotti dal corpo grazie all'integrazione con il boro.

Oltre alla terapia ormonale sostitutiva, per contrastare l'insorgenza di osteoporosi, attualmente si prescrivono gli integratori di calcio ma alcune fonti dubitano fortemente che questi integratori siano necessari o persino benefici in caso di osteoporosi. Le analisi hanno infatti dimostrato che la maggior parte degli individui (osteoporotici) hanno una grande quantità di calcio (accumulata nei tessuti molli dove non dovrebbe esserci), e che l'integrazione con boro e magnesio determina la mobilitazione del calcio dai tessuti molli, con successivo deposito nelle ossa. Questo dimostra ulteriormente che il problema non è la carenza di calcio ma il suo metabolismo, e perché questo avvenga in modo ottimale è necessaria una adeguata quantità di boro e magnesio (104,105).

L'effetto benefico del borace sull'osso è dovuto sia ad una normalizzazione degli ormoni sessuali, sia alla regolazione delle ghiandole paratiroidi con conseguente inibizione della perdita di calcio (sequestrato da ossa e denti e poi espulso con le urine).

Il boro ha anche un ruolo importante nel convertire la vitamina D nella sua forma attiva, aumentando così l'assorbimento di calcio ed il suo deposito nelle ossa e nei denti (106,107,108,1).

Inoltre i composti a base di boro sono stati segnalati per la loro potente attività agonistica del recettore degli estrogeni per l'osso, confermando la possibilità di una nuova opzione terapeutica per l'osteoporosi (109, 110,111,112).

2.9.1. Aumento dei livelli di testosterone nell'uomo

Un recente studio effettuato in giovani uomini (29 – 50 anni) ha mostrato che il livello di testosterone libero aumenta di un terzo dopo una integrazione giornaliera con 100 mg di borace per una settimana (69,113). L'integrazione di boro è quindi benefica anche nei giovani maschi per aumentare l'effetto del testosterone sul metabolismo e sulla forza muscolare.

Come sostengono Maria T. Gallardo-Williams e colleghi (114) (...) *In seguito alla somministrazione di basse e alte dosi di boro, la dimensione dei tumori era diminuita nei topi esposti alla dose bassa e alta di acido borico rispettivamente del 38% e del 25%. I livelli sierici di PSA sono diminuiti del 88%, 6% e 86.4%, rispettivamente, rispetto al gruppo di controllo. Sono state riscontrate differenze morfologiche tra i tumori negli animali di controllo e quelli trattati con boro, inclusa un'incidenza significativamente inferiore di figure mitotiche nei gruppi integrati con boro. I livelli circolanti di IGF-1 non erano diversi tra i gruppi, sebbene l'espressione di IGF-1 nei tumori fosse marcatamente ridotta dal trattamento con boro, che abbiamo dimostrato mediante immunoistochimica. Questi dati indicano che l'integrazione dietetica di boro ha ridotto le dimensioni del tumore e l'espressione del fattore tumorale, IGF-1(...).*

La ricerca sul boro ha mostrato che livelli elevati di testosterone hanno l'effetto benefico di ridurre i tumori alla prostata e i livelli di PSA, un indicatore del cancro e dell'inflammazione della ghiandola prostatica (9, 11, 115, 116).

Contrariamente all'opinione medica sul cancro alla prostata, la ricerca con il boro ha dimostrato che alti livelli di testosterone sono utili nel ridurre i tumori alla prostata e i livelli di PSA, che è un marker di tumori e infiammazioni alla prostata. Il dottor Richard Ablin, docente di immunobiologia all'Università di Tucson, in Arizona, che nel 1970 scoprì l'antigene prostatico specifico (PSA), da qualche anno ha però preso le distanze dall'utilizzo strumentale di quello che è «un indicatore di attività dell'organo, non un marcatore tumorale», che lo scienziato rimarca a più riprese nel suo libro: *«Il grande inganno sulla prostata»*, edito da Raffaele Cortina.

2.9.2. Regolazione ormoni tiroidei

In vari studi è stato osservato che l'integrazione di boro porta ad una diminuzione dell'Ormone Stimolante la Tiroide (TSH) e alla variazione della concentrazione ematica di T3 e T4 (117,118,119).

Nelle rane (*Xenopus laevis*) la privazione del boro ha ridotto il numero di embrioni fecondati e ha prodotto un numero sostanzialmente maggiore di uova necrotiche, rispetto alle rane alimentate con una dieta ricca di boro (120). Nei suini, l'integrazione di una dieta a basso contenuto di boro (1-2 mg/kg) con 5 mg/kg di boro durante le fasi di crescita ha ridotto la triiodotironina sierica e la tiroxina (68).

2.10. Un trattamento efficace per le varie forme di artrite

Esaminando la relazione tra contenuto di boro nel terreno e l'incidenza di osteo artrosi in tutto il mondo, i ricercatori hanno scoperto che nelle aree in cui l'assunzione di boro è pari o inferiore a 1 mg al giorno, l'incidenza stimata di artrite è compresa tra il 20% e il 70%. Ben diverso è nelle aree in cui l'assunzione di boro è solitamente di 3–10 mg al giorno: qui la percentuale di artrite è assai inferiore, ossia da zero a solo il 10%. Questa notevole scoperta è una prova inconfutabile del fatto che un'adeguata assunzione di boro alimentare può conferire una forte protezione contro lo sviluppo di osteoartrite (4).

Un'altra prova importante per l'efficacia del boro nel caso di pazienti con osteoartrite proviene da uno studio di integrazione di boro e placebo in doppio cieco condotto in Australia (4, 121): 20 pazienti con osteoartrite confermata sono stati divisi in due gruppi: a metà di loro è stato somministrato un placebo; all'altra metà un integratore che forniva 6 mg di boro al giorno per 8 settimane. Quindici pazienti hanno completato lo studio. Si trattava essenzialmente di uno studio pilota che ha dimostrato che una piccola quantità di boro allevia notevolmente l'osteoartrosi grave. Di coloro che hanno completato lo studio, il 71% è migliorato durante l'utilizzo del boro rispetto al 10% del placebo.

Altri studi hanno rilevato che le concentrazioni di boro nelle ossa e nel liquido sinoviale dei pazienti con artrite reumatoide erano inferiori rispetto ai controlli sani (122,123,124,125,61).

La carenza di boro causa una iperattività delle paratiroidi, che iniziano a secernere più ormoni del necessario; questo determina un aumento della concentrazione di calcio nel sangue (ipercalcemia) che, in parte viene eliminato con le urine e in parte va ad accumularsi nei tessuti molli; il calcio in questione viene “sottratto” dalle ossa principalmente ma anche dallo smalto dei denti. Questo porta da una parte ai problemi alle ossa e ai denti e dall'altra parte ad un accumulo di calcio nei tessuti molli (muscoli), articolazioni e tendini che, nel tempo, porta alla calcificazione degli stessi con conseguente contrazione muscolare, rigidità e dolore.

L'analisi ossea mostra che le articolazioni artritiche e le ossa vicine hanno solo la metà del contenuto di boro delle articolazioni sane (126).

Il dottor Newman ha affermato che: *i pazienti con artrite reumatoide, in seguito all'integrazione di boro, possono sperimentare una “crisi di guarigione” a causa delle tossine rilasciate dalla morte della candida e dalle aflatossine. Dovrebbero essere perseveranti e, nel giro di 2 o 3 settimane, il dolore, il gonfiore e la rigidità scompaiono* (127, 61).

2.11. Il Borace elimina virus, batteri, funghi, protozoi e micotossine

2.11.1. Virus

I complessi di boro inattivano le proteasi dell'HIV. L'aumentata affinità dei complessi di boro può riflettere il legame dei domini ortogonali dell'inibitore nei siti di intersezione all'interno della cavità di legame del substrato dell'enzima (128).

Danoprevir (un composto del Boro) è un potente inibitore della proteasi *NS3 / 4A* per il trattamento orale dell'infezione da HCV (129,130,131,132,133). Il boro inoltre potenzia l'attività antivirale della curcumina contro SARS-CoV-2 (134).

2.11.2 Funghi

I composti a base di boro formano interazioni stabili con i bersagli enzimatici e sono farmaci sicuri per il trattamento della dermatite atopica, della psoriasi e dell'onicomicosi. Gli effetti collaterali lievi e rari dei composti topici a base di boro possono renderli trattamenti ideali per individui con pelle sensibile e popolazioni pediatriche (135,136,137,138,139).

2.11.3. Candidosi

In seguito alla revisione di vari studi clinici Christos Lavazzo e colleghi (140) hanno affermato quanto segue: *l'acido borico è stato confrontato con nistatina, terconazolo, flucitosina, itraconazolo, clotrimazolo, ketoconazolo, fluconazolo, buconazolo e miconazolo; i tassi di guarigione micologica variavano dal 40% al 100% nei pazienti trattati con acido borico con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda i tassi di guarigione (sia micologici che clinici); questo e altri studi dimostrano l'efficacia maggiore del boro rispetto ai farmaci antimicotici classici* (141).

Il boro elimina il patogeno in modo efficace in quanto inibisce sia la formazione dei biofilm, sia la trasformazione delle cellule innocue di candida nella forma invasiva che produce ife (142,143).

2.11.4. Batteri

I batteri Gram-negativi causano circa il 70% delle infezioni nelle unità di terapia intensiva. Un numero crescente di isolati batterici responsabili di queste infezioni sono resistenti agli antibiotici attualmente disponibili.

Il farmaco AN3365 è rappresentativo di una nuova classe di antibatterici contenenti boro, gli amminometilbenzossaboroli, che inibiscono un nuovo bersaglio: il sito di modifica della leucil-tRNA sintetasi. Attraverso una combinazione di inibizione di un nuovo bersaglio e proprietà fisico-chimiche favorevoli, AN3365 aggira ampiamente i principali meccanismi di efflusso, suggerendo che potrebbe rispondere all'urgente necessità medica insoddisfatta di trattare infezioni batteriche Gram-negative multiresistenti (144,145,146,147,148).

Un'importante conferma sull'attività antibatterica del boro è suffragata da una revisione del 2011 (2) che mette in rilievo il fatto che *tre biomolecole naturali conosciute contenenti boro, sono antibiotici*. Si tratta di boromicina proveniente da un ceppo di *Streptomyces antibioticus* (149), tartrolon B prodotto dal *mixobacterium Sorangium cellulosum* (150), e aplasmomicina prodotta da *Streptomyces griseus* (151).

I composti del boro sono essenziali anche per trattare le malattie tropicali, tra cui la tubercolosi, la malaria, le malattie tropicali trascurate, la criptosporidiosi e la toxoplasmosi (152, 153,154,155,156).

2.11.5. Protozoi

Un composto a base di boro (SCYX-7158), ha dimostrato una potente attività contro i ceppi di *Trypanosoma brucei* (causa di Malattia del Sonno Africana), compreso *T.b. rodesiense* e *T.b. gambiense*. Nei modelli animali di tripanosomiasi africana umana, SCYX-7158 ha dimostrato un'attività significativa, inclusa la cura ai danni subiti dal sistema nervoso centrale (157).

2.12. Aflatossina B1

Le aflatossine sono contaminanti di alimenti conservati in modo improprio, ma si trovano anche in latte, uova, frutta a guscio, grano turco, riso, fichi, frutta secca e altro. Tra le varie aflatossine, l'aflatossina B1 (AFB1) provoca ingenti danni al DNA ed è il più potente cancerogeno mai testato, che colpisce principalmente il fegato e i polmoni, provoca difetti alla nascita, causa tossicità immunitaria e può persino essere letale per gli animali e l'uomo. Il trattamento con acido borico si è rivelato protettivo e ha portato ad un aumento della resistenza del DNA al danno ossidativo indotto dalla aflatossina B1 (158,159,160).

2.13. Eliminazione dei metalli pesanti dal corpo

I metalli pesanti possono accumularsi nell'ambiente e causare gravi danni alla salute umana.

Uno studio del 2012 ha dimostrato che i composti di boro testati (5-20 ppm) hanno ridotto significativamente gli effetti genotossici indotti da basse dosi di metalli pesanti (161).

Indagini genetiche, neuropatologiche e biochimiche hanno rivelato relazioni significative tra esposizione all'alluminio (Al) e danno neurotossico ed ematotossico. “...I nostri risultati (162) mostrano che l'alluminio aumenta lo stress ossidativo e il danno genetico negli studi in vivo e in vitro su sangue e cervello, inoltre l'alluminio ha anche causato gravi alterazioni istopatologiche e ultrastrutturali nel cervello. I composti del boro hanno dimostrato (nei nostri studi in vivo e in vitro) diversi benefici rimuovendo l'impatto dannoso dell'alluminio”.

2.14. Fluorosi

Il borace si è dimostrato efficace nel rimuovere il fluoro dal corpo interagendo con esso per formare un composto (fluoruro di boro) che il corpo può facilmente espellere (163).

L'avvelenamento da fluoro, o fluorosi, è una condizione che si sviluppa a causa dell'esposizione prolungata o dell'ingestione di quantità eccessive di fluoro. Questo può provenire da varie fonti, inclusi alcuni tipi di alimenti trasformati, acqua fluorata e prodotti dentali (dentifrici) (164).

Un eccesso di fluoro può interferire con l'attività di diversi enzimi nell'organismo, alterare il metabolismo delle vitamine e compromettere il funzionamento dei reni, surreni, sistema nervoso centrale, fegato, cuore e organi riproduttivi (165).

2.15. Microbiota intestinale

Il microbiota intestinale è costituito dall'insieme della popolazione batterica che popola quest'organo; esso è importante non solo per la salute e il corretto funzionamento dell'apparato intestinale, ma per la salute di tutto l'organismo (166,167); nella maggior parte delle malattie, infatti, la composizione del microbiota è alterata.

La modifica nella composizione e nella funzione del microbiota intestinale può modificare la permeabilità intestinale, la digestione e il metabolismo, nonché le risposte immunitarie. Lo stato pro infiammatorio causato dall'alternanza dell'equilibrio del microbiota intestinale porta all'insorgenza di molte malattie che vanno dalle condizioni gastrointestinali e metaboliche alle malattie immunologiche e neuropsichiatriche (168).

Il microbiota è stato definito come un "organo vitale" per il suo coinvolgimento con altri organi, con i quali stabilisce un collegamento (o un asse) di comunicazione bi- o multidirezionale attraverso vie neurali, endocrine, immunitarie, umorali e metaboliche (169). Molti esperimenti scientifici hanno dimostrato come il boro ha un impatto positivo sul microbioma intestinale (170); anche perché protegge importanti batteri probiotici, come il *Bifidobacterio* e il *Lactobacillus* (171,172,173); migliora la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) (174); è essenziale per migliorare l'integrità e l'impermeabilità della barriera intestinale (171, 170), e sostiene l'immunità e le azioni antinfiammatorie e antiossidanti del microbiota (73).

L'assenza di un adeguato apporto di boro al nostro organismo è determinante della permeabilità dell'intestino (leaky gut syndrome) e della disbiosi. La disbiosi e la permeabilità dell'intestino causano gravi patologie che portano alla morte, tra cui infiammazioni, cancro, malattie cardiache e cerebrali, artrite e malattie delle ossa (175,176).

2.16. Problemi legati all'invecchiamento

Attraverso vari effetti, è stato dimostrato che l'assunzione nutrizionale di boro mitiga o allevia diverse condizioni patologiche associate all'invecchiamento, incluso il cancro, il declino cognitivo, la sarcopenia, e la salute delle ossa. Questi risultati indicano che una dieta ricca di boro favorirà un invecchiamento in salute e longevità (177).

Con l'avanzare dell'età, alti livelli ematici di calcio portano alla calcificazione dei tessuti molli causando contrazioni muscolari e rigidità; nell'occhio il cristallino si opacizza con formazione di cataratta, si ha calcificazione delle ghiandole endocrine, insorgenza di arteriosclerosi, calcoli renali e calcificazione dei

reni che alla fine portano all'insufficienza renale. La carenza di boro combinata con carenza di magnesio è particolarmente dannosa per le ossa e i denti.

Quando siamo in buona salute e non avanti con l'età un rapporto ottimale tra calcio/magnesio è di due a uno. Da una certa età in poi però la situazione cambia: con la carenza di boro e con le condizioni patologiche che ne risultano abbiamo bisogno progressivamente di meno calcio e più magnesio.

Affinché il boro sia pienamente efficace nell'invertire la calcificazione dei tessuti è necessario molto magnesio. Per gli individui più anziani servono da 400 a oltre 1000 mg di magnesio (cloruro o carbonato) oltre all'integrazione del boro, suddivisi in più dosi nel corso della giornata. (Tuttavia occorre assumere la corretta quantità di magnesio, che è soggettiva, per evitare l'effetto lassativo).

2.17. Sviluppo embrionale

Il boro è essenziale per la formazione corretta dell'embrione e del feto, e la carenza provoca una crescita, uno sviluppo o una maturazione compromessi, tali da impedire la procreazione per gli organismi in tutti i regni filogenetici (178,1,179).

Numerosi studi hanno dimostrato che l'iperomocisteinemia è correlata con un alto rischio di difetti del tubo neurale nel feto e in altre complicanze legate alla gravidanza (56,180). La privazione di boro ha determinato un aumento delle concentrazioni di omocisteina nel plasma, in uno studio sperimentale sui ratti (57,53).

2.18. Salute della bocca

Il Boro nei lavaggi orali influenza positivamente la salute parodontale. Gli idrogel di Boro e fruttoborato di calcio (CaFB) hanno mostrato il loro potenziale come opzione di trattamento per gengivite e parodontite (181). In un altro studio, anche i livelli di Boro nei denti non cariati erano più alti che nei denti cariati (182).

La capacità di tamponare la saliva aumentava significativamente dopo una dieta ricca di Boro, e il livello di B dei denti cariati era inferiore a quello dei denti sani (98). L'aumento di Boro nella saliva ha un effetto positivo sulla salute dentale e orale e riduce la formazione di carie; si mostra quindi come potenziale opzione di trattamento per gengivite e parodontite (181).

2.19. Malattia di Keshan_Beck

È una patologia caratterizzata dalla degenerazione della cartilagine articolare che è stata associata a basse concentrazioni di boro (183) e con boro carente nei suoli e nelle colture in Cina (184). Questa evidenza ci dà un'ulteriore conferma di come il boro è un componente essenziale per prevenire i problemi legati a ossa e articolazioni.

2.20. Integrità e funzione delle membrane cellulari

Il boro è un importante regolatore delle funzioni delle membrane cellulari, sia perché contribuisce a regolare la trasmissione dei segnali attraverso le stesse, sia perché determina uno scambio equilibrato tra il calcio e il magnesio che attraversano le membrane cellulari. Nella carenza di boro una quantità eccessiva di calcio entra nella cellula mentre il magnesio è incapace di entrare all'interno della stessa. L'eccesso di calcio danneggia la membrana cellulare e rende difficile sia l'ingresso dei nutrienti che l'eliminazione delle scorie. Quando il livello intracellulare di calcio diventa troppo alto, la cellula muore (185,186,187,188,2).

2.21. Modulazione dell'attività enzimatica

Vari enzimi di microorganismi, piante (189,190) animali ed esseri umani reagiscono con i composti organici naturali attivi contenenti boro (BCC) con conseguente stimolazione, stabilizzazione e/o inibizione. L'attività dei composti del boro nelle cellule umane si basa sull'inibizione di alcuni enzimi' e sul legame di alcuni recettori specifici (191,192).

Inoltre il Boro, con una certa reazione, stabilizza l'enzima fosfatasi alcalina, prevenendo in tal modo il processo di stress ossidativo (193,194,6).

III PARTE

3. Dosaggi di boro e borace per uomini e donne

E' la dose che fa il veleno, come disse Paracelso e infatti le dosi terapeutiche di boro sono estremamente inferiori rispetto alle dosi tossiche: dose terapeutica 10/100 mg; dose tossica: 18.000 mg (per una persona che pesa sessanta chili, ossia 300 mg/Kg), dato reperibile nel documento del Ministero della Salute, alla voce "Attività biologica e profilo tossicologico del boro".

Il boro può essere assunto sia nella forma di acido borico ($H_3B_1O_3$), disponibile in capsule da 3 mg e 10 mg, sia sottoforma di borace (o tetraborato di sodio: $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$), disponibile in bustine da 30 grammi, 500 grammi e da un chilogrammo.

Il borace contiene circa l'11,3% dell'elemento boro, mentre l'acido borico ne contiene il 17,5%. Per usi terapeutici possono essere utilizzati entrambi, tenendo conto del dosaggio. I composti del boro vengono rapidamente assimilati dall'organismo e quasi completamente eliminati con le urine.

La polvere di borace è composta per circa l'11,3% da boro, il che significa che $\frac{1}{4}$ di cucchiaino da tè (circa 940 - 1.000 mg) contiene circa **113 mg di boro**: questo è il dosaggio raccomandato per gli uomini dalla Earth Clinic (Thailandia). Per le donne invece consiglia $\frac{1}{8}$ di cucchiaino di borace (circa 470 - 500 mg, che contengono circa **60 mg di boro**). I circa 1000 mg per gli uomini e 500 mg per le donne, vanno disciolti in un litro di acqua, che andrà bevuto durante l'arco della giornata (195).

Per ottimizzare i benefici garantendo la sicurezza, si consiglia sia agli uomini che alle donne di seguire un programma di assunzione ciclico: consumare la soluzione di borace per cinque giorni consecutivi, seguiti da una pausa di due giorni.

In alternativa e con dosi assai inferiori, si possono sciogliere 10 grammi di borace in un litro di acqua (preferibilmente deionizzata) e assumere da uno a tre cucchiaini al giorno di questa soluzione. Un cucchiaino contiene circa 12 ml di soluzione di borace e apporta circa 14 mg di boro. L'acqua con la soluzione va tenuta in una bottiglia in vetro e conservata in frigorifero. Il Dr. Rex Newnham ha ottenuto i suoi risultati sull'artrite con 30 mg di borace al giorno.

L'acido borico è invece commercializzato in capsule da 3 mg o 10 mg ciascuna (di boro), distribuite da varie aziende.

Nei vari studi clinici presenti in letteratura sono stati somministrati 10 o più milligrammi di boro al giorno (196,197).

Le donne in gravidanza e in allattamento devono evitare di assumere borace, poiché non ci sono informazioni sufficienti sulla sua sicurezza durante la gravidanza e l'allattamento.

L'uso a lungo termine del borace può causare una temporanea perdita di capelli in alcuni individui. I capelli si riprenderanno gradualmente dopo l'interruzione del trattamento.

3.1. Segnali di un eccesso di boro

I segnali di un eccesso di boro sono: mancanza di appetito, nausea, vomito, letargia, dermatite e diarrea (ma questi sono anche segnali di una forte reazione di Herxheimer e possono essere il segnale che si è aumentata la dose troppo rapidamente). Se si interrompe l'assunzione di boro per un giorno o due tutti questi sintomi scompariranno. L'antidoto in caso di eccessiva assunzione di Boro è la vitamina B2.

3.2. Possibili effetti collaterali

Mentre gli effetti collaterali dei farmaci tendono ad essere negativi e spesso pericolosi, con la medicina naturale (come la terapia con borace) si tratta generalmente di reazioni curative con effetti benefici a lungo termine. Il più comune è la "reazione di Herxheimer" dall'eliminazione di Candida. Questa è la principale causa di dolore o disagio nel sistema digestivo quando si inizia con l'integrazione di borace.

Naturalmente con calcificazioni gravi e di lunga data, una grande quantità di calcio non può essere ridistribuita in breve tempo (dai tessuti molli alle ossa). Ciò porta ad un aumento dei livelli di calcio nell'area interessata, in particolare i fianchi e le spalle, e può causare problemi per un tempo considerevole, come una tendenza a gravi crampi e dolore, o problemi con la circolazione sanguigna o la trasmissione dei nervi. L'assunzione di alte dosi di magnesio cloruro (2/3 grammi al giorno), può rilassare rapidamente i muscoli e togliere il dolore. Gli effetti correlati ai nervi delle mani e dei piedi possono essere intorpidimento o ridotta sensibilità della pelle. Quantità più elevate di calcio e fluoro che attraversano i reni (in seguito all'integrazione di boro) possono causare dolore renale temporaneo. Inoltre, il dolore ai reni sembra essere dovuto principalmente al rilascio di calcoli renali. Dopo alcuni giorni le pietre vengono solitamente eliminate e il dolore si arresta.

Tali reazioni curative non possono essere evitate quando si punta a un livello più elevato di salute, ma **possono essere ridotte al minimo aumentando i livelli di borace solo gradualmente**. Ogni volta che si verifica un effetto spiacevole, ridurre o arrestare temporaneamente l'assunzione di borace fino a quando il problema non si attenua. Quindi ricominciare gradualmente ad aumentare. Ulteriori misure aggiuntive sono un apporto di liquidi notevolmente aumentato, l'utilizzo di acidi organici come succo di limone o aceto e migliorando il flusso linfatico con un adeguata attività fisica (195).

Per la candidosi vaginale ci sono state segnalazioni di effetti collaterali di lieve entità: sensazione di bruciore vaginale ed eritema vaginale (arrossamento).

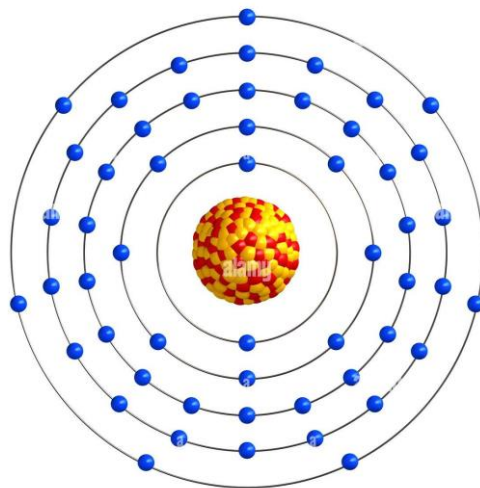
NOTE:

Alcuni dei risultati terapeutici presentati in questo scritto sono stati ottenuti utilizzando molecole sintetiche contenenti boro. La maggior parte degli studi viene finanziata con l'obiettivo di ottenere un ritorno economico, che non è possibile con una molecola non brevettabile come il borace. Per questo motivo, si è cercato di legare l'elemento "boro" ad altri elementi per poterlo brevettare. Tuttavia, considerando i risultati ottenuti con il solo borace, è evidente che gli effetti terapeutici sono attribuibili esclusivamente al boro.

Questo articolo non riguarda la cura dell'artrite, dei tumori o di altre patologie. Il boro è essenziale per la fisiologia del nostro organismo ma le condizioni croniche sono spesso associate ad altre carenze, potrebbe quindi essere necessario affrontare anche gli eventuali altri fattori.

IV

I O D I O



● 53Protons ● 74Neutrons ● 53Electrons

INDICE

1. Introduzione	61
2. Origine e diffusione della “iodofobia”	61
3. Diminuzione iodio e incremento bromo: conseguenze	62
4. Iodio organico, inorganico e radioattivo	62
5. Iodio e salute del seno	63
6. Carenza di iodio e rischio di cancro	63
6.1. Cancro della mammella	63
6.2. Cancro dello stomaco	63
7. Patologie tiroidee	64
7.1. Ipertiroidismo	64
7.2. Ipotiroidismo	64
8. Fabbisogno di Iodio in gravidanza	65
8.1. Grave carenza di iodio in gravidanza	65
8.2. Carenza di iodio lieve-moderata in gravidanza	65
9. Estratto di tiroide animale	65
10. Gozzo eutiroideo	66
11. Origini e prevenzione del cretinismo	66
12. Diabete mellito	66
13. Esposizione a radiazioni nucleari e bioterrorismo	66
14. Iodio e salute della pelle	67
15. Sale da cucina iodato	68
16. Acqua delle piscine e per il consumo umano	68
17. Dosaggi	68
17.1. Sintomi di eccesso di iodio	68
17.2. Antidoto per l’overdose di iodio	69
17.3. Alti e bassi dosaggi di iodio	69
18. Da Galeno ai giorni nostri	69
19. Approfondimenti: tossicità del bromo	74
BIBLIOGRAFIA	115

1. Introduzione

Lo iodio è un elemento fondamentale per la salute umana. Costituisce la base degli ormoni tiroidei e svolge molti altri ruoli nella biochimica del corpo. Mentre la ghiandola tiroidea contiene la più alta concentrazione di iodio, anche le ghiandole salivari, il cervello, il liquido cerebrospinale, la mucosa gastrica, il seno, le ovaie e una parte dell'occhio concentrano lo iodio. Nel cervello lo iodio si trova nel plesso coroideo, l'area sui ventricoli del cervello in cui viene prodotto il liquido cerebrospinale, e nella *substantia nigra*, un'area associata al morbo di Parkinson.

L'integrazione di iodio determina l'escrezione urinaria di piombo, cadmio, arsenico, alluminio e mercurio (1,2), è quindi un ottimo detossificante dei metalli pesanti, che hanno un'azione deleteria sul nostro organismo, soprattutto a livello cerebrale. Inoltre riduce la necessità di ormoni tiroidei nei pazienti che li assumono (3).

Lo iodio è stato utilizzato in grandi quantità fino alla metà del 1900 per il trattamento di varie condizioni dermatologiche, malattie polmonari croniche, infestazioni fungine, sifilide terziaria e arteriosclerosi (4,5,6,7) ma verso la fine del 1900, questo elemento venne associato esclusivamente ai problemi legati alla tiroide, di conseguenza la sua carenza è stata equiparata al semplice gozzo, al cretinismo e ai disturbi da carenza di Iodio legati al suo ruolo nella fisiologia tiroidea.

La carenza di iodio colpisce circa due miliardi di persone ed è la principale causa evitabile di disabilità intellettiva (8,9,10). La carenza di iodio durante la gravidanza può compromettere la crescita e lo sviluppo neurologico della prole, aumentare la mortalità perinatale e infantile e gli aborti spontanei. La carenza durante l'infanzia causa un grave ritardo mentale accompagnato da deformità fisiche (cretinismo) (11,12,13,14).

2. Origine e diffusione della “iodofobia”

La soluzione di Lugol fu sviluppata nel 1829 dal medico francese Jean Guillaume August Lugol, inizialmente come cura per la tubercolosi. Una goccia di Lugol al 5% contiene 2,5 mg di iodio e 3,7 mg di ioduro di potassio, per un totale di circa 6 mg di iodio (inorganico). Questa composizione si trova anche in compresse col nome di Iodoral.

Dalla fine del 1800 e la prima metà del 900 l'integrazione di Iodio veniva somministrata con la soluzione di Lugol, da 2 a 6 gocce, contenenti 12,5-37,5 milligrammi (mg) di iodio/ioduro. La dose minima (12,5 mg) è la quantità simile a quella consumata dai giapponesi con la dieta e oltre ottanta volte la dose giornaliera raccomandata (RDA) che è di 150 microgammi (mcg) (15).

Il Dott. Abraham*** ha verificato che la dose giornaliera ottimale di iodio per una persona è di circa 12,5 mg, ovvero 100 volte la RDA di 150 mcg (=0,15 mg). L'attuale opinione medica prevalente secondo cui più di 2 mg al giorno di iodio sono tossici è errata: l'origine di questo grave sbaglio è dovuto ad un esperimento scientifico sui ratti, pubblicato nel 1948 dai ricercatori Wolff e Chaikoff (16): questo studio concludeva erroneamente che lo iodio inibisce la tiroide a dosi pari a circa 20 volte la dose giornaliera (attuale) raccomandata (RDA) di iodio. Gli stessi autori, un anno dopo la prima pubblicazione, hanno smentito i loro precedenti risultati (17), dichiarando: “...viene dimostrato che l'azione inibitoria dell'eccesso di ioduro sulla tiroide normale di ratto è di natura temporanea. L'inibizione dura circa 26 ore, e poi torna ai livelli normali...”

***Guy E. Abraham, MD, è un ex professore di ostetricia, ginecologia ed endocrinologia presso la UCLA School of Medicine. È stato insignito dei seguenti incarichi: General Diagnostic Award dalla Canadian Association of Clinical Chemists, 1974; la "Medaille d'Honneur" dell'Università di Liegi, Belgio, 1976; il Senior Investigator Award di Pharmacia, Svezia, 1980.

Nonostante la conferma della sicurezza dello iodio alle dosi fino ad allora utilizzate (dai 6 ai 50 mg al giorno) le autorità sanitarie di Stati Uniti ed Europa imposero la riduzione della dose giornaliera a 150 microgrammi (ossia 0,15 mg): questa quantità estremamente limitata*** potrebbe prevenire il gozzo e altri segni evidenti di carenza, ma non può essere adeguata al trattamento di altre condizioni patologiche né all'aumentato fabbisogno delle donne in gravidanza. Eppure da allora, nei testi di medicina, troviamo ancora la validità del primo esperimento dei due ricercatori e la conseguente carenza di iodio nella popolazione mondiale.

****Questa integrazione insufficiente di iodio è in contrasto con l'evidenza che giustifica una quantità molto più elevata: queste prove includono studi su animali, studi in vitro su linee cellulari tumorali umane, studi clinici sullo iodio per la malattia fibrocistica della mammella e dati epidemiologici (18).*

3. Diminuzione iodio e incremento bromo: conseguenze

La carenza di iodio è aumentata ulteriormente a causa del crescente utilizzo (dalla fine del 1900) di un elemento tossico, il bromo, che riduce la concentrazione di iodio nella tiroide. Il bromo fu anche sostituito allo iodio come addensante nei processi di panificazione (ogni fetta di pane conteneva 140 microgrammi di iodio) (19). Il bromo è un elemento altamente tossico, ma è tuttora contenuto in molti alimenti (negli Stati Uniti), in molti farmaci (anche in Europa), nei prodotti agrochimici (che proteggono le colture da parassiti e malattie), nei materiali delle automobili di recente epoca, e persino nei giocattoli (v. *infra* Tossicità del bromo: pagina 74).

In seguito alla riduzione dell'assunzione di iodio/ioduro (20,21,12) e all'aumento dell'assunzione di bromo, è stata segnalata una tendenza all'aumento della prevalenza di tumori alle ghiandole mammarie e alla tiroide (22, 23, 24, 25).

4. Iodio organico, inorganico e radioattivo

E' importante specificare che lo Iodio con effetti terapeutici è quello nella sua forma inorganica, che possiamo trovare nelle formulazioni di Lugol e Iodoral. Lo iodio nelle forme organica e inorganica radioattiva, non possiede attività benefiche ed è addirittura nocivo. E' stato inoltre dimostrato che l'uso di iodio/ioduro inorganico combinato (soluzione di Lugol e Iodoral) nelle giuste quantità, ha prodotto una risposta migliore con meno complicazioni rispetto allo iodio o allo ioduro da soli. Questo documento fa quindi riferimento alla soluzione di Lugol al 5%, oppure a Iodoral.

Lo iodio radioattivo (iodio 131) è utilizzato in Medicina Nucleare in pazienti già sottoposti a intervento chirurgico per tumore alla tiroide. Poiché lo iodio radioattivo emette radiazioni ionizzanti (beta e gamma) capaci di uccidere le cellule in cui esso si localizza, in determinati casi può essere somministrato (per via orale) per "bruciare" eventuali cellule rimaste nell'organismo dopo l'intervento.

Tuttavia questo approccio terapeutico determina una qualità della vita compromessa, correlata a sintomi fisici e psichici (ansia e depressione) e compromissione della vita sessuale (26, 27). Inoltre, l'uso di radioiodio nel trattamento del morbo di Graves è stato anche associato alla leucemia e ad altre forme di cancro (oltre a esacerbare la orbitopatia di Graves***) (28,29,30).

****Si tratta di una malattia autoimmune dell'orbita oculare e la principale manifestazione extratiroidea della malattia di Graves, la causa più comune di ipertiroidismo. Questo processo autoimmune colpisce i tessuti retro-oculari e, nella sua forma grave, può essere pericoloso per la vista.*

Lo iodio organico è quello contenuto nei farmaci tiroidei e antitiroidei (Levotiroxina, Metimazolo e Propiltiouracile) impiegati nel trattamento dell'ipotiroidismo primario, secondario e terziario, e nell'ipertiroidismo. I loro effetti negativi sono ben descritti e nettamente diversi dagli effetti dello iodio/ioduro inorganico (Lugol, Iodoral) (31,30,32, 33, 34, 35, 36).

La scienza ufficiale divulga informazioni non corrette sugli effetti collaterali di ipo- e ipertiroidismo causati dalla supplementazione di Iodio, infatti non specifica che queste patologie sono indotte, nella quasi totalità dei casi, dallo iodio organico o da quello radioattivo. Due esempi: *“Tireotossicosi indotta da iodio: analisi di ottantacinque casi consecutivi”* (77): qui è stato utilizzato un farmaco contenente Iodio organico (amiodarone); mentre in questo: *“Ipotiroidismo indotto da iodio”* (78) è stato utilizzato lo iodio radioattivo.

5. Iodio e salute del seno

Uno studio clinico e sugli animali del 1977 (39) verificò che lo iodio è un elemento fondamentale per la normalità del tessuto mammario nei vertebrati superiori: *“...quando manca, il parenchima nei roditori e nell'uomo mostra atipia, displasia e persino neoplasia. I tessuti mammari carenti di iodio sono anche più suscettibili all'azione cancerogena e promuovono lesioni più precoci e in maggiore profusione”*.

La carenza di iodio è associata alla malattia fibrocistica della mammella, che può essere efficacemente trattata o prevenuta con l'integrazione di iodio, a conferma di quanto riportato in letteratura (40,41,42,43, 44). Questa patologia colpisce almeno il 50% delle donne in età fertile ed è associata a un aumentato rischio di sviluppare il cancro al seno (44).

6. Carenza di iodio e rischio di cancro

6.1. • Cancro della mammella. La ghiandola mammaria concentra fortemente e attivamente lo iodio nel latte materno a beneficio del lattante. La donna iodio-carente può sviluppare un gozzo e iperplasia tiroidea in gravidanza e allattamento, ed è più soggetta a patologia mammaria fibrocistica. Studi scientifici condotti su animali dimostrano che la carenza di iodio può portare ad atipia mammaria e ad aumento del rischio di cancro mammario (45, 46, 47, 48, 49). Test di laboratorio hanno dimostrato che l'effetto dello iodio nel tumore al seno è in parte dipendente dalla funzione tiroidea e che lo iodio inibisce l'avanzamento del tumore attraverso la modulazione degli ormoni estrogenici.

Le donne giapponesi hanno tassi molto bassi di cancro al seno in quanto consumano alte dosi di iodio attraverso la dieta, ricca di alghe e frutti di mare. La correlazione tra la carenza di iodio e il cancro al seno è rafforzata dai rapporti della letteratura scientifica (50, 51). Le donne con una storia di cancro al seno hanno quasi tre volte più probabilità di sviluppare il cancro alla tiroide rispetto alle donne senza tale storia e esiste una correlazione geografica tra l'incidenza del gozzo e il cancro al seno (50, 52, 53, 54, 55).

Studi demografici dimostrano che un'elevata assunzione di iodio è associata a una bassa incidenza di cancro al seno e una bassa assunzione con un'alta incidenza di questo tipo di tumore. Numerosi studi clinici dimostrano l'efficacia terapeutica dello Iodio in questi tumori (56, 57, 48, 58, 40, 59, 60, 61, 62, 63, 32).

La somministrazione di ormoni tiroidei (sintetici) a donne carenti di Iodio può aumentare ulteriormente il rischio di cancro al seno. In un gruppo di donne sottoposte a mammografia a scopo di screening, l'incidenza del cancro al seno era doppia nelle donne che ricevevano farmaci per la tiroide, rispetto alle donne che non assumevano questi farmaci (32, 64).

6.2. • Cancro dello stomaco. Alcuni ricercatori hanno trovato una correlazione epidemiologica tra carenza di iodio, gozzo e cancro gastrico (46, 39, 65, 66, 67). Dopo implementazione della iodo-profilassi è stata riportata una riduzione della mortalità per cancro gastrico (68). Il meccanismo d'azione proposto per questo calo è dato dall'attività antiossidante dello iodio nella mucosa gastrica, che può neutralizzare composti tossici come i ROS (specie reattive dell'ossigeno) e il perossido di idrogeno.

Lo iodio è utile nel trattamento dei tumori perché induce l'apoptosi (morte cellulare programmata), e quindi distrugge le cellule che rappresentano una minaccia per l'integrità dell'organismo, come le cellule tumorali e le cellule infettate da virus. In un esperimento, le cellule di cancro del polmone (umano) con geni inseriti in esse che migliorano l'assorbimento e l'utilizzo dello iodio, hanno subito l'apoptosi e si sono ridotte quando è stato somministrato lo iodio (69), sia in vitro che in vivo. Alcuni medici prevedono un uso più ampio dello iodio nel trattamento del cancro.

7. Patologie tiroidee

Sebbene la causa più comune di ipo- e ipertiroidismo in tutto il mondo sia la carenza di iodio, il trattamento è basato esclusivamente sull'uso di levotiroxina e farmaci antitiroidei (metimazolo e propiltiouracile).

Tuttavia, non tutti i medici hanno abbandonato lo iodio/ioduro e hanno continuato fino ad oggi a utilizzare la soluzione di Lugol (ioduro di potassio) nel trattamento della carenza di iodio e del gozzo semplice. Oggi, questa è chiamata medicina alternativa, ma 100 anni fa era la medicina tradizionale, era efficace e priva di effetti avversi, ma è stata quasi totalmente sostituita dai farmaci di sintesi (70, 33, 31, 71, 72, 73, 21, 74, 75, 40, 76).

Per tutti i problemi legati alla tiroide, oltre all'assunzione di iodio, è fortemente consigliata anche l'integrazione di un altro elemento importantissimo per il corretto funzionamento della tiroide, ossia il **selenio**.

7.1. Ipertiroidismo

Alcuni ricercatori hanno dimostrato che 6 mg al giorno di iodio nei pazienti ipertiroidi hanno indotto eutiroidismo (ripristino dei livelli ormonali ottimali) nella maggior parte dei pazienti (74) e anche dosi basse come 1 mg sono state efficaci (77). Altre numerose pubblicazioni scientifiche riportano l'efficacia dello iodio nel trattamento di ipertiroidismo e gozzo, con differenti dosaggi (74, 77-88).

Una revisione della letteratura suggerisce che l'uso della soluzione di Lugol nella malattia di Graves, ha portato a un tasso di successo più elevato con meno complicazioni rispetto all'uso di iodio e ioduro da soli (89, 90, 91). La quantità giornaliera di soluzione Lugol utilizzata nel morbo di Graves variava da una goccia (6,25 mg) a 30 gocce (180 mg).

La malattia di Graves rappresenta fino al 90% dei casi di ipertiroidismo (92, 93), ed è chiamata con nomi diversi nelle diverse pubblicazioni: gozzo esoftalmico, ipertiroidismo e gozzo tossico. Le modalità di trattamento stabilite sono i farmaci antitiroidei, lo iodio radioattivo e la chirurgia. Tuttavia, l'uso di farmaci antitiroidei può causare embriopatia indotta da farmaci in gravidanza, la terapia con radioiodio può esacerbare la orbitopatia di Graves (v *infra* Iodio organico, inorganico e radioattivo, pag 62) e la chirurgia può provocare ipoparatiroidismo o danni ai nervi laringei.

Metimazolo/Carbimazolo e Propiltiouracile vengono impiegati per il trattamento dell'ipertiroidismo da circa 70 anni, mentre risalgono a 40 anni fa le prime segnalazioni di difetti congeniti nel bambino nato da madri trattate durante la gravidanza con questi farmaci. Il Propiltiouracile è stato anche associato a insufficienza epatica fulminante rara ma potenzialmente fatale, anche nelle donne in gravidanza (94, 95). Tuttavia, anche in gravidanza, questi farmaci continuano ad essere l'unica terapia in uso.

7.2. Ipotiroidismo

La carenza di iodio è la causa più comune di ipotiroidismo primario e gozzo endemico in tutto il mondo; nelle aree con una quantità sufficiente di iodio nella dieta, l'ipotiroidismo è più comunemente causato dalla tiroidite di Hashimoto, una patologia autoimmune (96, 97, 98).

Nello Stato di New York, tra il 1978 e il 2005, l'incidenza di ipotiroidismo è aumentata del 138%. A livello nazionale, con quasi 58 milioni di neonati sottoposti a screening tra il 1987 e il 2002, l'incidenza è aumentata del 73% tra il 1987 e il 2002 (99).

8: Fabbisogno di Iodio in gravidanza

Nonostante gli sforzi globali per sradicare i disturbi da carenza di iodio, le donne in gravidanza rimangono a rischio di carenza di iodio a causa dell'aumento del fabbisogno durante la gestazione (100).

Il fabbisogno di iodio aumenta in gravidanza per tre motivi principali (100, 101):

- si verifica un aumento della domanda di produzione materna di ormone tiroideo;
- lo iodio viene trasferito al feto (soprattutto dopo che la ghiandola tiroidea fetale matura, a 18-20 settimane di gestazione);
- si verificano aumenti del rilascio renale di iodio, a causa dell'aumento del volume ematico e della filtrazione glomerulare in gravidanza.

Pertanto, si raccomanda un aumento dell'assunzione di iodio da 150 µg al giorno nelle adulte non gravide a 220-250 µg al giorno durante la gravidanza (102, 103): queste sono le raccomandazioni “ufficiali” ma, di fatto, i medici specialisti non consigliano mai questa integrazione alle donne in gravidanza.

8.1. Grave carenza di iodio in gravidanza

Una grave carenza di iodio in gravidanza può causare ipotiroidismo materno, ed è stata associata ad un aumento del rischio di aborto spontaneo, parto prematuro e nati morti (104, 105). L'assunzione cronicamente bassa di iodio inferiore a 50 µg al giorno potrebbe anche portare a gozzo materno e fetale (106, 107); l'assunzione di iodio inferiore a 25 µg al giorno in gravidanza potrebbe portare alla nascita di bambini affetti da cretinismo, ossia grave disabilità intellettiva, sordomutismo e crescita stentata (108, 109).

Le meta-analisi hanno dimostrato che i bambini nati da donne con grave carenza di iodio hanno un quoziente intellettivo (QI) inferiore, da 7,4 a 12 punti rispetto ai bambini nati da donne con una quantità sufficiente di iodio (110, 111).

8.2. Carenza di iodio lieve-moderata in gravidanza

Molti studi osservazionali hanno trovato associazioni tra carenza di iodio da lieve a moderata in gravidanza e rischio di aborto spontaneo (112), parto pretermine (113, 114, 115), gestosi (114), basso peso alla nascita (113, 114) e ricovero in unità di terapia intensiva neonatale (115).

9. Estratto di tiroide animale

Il trattamento dell'ipotiroidismo dalla fine dell'Ottocento fino agli anni Sessanta del Novecento si è basato sulla tiroide secca, cioè sull'uso di ghiandola tiroide animale essiccata, polverizzata e poi confezionata in compresse.

La tiroide essiccata è stata il trattamento standard per 80 anni, dimostrandosi notevolmente affidabile ed efficace. L'unico caso registrato di inaffidabilità risale al 1963, quando furono distribuite compresse prive dell'ormone tiroideo (e quindi inefficaci). I preparati naturali per la tiroide rimasero efficaci e ben assorbiti, con risultati clinici costanti fino agli anni '70. E' considerata il preparato ormonale più completo, ed essendo di origine naturale, quello che meglio riesce a sopperire alla ridotta o mancata produzione di ormoni da parte della tiroide. Quando non c'erano gli ormoni tiroidei sintetici il preparato di tiroide animale essiccata o disidratata era il pilastro del trattamento dell'ipotiroidismo.

L'abbandono della tiroide essiccata si è verificato dopo l'introduzione del test del TSH, non a causa di problemi di efficacia. Nel 1976, circa la metà delle prescrizioni per ipotiroidismo erano ancora di tiroide essiccata e le migliori autorità farmacologiche ne hanno confermato l'affidabilità, con lievi variazioni nei livelli di T3 clinicamente insignificanti. Ad un certo punto l'establishment medico ha iniziato a scartare 80 anni di esperienza clinica, istruendo i medici a trovare diagnosi alternative per i sintomi comuni dell'ipotiroidismo.

Questo trattamento ha dimostrato la sua efficacia e sicurezza per quasi un secolo, e tuttora continua a dare gli stessi eccellenti risultati ai medici che la prescrivono (negli Stati Uniti); in Italia questo “farmaco” è stato ritirato dal commercio nel 2013 (116).

10. Gozzo eutiroidico

Il gozzo non tossico semplice (gozzo eutiroidico) è un ingrossamento benigno della tiroide che non comporta un eccesso né un deficit di ormoni tiroidei. Vari studi clinici hanno dimostrato l'efficacia del Lugol in questa patologia; di seguito i risultati di uno studio degli anni 80 (117), durato 12 mesi, in cui 166 pazienti sono stati assegnati in modo casuale ad assumere:

- gruppo A: 150 microgrammi di levotiroxina al giorno (61 pazienti);
- gruppo B: 400 microgrammi di iodio al giorno (50 pazienti);
- gruppo C: una combinazione di 75 microgrammi di levotiroxina e 200 microgrammi di iodio al giorno

RISULTATI:

- nel gruppo A (levotiroxina) dopo l'interruzione del trattamento, il volume medio della tiroide è nuovamente aumentato fino a raggiungere il valore iniziale;
- nel gruppo B (Iodio/Lugol) l'effetto terapeutico si è mantenuto anche dopo l'interruzione del trattamento;
- nel gruppo C (levotiroxina+Iodio) è stato osservato solo un leggero effetto di rimbalzo.

Negli anni '80 gli endocrinologi degli Stati Uniti, hanno ridotto l'uso di farmaci antitiroidei nella malattia di Graves a causa della bassa remissione e ai numerosi effetti collaterali e si affidavano sempre di più allo ioduro inorganico, purtroppo del tipo sbagliato, ossia quello radioattivo. Nel 1990, un sondaggio dell'*American Thyroid Association* (118) ha rivelato che la maggior parte dei loro membri si affidava prevalentemente allo iodio radioattivo, facendo eccezione per i bambini molto piccoli e per le donne incinte. Non è stato menzionato lo iodio/ioduro inorganico non radioattivo come opzione (118).

11. Origini e prevenzione del cretinismo

Lo iodio è essenziale per la normale crescita fisica e per il corretto sviluppo intellettuale. La carenza di iodio in utero o durante la crescita può provocare cretinismo, condizione questa, caratterizzata da bassa statura, ritardo della maturazione ossea e della pubertà, infertilità, compromissione neurologica e compromissione cognitiva che varia da lieve a grave. Infatti, numerosi studi sull'uomo hanno determinato che la carenza di iodio è la causa più diffusa e prevenibile di disabilità mentale nel mondo e che un insufficiente apporto di iodio è associato a deterioramento intellettuale (119-125, 8, 126-151).

12. Diabete mellito

Studi sperimentali, clinici ed epidemiologici, hanno dimostrato che la funzione tiroidea e lo stato del glucosio sono collegati, quindi lo iodio è anche associato al metabolismo del glucosio e al diabete. Recentemente, alcuni studi hanno dimostrato che la carenza di iodio è collegata anche all'intolleranza al glucosio, alla riduzione della glicemia a digiuno, al prediabete, al diabete mellito e al diabete gestazionale (152-158). Lo iodio ha anche un'azione antinfiammatoria (159), e quindi potrebbe avere un ulteriore effetto protettivo contro il diabete mellito di tipo 2 (158).

13. Esposizione a radiazioni nucleari e bioterrorismo

Lo iodio-131 (¹³¹I) è noto in medicina nucleare come radioiodio. I suoi utilizzi sono principalmente nell'ambito medico e farmaceutico ma è anche un pericolo radioattivo tra i maggiori di quelli presenti nei

prodotti della fissione nucleare (scorie radioattive) e costituisce uno dei principali fattori di rischio per la salute, in seguito alle esplosioni nucleari endo-atmosferiche (questo perché lo iodio-131 è uno dei prodotti principali della fissione dell'uranio, del plutonio e indirettamente del torio).

Il Lugol viene fortemente raccomandato per la prevenzione dell'assorbimento del radioiodio da parte della tiroide dopo un incidente nucleare: esso previene che la tiroide assorba lo iodio-131 radioattivo, e dunque evita l'avvelenamento radioattivo causato al corpo dal radioiodio (160). Questo metodo terapeutico viene per la maggior parte eseguito somministrando ioduro di potassio alle persone a rischio. La dose per gli adulti è di 130 mg di ioduro di potassio al giorno (20 gocce di Lugol), fornita in unica dose giornaliera, oppure divisa in due somministrazioni (65 mg due volte al giorno) (160, 161, 162, 163).

Nel 1873, il batteriologo francese Davaine utilizzò, con successo, la tintura di iodio come agente per trattare l'antrace nei pazienti colpiti da questa infezione (164). Dopo aver provato varie sostanze concluse che *lo iodio costituisce il miglior antisettico per trattare i malati di antrace: iniezioni di acqua iodata ad una diluizione di 1/6.000 è perfettamente tollerata dai tessuti* (165). L'integrazione di Iodio può quindi anche essere un'ottima soluzione terapeutica contro il bioterrorismo. (Lo ioduro di potassio è anche un trattamento che si è dimostrato efficace per gravi patologie causate da funghi o miceti (166-173)).

14: Iodio e salute della pelle

Lo iodio applicato sulla pelle è un trattamento eccellente per lesioni pre-maligne, cicatrici cheloidi e altre alterazioni della cute. Secondo il Dr. David Derry: *"... La capacità dello iodio di innescare la morte cellulare naturale (apoptosi) lo rende efficace contro tutte le lesioni cutanee precancerose e probabilmente su molte lesioni cancerose. Il sito locale viene sostituito con una pelle normale"* (174). Per l'applicazione sulla pelle, utilizzare una tintura delicata di iodio o la soluzione di Lugol.

Lo ioduro di potassio (Lugol) viene utilizzato con successo per le dermatosi infiammatorie, in particolare l'eritema nodoso, la panniculite migratoria nodulare subacuta, la vasculite nodulare, l'eritema multiforme, la sindrome di Sweet, il pioderma gangrenoso, la sporotricosi cutanea e linfocutanea (175-180).

La soluzione di Lugol può essere applicata localmente nelle seguenti situazioni:

- Prevenzione delle cicatrici: usare il prima possibile dopo che la ferita ha formato una crosta, poiché lo iodio brucia se applicato su una ferita aperta;
- Calvizie: strofinare per circa 3 mesi nella zona interessata, alla fine si forma una crosta, sotto la quale inizieranno a crescere peli sottili;
- Infezione vaginale (come lavanda vaginale): richiede 5-10 giorni per risolversi, per fare la lavanda vaginale usare 2 cucchiaini (circa) di soluzione Lugol in 1 litro di acqua tiepida una volta al giorno.

Le applicazioni specifiche rispetto ai problemi sotto elencati, sono consultabili alla seguente pagina web: [Tabella dei benefici per la salute dello iodio - Health Happening.](#)

- Dermatite
- Punture di insetti
- Condizioni fibrotiche / cheloidi
- Fistole
- Emorroidi
- Unghe infette
- Lesioni cutanee precancerose / Morbo di Bowen
- Cisti sebacee

- Tigna
- Fibromi penduli, nei.

15. Sale da cucina iodato

Nel 1831, il chimico e agronomo francese J. G. Boussingault (181, 182) propose il cloruro di sodio iodato (sale da cucina) come mezzo per prevenire il gozzo. Tale proposta fu implementata prima in Europa e poi negli anni '20 negli Stati Uniti. Tuttavia la iodazione del sale è adeguata solo per ridurre la prevalenza del gozzo, ma non soddisfa il fabbisogno di iodio dell'intero organismo. Infatti un chilogrammo di sale iodato contiene 30 mg di iodio, ciò significa che per assumere, un quantitativo minimo di iodio, sufficiente per tutti gli organi (6 mg), bisognerebbe consumare circa 200 grammi di sale al giorno. Inoltre l'integrazione corretta (perché più efficace) dovrebbe contenere entrambe le forme, ossia iodio e ioduro (contenuti entrambi nel Lugol) e non il solo ioduro contenuto nel sale iodato (3, 183).

16. Acqua delle piscine e per il consumo umano

La disinfezione dell'acqua destinata al consumo umano e delle piscine è di gran lunga migliore, più sicura e meno costosa da trattare con l'uso di iodio a 1 o 2 ppm (parti per milione) rispetto all'uso di cloro e dei suoi derivati alle stesse concentrazioni (184, 185, 186). Tuttavia, preoccupazioni infondate sugli effetti negativi dello iodio sulla tiroide hanno interrotto l'uso per queste applicazioni, sostituendo lo iodio con il cloro e i suoi derivati.

17. Dosaggi

E'innanzitutto necessario assicurarsi di non essere allergici alla soluzione di Lugol (o allo Iodoral): strofinare una goccia sulla parte posteriore dell'avambraccio, lasciare agire per 24 ore e osservare eventuali reazioni.

Non esiste un approccio unico all'integrazione di iodio, poiché le esigenze di ognuno sono diverse. Il primo obiettivo è raggiungere la sufficienza di iodio per tutto il corpo, e questo richiede circa un anno per essere raggiunta con un'assunzione giornaliera di 12,5 mg di iodio/ioduro, cioè una compressa di Iodoral o due gocce di Lugol al 5%. Tuttavia, è bene prestare attenzione in caso di ipo- e ipertiroidismo gravi e neuropatia diabetica, in questi casi una dose iniziale di anche 1 mg può essere eccessiva.

Per il trattamento di patologie che richiedono l'assunzione di alti dosaggi di iodio è necessario farsi seguire da un medico esperto.

Lo iodio/ioduro inorganico non radioattivo è un nutriente essenziale, non un farmaco, pertanto, il corpo ha la predisposizione metabolica per l'utilizzo di questo elemento in modo vantaggioso, efficace e sicuro. Lo iodio è il nutriente essenziale più sicuro, con un track record di 180 anni di utilizzo in medicina (187). I dati pubblicati ne confermano la sicurezza anche se utilizzato in pazienti con problemi polmonari, in quantità quattro ordini di grandezza superiori alla RDA (188).

17.1. Sintomi di eccesso di iodio:

Nausea
Starnuti
Diarrea
Mal di testa
Acne
eruzioni-cutanee*

Aumento della salivazione /naso che cola*
Sapore metallico in bocca*

**Un sapore sgradevole di ottone, naso che cola e lesioni cutanee simili all'acne sono causati dal bromuro che lo iodio estrae dai tessuti.*

17.2. Antidoto per l'overdose di iodio

Vitamina C. Assumere 1/4 di cucchiaino (circa 2,5g) in succo di frutta o acqua.

L'assunzione concomitante di questa vitamina con il Lugol, annullerà l'effetto dello iodio; è quindi opportuno se si assume la vitamina C, distanziarla di due ore (prima o dopo) dall'assunzione del Lugol.

17.3. Alti e bassi dosaggi di iodio

Dalla fine del 1800 e la prima metà del 900 l'integrazione di Iodio veniva somministrata con una soluzione di Lugol, da due a sei gocce, contenenti 12,5-37,5 mg di iodio/ioduro (189, 77, 74, 72, 73, 31, 21, 190, 5).

La dose minima, ossia 12,5 mg (2 gocce di Lugol al 5%), è la quantità simile a quella consumata dai giapponesi (con la dieta) e oltre ottanta volte la RDA (che è di 150 microgammi).

Negli anni venti del 1900 il medico Starr e i colleghi (79) del Massachusetts General Hospital utilizzavano 15 gocce di Lugol (90 mg) al giorno per il trattamento del gozzo esoftalmico, con un tasso di successo del 92%, eliminando la necessità di un intervento chirurgico. Risultati simili sono stati ottenuti in altri studi clinici (78, 81, 87).

Il dottor Plummer usava 80-320 mg di ioduro al giorno (13-50 gocce di Lugol) e questo è stato stabilito come pre-trattamento prima della tiroidectomia nel gozzo esoftalmico (76). Tuttavia, l'efficacia di dosi molto più piccole è stata studiata anche tra la fine degli anni '20 e il 1960, anche nel trattamento a lungo termine. Thomson e altri hanno verificato che 6 mg (1 goccia di Lugol) al giorno di iodio hanno indotto una normalizzazione dei livelli ormonali della tiroide nella maggior parte dei pazienti (74), ma anche dosi basse come 1 mg sono state efficaci (191).

NOTA: La soluzione di Lugol si trova in diverse formulazioni: 2%, 3%, 7%, quella riportata per i dati di questo documento è al 5%; e contiene, in una goccia, 6,3 mg di iodio/ioduro (5% di iodio e 10% di ioduro di potassio, in acqua).

18. Da Galeno ai giorni nostri

129 d.C

Gli antichi greci, tra cui Galeno, utilizzavano la spugna marina per curare le ghiandole del collo gonfie, ma i medici italiani della Scuola di Salerno furono i primi a riportare l'uso specifico della spugna e delle alghe essiccate per curare il gozzo.

La spugna rimase una "cura per il gozzo" nell'armamentario medico per tutto il Medioevo e nell'era moderna, ma fu solo nel 1819 che Straub dimostrò che le spugne sono ricche di iodio.

1800

Nel 1813, venendo a conoscenza della scoperta dello iodio nelle alghe, Jean-Francois Coindet (1774-1834), un medico di Ginevra, in Svizzera, ipotizzò che il trattamento tradizionale del gozzo con alghe secche o spugne fosse efficace grazie al loro contenuto di iodio (83, 84). Iniziò a somministrare tintura orale di iodio a pazienti con gozzo a una dose giornaliera iniziale di 165 mg, con un graduale raddoppio della dose.

Coindet comunicò per la prima volta i risultati del suo trattamento con iodio per il gozzo alla Société Helvétique des Sciences Naturelles di Ginevra il 21 luglio 1820. *I risultati del trattamento sono stati spettacolari: l'ammorbidimento e il restringimento dei gozzi si sono verificati dopo 8 giorni e la scomparsa o*

un miglioramento significativo dei gozzi deturpanti o scomodi si è verificata più tardi in molti casi. Inoltre, osservò che lo iodio aveva un effetto stimolante generale sull'appetito, e agiva come afrodisiaco; concluse che, usato con competenza, lo iodio sarebbe diventato uno dei farmaci più potenti portati in medicina dalla chimica moderna.

In seguito all'entusiastico rapporto di Coindet sull'efficacia dello iodio, a Ginevra e altrove si sviluppò rapidamente la mania per l'assunzione di iodio. Il pubblico in generale (e non pochi medici) iniziarono ad abusarne e rapidamente si osservarono effetti negativi derivanti dall'assunzione di iodio (192), non dovuti direttamente all'azione dello iodio ma al suo uso scorretto, sia per assenza di un valido protocollo sia perché mancavano i controlli medici necessari; nel febbraio del 1821, J-F Coindet pubblicò, quindi, un articolo riguardante le precauzioni da adottare nei trattamenti con iodio (84). Inoltre egli riferì di aver curato personalmente 150 pazienti, in buona salute, e di non aver osservato gravi complicazioni in nessuno di essi. A causa del clamore pubblico sugli effetti negativi osservati con lo iodio, nel gennaio del 1821 chiese ai medici, ai chirurghi e ai farmacisti di Ginevra di riunirsi al municipio per confermare ufficialmente che in questi pazienti non erano stati osservati gravi effetti negativi dello iodio (84).

Per cercare di aggirare l'irritazione gastrica dovuta allo iodio, Coindet propose di utilizzare un unguento contenente iodio (1,9 g di iodato di potassio in 45 g di strutto di maiale) da applicare sulla pelle del collo. Dei 22 pazienti così trattati, il 50% è guarito completamente, l'altro 50% parzialmente (193). In quest'ultimo articolo, ha fornito una valutazione globale della sua esperienza biennale con il trattamento dello iodio di oltre 200 pazienti a Ginevra, non solo con gozzo ma anche con patologie difficili da identificare (linfonodi "scrofolosi", varie anomalie infiammatorie, edematose o cistiche delle ghiandole-linfonodi, della mammella o dell'utero, nonché in alcune complicanze della sifilide). Nella conclusione dell'articolo, ha raccomandato che il trattamento con iodio fosse considerato un'area di ricerca e ha concluso citando Boerhaave "*At prudenter a prudente medico, si methodum nescis, abstine*" (ma se non conosci il metodo, astieniti prudentemente da un medico prudente).

1873

Nel più grande studio citato da un revisore nel 1873, 640 ragazzi e ragazze nelle scuole del cantone di Albi (a sud del lago di Ginevra in Francia) furono trovati con il gozzo, e 490 (con il permesso dei loro genitori) ricevettero ogni giorno di scuola dal loro insegnante una pillola contenente 10 mg di ioduro di potassio (equivalente a 7,6 mg di iodio) per 75 giorni, o per un tempo più breve se il problema scompariva prima (194).

Il programma fu tenuto sotto controllo medico: 361 bambini furono completamente guariti, altri 129 notevolmente migliorati, e nessuno peggiorò. Alcuni dei pazienti trattati hanno sviluppato di nuovo la condizione nei mesi successivi, ma hanno risposto nuovamente allo stesso trattamento nell'anno scolastico susseguente (7).

Un altro scrittore ha fatto riferimento a prove di successo simili condotte negli anni '60 dell'Ottocento in altre due zone della Francia, senza però fornire un riferimento primario (195).

1900

Il Dottor David Marine è ricordato per aver sperimentato, con O. P. Kimball come suo assistente, l'effetto della somministrazione di ioduro a un folto gruppo di studentesse dell'Ohio dal 1917 al 1922 e per aver dimostrato che ciò riduceva notevolmente lo sviluppo del gozzo (72).

Il dosaggio scelto è stato di 200 mg di ioduro di sodio (in soluzione acquosa) al giorno, a scuola per 10 giorni, equivalenti a un totale di 1.700 mg di iodio, per gli alunni dalla quinta all'ottava classe e il doppio di questa quantità per le ragazze più grandi. Il dosaggio è stato ripetuto ogni 6 mesi per i successivi 2 anni e

mezzo. (È interessante notare che i livelli di dosaggio erano simili a quelli raccomandati da Coindet 100 anni prima (83)).

Nel loro rapporto finale gli autori hanno riassunto i risultati ottenuti da oltre 2.000 ragazze che avevano ricevuto ioduro e da altre 2.000 che non ne avevano ricevuto alcuno. In particolare, hanno notato che non c'era stata alcuna indicazione di "avvelenamento da iodio".

RISULTATI:

- Delle oltre 1200 ragazze giudicate "normali" all'ingresso, che non hanno preso lo ioduro, più del 25% ha mostrato un ingrossamento della tiroide all'esame finale; mentre delle 900 ragazze normali all'ingresso che poi hanno ricevuto ioduro, solo 2 (cioè lo 0,2%) hanno mostrato l'ingrossamento (72);
- Per le ragazze che hanno iniziato con la tiroide ingrossata (ce n'erano più di 1.000 in ogni gruppo): il 14% delle ragazze che non ha assunto lo iodio ha mostrato un peggioramento della condizione, mentre solo lo 0,2% di quelle che hanno assunto la terapia ha mostrato il peggioramento.
- I numeri corrispondenti che hanno mostrato un miglioramento sono stati rispettivamente del 14 e del 56%, cioè più di 3 volte di più tra i trattati con ioduro (72).

1940

In una monografia pubblicata nel 1940 dalla Harvard University Press, rivedendo la storia dello iodio in medicina con 588 riferimenti bibliografici, W. T. Salter ha espresso il suo stupore per i risultati sorprendentemente buoni ottenuti con lo ioduro in lesioni sifilitiche e arteriosclerosi utilizzando quantità giornaliere di grammi di ioduro per lunghi periodi di tempo e senza alcuna evidenza di complicazioni (196).

1960

Malattie polmonari croniche gravi: una revisione di 10 anni di esperienza.

Nel 1960, 2.404 pazienti (1.184 uomini, 1.120 donne e 100 bambini) sono stati visitati presso la Clinica per l'Asma (Asthma Poliklinik, Libera Università di Berlino Ovest, Germania). Questi pazienti erano stati inviati da altri medici perché difficili da trattare e probabilmente necessitavano di corticosteroidi.

Altri sono stati trasferiti alla clinica dopo essere stati ricoverati. Pertanto, questi 2.404 pazienti presentavano, nel complesso, un grado di malattia più grave di quanto ci si aspetterebbe altrove. Tutti soffrivano di una malattia cronica ostruttiva delle vie aeree, ovvero asma bronchiale con ipersecrezione o bronchite cronica. In alcuni di loro la bronchite cronica era causata da insufficienza cardiaca e congestione cronica della circolazione polmonare.

La procedura di routine era la seguente: al paziente veniva somministrata una soluzione di Lugol all'8% con l'indicazione di assumerne un cucchiaino tre volte al giorno (3,6 grammi al giorno), preferibilmente in latte o succo di frutta (in seguito l'indicazione fu di due cucchiaini due volte al giorno, 4,8 g) per 4 giorni consecutivi, seguiti da un intervallo di 3 giorni. Questo "metodo a intervalli" aveva lo scopo di prevenire la tolleranza. Il farmaco veniva quindi sospeso e al paziente veniva chiesto di riprenderlo se la tosse si fosse ripresentata. Alcuni di questi pazienti non riferirono alcun miglioramento: in questi casi il dosaggio di Lugol veniva aumentato ogni 3 settimane fino al raggiungimento dell'effetto desiderato.

Risultati:

1. In un'alta percentuale di pazienti il trattamento ha disciolto il muco, ridotto considerevolmente la durata della tosse o l'ha eliminata, e ha migliorato la dispnea.
2. L'inversione di questo miglioramento durante la sospensione temporanea del trattamento (intervallo) è considerata una prova dell'effetto del Lugol (ioduro di potassio).
3. Gli effetti collaterali immediati sono gonfiore delle ghiandole salivari, rinite da iodio e acne da iodio. L'intervento di misure appropriate ha permesso la prosecuzione della terapia.

4. Gli effetti collaterali a lungo termine sono principalmente disturbi di stomaco (11%) e mixedema (1%). Sono dose-dipendenti. Il pericolo del mixedema appare quindi inferiore a quanto suggerito da altri ricercatori. Può essere riconosciuto facilmente e trattato con successo.
5. Nel 3,4% del totale di 2.404 pazienti la terapia con Lugol è stata interrotta a causa di disturbi gastrici.

1997

Nel 1997 il dottor Guy Abraham*** ha organizzato quello che chiamò “Progetto Iodio”: con la collaborazione di due medici di famiglia condusse studi clinici con alte dosi del composto di iodio (197). Fu utilizzato Iodoral, la forma in compresse della soluzione Lugol. In questo progetto più di 4.000 pazienti hanno assunto iodio in dosi giornaliere che variavano da 12,5 a 50 mg (da 2 a 8 gocce di Lugol al 5%) e, in quelli con diabete, fino a 100 mg al giorno (18 gocce di Lugol al 5%).

Lo studio del dottor Abraham, oltre a confermare che lo iodio a queste dosi inverte la malattia fibrocistica del seno, verificò che consente ai pazienti diabetici di utilizzare meno insulina e ai pazienti ipotiroidici di ridurre la dose della tiroxina; risolve i sintomi della fibromialgia e ferma l'emicrania. Gli effetti collaterali più comuni dello iodio sono acne, sapore metallico in bocca, starnuti, salivazione eccessiva e pressione del seno frontale, questi sintomi si attenuano con una dose minore di iodio.

Queste reazioni sono relativamente rare e si verificano in meno del 5% dei pazienti. I test delle urine dei pazienti hanno confermato che lo iodio a queste dosi rimuove dal corpo gli alogeni tossici fluoruro e bromuro. Il dottor Abraham ha inoltre osservato che: *“le persone che assumono iodio in queste quantità riferiscono di avere un maggiore senso di benessere, una maggiore energia e un sollievo dalla nebbia cerebrale. Si sentono più caldi in ambienti freddi, hanno bisogno di dormire un po' meno, migliorano l'aspetto della pelle e hanno movimenti intestinali più regolari”* (197-206, 1, 3, 62, 187,188).

*** Guy E. Abraham, MD, è un ex professore di Ostetricia, Ginecologia ed Endocrinologia presso la Facoltà di Medicina dell'UCLA. Circa 35 anni fa, è stato pioniere nello sviluppo di test per misurare piccole quantità di ormoni steroidei nei fluidi biologici. Ha ricevuto i seguenti riconoscimenti: il General Diagnostic Award dalla Canadian Association of Clinical Chemists, 1974; la "Medaille d'Honneur" dall'Università di Liegi, Belgio, 1976; il Senior Investigator Award di Pharmacia, Svezia, 1980.

2014/2022

Nell'ultimo decennio in Giappone si è ripreso lo studio dello ioduro di potassio come trattamento unico per la malattia di Graves, e una serie di rapporti sono stati pubblicati (207- 212).

2025

Il Dottor Brownstein negli Stati Uniti, prescrive il Lugol per varie patologie, e l'estratto secco di tiroide (ritirato in Italia) per trattare l'ipotiroidismo (204). Rispetto alla sua esperienza ha dichiarato quanto segue:

“Dopo aver testato alcuni individui e aver riscontrato bassi livelli di iodio, ho iniziato a utilizzare quantità minime di iodio/ioduro (6,25 mg/giorno – una goccia di Lugol). Ripetendo i test su questi individui 1-2 mesi dopo, si sono ottenuti scarsi progressi. Ho quindi iniziato a utilizzare dosi più elevate (6,25-50 mg – da 1 a 8 gocce di Lugol) per aumentare i livelli sierici di iodio. È stato solo con queste dosi più elevate che ho iniziato a vedere un miglioramento clinico, così come cambiamenti positivi nei test di laboratorio.

Quando ho iniziato a utilizzare maggiori quantità di iodio (12,5-50 mg/giorno) per raggiungere l'autosufficienza dell'intero organismo, ho iniziato a vedere risultati positivi nei miei pazienti. Gozzi e noduli tiroidei si sono ridotti; le cisti ovariche si sono ridotte e hanno iniziato a scomparire; i pazienti hanno riferito un aumento di energia e il metabolismo è aumentato, come dimostrato dai nuovi successi ottenuti nella perdita di peso. La libido è migliorata negli uomini e nelle donne; le persone che soffrivano di annebbiamento mentale

hanno riferito una scomparsa di tale disturbo. I pazienti hanno riferito di avere sogni vividi e di dormire meglio. Soprattutto, coloro che soffrivano di malattie croniche e avevano difficoltà a migliorare, hanno iniziato a notare una risoluzione di molti sintomi”.

- Patologie trattate dal Dottor Brownstein

- Malattie mammarie
- Morbo di Dupuytren
- Diabete
- Stanchezza
- Eccessiva produzione di muco
- Mal di testa ed emicrania
- Emorroidi
- Calcoli del dotto parotideo
- Infezioni
- Cheloidi
- Seni fibrocistici
- Disturbi della tiroide
- Cisti ovariche
- Infezioni vaginali
- Malattia di La Peyronie
- Cisti sebacee

“poiché i livelli di iodio sono diminuiti di oltre il 50% negli ultimi 30 anni, negli Stati Uniti (6) le malattie autoimmuni e le patologie della tiroide, tra cui il cancro, sono aumentate a livelli quasi epidemici (12, 21, 22, 23, 24, 25)”.

“Perché le persone dovrebbero aver bisogno di dosi maggiori di iodio? Perché i livelli di iodio sono diminuiti del 50% negli ultimi 30 anni? Riflettendo su queste domande, ho concluso che la tossicità della vita moderna deve avere un impatto sui livelli di iodio. È ben noto che gli alogenuri tossici, fluoruri e bromuri, avendo una struttura simile allo iodio, possono inibire competitivamente l'assorbimento e il legame dello iodio nell'organismo”.

“La mia esperienza clinica con l'uso di iodio/ioduro nelle quantità necessarie per l'autosufficienza dell'intero organismo (6,25-50 mg/giorno) è stata molto positiva. Ad oggi, nella mia pratica, io e i miei colleghi abbiamo trattato più di 3.000 pazienti. Gli effetti collaterali derivanti dall'uso di queste dosi sono stati minimi. Raramente ho osservato iodismo (sapore metallico in bocca, pressione/dolore ai seni frontali e aumento della salivazione). Lo iodismo può essere facilmente corretto riducendo la dose di iodio o semplicemente dicendo al paziente di attendere la risoluzione di questi sintomi, che richiede circa 1-3 settimane. La vera allergia allo iodio inorganico non radioattivo è molto rara. Nel trattamento di oltre 3.000 pazienti, ho riscontrato tre pazienti con "allergia" allo iodio/ioduro inorganico non radioattivo. Una tecnica di digitopresione, la NAET (www.naet.com), si è dimostrata molto efficace per invertire questa allergia. L'allergia al pesce, ai crostacei o allo iodio radioattivo non implica necessariamente un'allergia allo iodio inorganico non radioattivo. Infatti, una vera allergia allo iodio inorganico è molto rara”.

Il Dr. David Brownstein, è Direttore Medico del Centro di Medicina Olistica di West Bloomfield, Michigan. Laureato presso l'Università del Michigan e la Facoltà di Medicina della Wayne State University, è membro dell'American Academy of Family Physicians e dell'American College for the Advancement in Medicine. Cura i suoi pazienti sia con l'estratto secco di tiroide animale che con la soluzione Lugol. Al seguente link la pagina web della sua clinica: <https://www.drbrownstein.com/>

19. Approfondimenti: tossicità del bromo

Il suo nome deriva dal greco *βρῶμος brōmos*, che significa «fetore». Il bromo, in qualsiasi forma (bromo, bromuro, bromato, olio vegetale bromurato/BVO) è una sostanza altamente tossica: tra il 1920 e il 1960, un numero allarmante di vittime di Bromo-Seltzer finirono negli ospedali psichiatrici con psicosi paranoiche acute, secondarie all'ingestione del bromo in Bromo-Seltzer, così come di un altro tonico al bromo, noto come "Miles Nervine" (213, 214).

Nonostante questi dati allarmanti, negli anni 60 il bromato di potassio fu sostituito allo iodio come additivo alimentare e aggiunto alla farina, per favorirne la lievitazione.

In Italia l'uso del bromo è stato vietato come additivo alimentare, tuttavia è contenuto in diversi farmaci: è un principio attivo che si trova in alcuni inalatori usati per trattare l'asma (Atrovent, Ipravent e Ipratropio) e gli organobromuri sono il componente base di numerosi farmaci: il vasodilatatore nicergolina, il sedativo brotizolam, l'antitumorale pipobroman e l'antisettico merbromina.

Nel 1983 la rivista medica *Science* (215) dichiarava: *“Le proprietà tossiche per la tiroide dello ione bromuro sono state osservate per la prima volta più di un decennio fa da Van Logten e collaboratori (1974), studiando gli effetti tossicologici del bromuro di sodio”* (216).

Gli studi sul bromato di potassio sono iniziati molti anni fa e già nel 1999 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro aveva stabilito che questa sostanza è potenzialmente cancerogena per l'uomo (217). Numerose ricerche hanno dimostrato che questo additivo è dannoso anche per gli animali. Attraverso dei test si è verificato come possano essere molti i pericoli connessi al suo consumo, perché esso avrebbe la capacità di danneggiare le membrane cellulari e il DNA (218, 219, 220, 221), oltre ad essere tossico per i reni. Nei test su animali da laboratorio, l'esposizione al bromato di potassio ha aumentato l'incidenza di tumori benigni e maligni alla tiroide e nel peritoneo (222). Ricerche successive hanno confermato e ampliato questi risultati, concludendo che l'ingestione di bromato di potassio ha provocato un aumento significativo del cancro ai reni, alla tiroide e ad altri organi (223, 224, 225).

Nel 1990 il Ministro dell'Agricoltura, della Pesca e dell'Alimentazione, il Segretario di Stato per la Sanità e il Segretario di Stato per il Galles, agendo congiuntamente hanno vietato l'uso del bromato di potassio per la preparazione del pane: *“Il presente regolamento, che si applica solo all'Inghilterra e al Galles, entra in vigore il 1° aprile 1990...”*. *“I regolamenti: modificare ulteriormente gli additivi vari nei regolamenti alimentari del 1980 eliminando il bromato di potassio sia dall'elenco degli additivi vari consentiti ai sensi di tali regolamenti, sia come additivo vario consentito specificato (soggetto come prescritto nei regolamenti sul pane e sulla farina del 1984) in relazione agli alimenti specificati rispettivamente di "pane" e "farina”*” (226).

Nonostante le crescenti preoccupazioni, il BVO (olio vegetale bromurato) è rimasto in uso per decenni (anche in Italia), presente in oltre 600 prodotti alimentari secondo il database del Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti (USDA). Negli ultimi anni, molte grandi marche di bibite hanno iniziato a eliminare gradualmente il BVO, ma l'additivo è ancora presente in alcuni prodotti di noti marchi e in bibite agli agrumi generiche.

La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha vietato l'uso dell'olio vegetale bromurato (BVO) a partire dal 2 agosto 2024. Una decisione che arriva dopo anni di crescente preoccupazione pubblica e ricerca scientifica che hanno evidenziato i potenziali rischi per la salute associati all'uso del BVO (227), tuttavia non è ancora stato vietato l'uso per la composizione dei farmaci.

Il bromuro è anche una sostanza gozzigena, ossia che favorisce la formazione o l'aumento del gozzo e interferisce con l'utilizzo dello ioduro da parte della tiroide (228, 224, 229).

Dove troviamo il bromo:

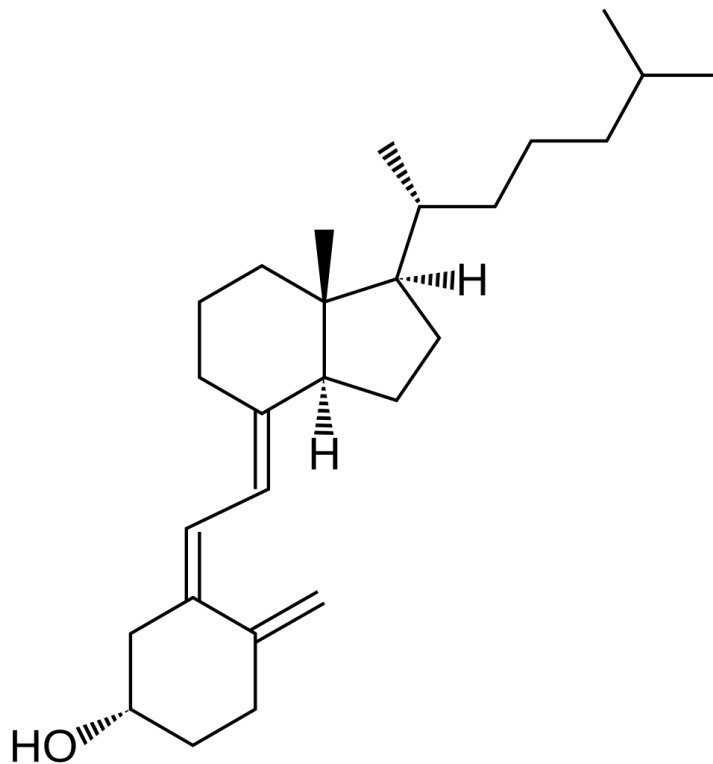
- la principale via di esposizione dell'uomo deriva dai residui di bromuro presenti nei prodotti alimentari a causa dell'uso abbondante di pesticidi contenenti bromuro (per la fumigazione del suolo nell'orticoltura intensiva e per il trattamento post-raccolta).
- la presenza del bromo come costituente di vari farmaci.
- giocattoli: le normative europee vietano l'uso di sostanze pericolose nei giocattoli "al di sopra di determinate soglie", la maggior parte dei giocattoli in plastica contiene bromo. Sarebbe opportuno che i giocattoli non contengano affatto questa sostanza tossica, neanche al di sotto di determinate soglie.
- la presenza di bromo nei materiali delle automobili di recente epoca (nei sedili, nei braccioli, nei rivestimenti delle portiere, nei pomelli del cambio) con la mancata raccomandazione che sarebbe opportuno evitare di guidare con i finestrini chiusi.

La capacità del bromo di abbassare i livelli di iodio nella tiroide ha contribuito ad aggravare la carenza di questo elemento essenziale per un corretto funzionamento del cervello, causando un evidente grave incremento del cretinismo di massa.

Come già scritto precedentemente, l'integrazione di iodio/ioduro (Lugol e Iodoral) in dosi adeguate consente l'eliminazione del bromo dall'organismo (230, 1).

V

VITAMINA D3



INDICE

Introduzione	78
1. Vitamina D e mortalità totale	79
2. Sistema cardiovascolare	79
3. Tumori	79
4. Diabete	80
5. Obesità	80
6. Patologie autoimmuni	80
7. Sclerosi multipla	81
8. Ansia e depressione	81
9. Vitamina D3 e immunità	82
10. Malattie infettive	82
11. Altre patologie	82
12. Alti dosaggi di vitamina D: possibili effetti collaterali e come evitarli.	83
13. Dosi ottimali per livelli fisiologici in assenza di patologie autoimmuni	84
13.1. Bambini	85
14. Farmaci che riducono la sintesi (i livelli) di vit D	85
15. Considerazioni	85
Riferimenti bibliografici	124

Introduzione

La storia della vitamina D inizia nei primi anni '20 del Novecento, quando venne scoperta come cura fondamentale per il rachitismo, una malattia ossea allora diffusa nei bambini. Nel 1922 il ricercatore Elmer McCollum identificò questa sostanza nell'olio di fegato di merluzzo (1). Successivamente, studi di Kurt Huldschinsky e altri dimostrarono che l'esposizione al sole o alla luce UV guariva la malattia, portando all'identificazione della sintesi cutanea.

Quando gli alimenti cominciarono ad essere arricchiti con vitamina D3, e quindi il rachitismo trattato efficacemente, gli Stati Uniti considerarono risolti i gravi problemi di salute dovuti alla carenza di vitamina D stessa. Tuttavia, questa carenza è tuttora comune e spesso grave: uno studio condotto su adolescenti in diversi paesi europei ha infatti rilevato che nell'80 % dei soggetti i livelli di vitamina D3 erano insufficienti (2). Inoltre, di questi, il 40% è stato considerato gravemente carente. Altri studi hanno messo in evidenza che una certa carenza di vitamina D è altamente diffusa tra la popolazione generale (3,4).

Nel 1969, la scoperta del recettore della vitamina D ha rivelato il suo ruolo come ormone, coinvolto in oltre 30 tessuti e organi, estendendo la sua importanza ben oltre la salute delle ossa. Il numero esatto di prodotti genici controllati dalla vitamina D3 è sconosciuto, ma recentemente si è scoperto che la forma ormonale attiva della vitamina D3 si lega tramite il suo recettore a 2.776 siti di legame distinti in una linea cellulare umana, molti dei quali si trovano vicino a geni autoimmuni e associati al cancro. Questo può aiutare a spiegare la forte associazione che è stata riscontrata tra carenza di vitamina D e l'aumento del rischio di molteplici malattie, tra cui Alzheimer, asma, malattie autoimmuni (come il morbo di Crohn, la sclerosi multipla, la psoriasi, l'artrite reumatoide e la colite ulcerosa), tumori (tra cui seno, colon, prostata, sarcomi e cancro della pelle), dolore cronico, demenza, depressione, diabete mellito, epilessia, fibromialgia, debolezza muscolare, osteoporosi, osteomalacia, maggior facilità a fratture ossee, morbo di Parkinson, complicazioni della gravidanza (inclusi parto prematuro e morte endouterina), rachitismo, schizofrenia e disturbo affettivo stagionale (5,6,7). La carenza di vitamina D nell'organismo, può portare all'insorgenza di queste malattie e svolge un ruolo diretto nella progressione (quando carente) e nella prevenzione (quando sufficiente) di queste patologie (8).

Negli anni '30 e '40 furono pubblicati vari rapporti (9-14) che descrivevano l'uso efficace della vitamina D3 nel trattamento della psoriasi, dell'asma, dell'artrite reumatoide, del rachitismo e della tubercolosi. Dosi che variavano da 60.000 a 300.000 UI hanno dimostrato di controllare l'asma, dosi da 150.000 a 600.000 UI al giorno hanno alleviato i segni e i sintomi dell'artrite reumatoide, mentre dosi da 100.000 a 150.000 UI al giorno per 2-3 mesi hanno completamente risolto molti casi di infezioni da tubercolosi di lunga data.

Fino alla prima metà del secolo scorso varie patologie venivano curate con dosi di circa 100.000 UI al giorno mentre oggi si consiglia di non superare i 400/800 UI. Contemporaneamente le linee guida tendono ad evidenziare presunti effetti tossici da sovradosaggio. L'unico dato reale e verificato è che se si assumono dosi ormonali di vitamina D (superiori a 40.000 UI al giorno) è necessario integrarla con la vitamina K2 che induce la fissazione dell'eventuale eccesso di calcio su denti e ossa, evitando un accumulo patologico di calcio in altri tessuti (15). In questi casi è necessario assumere 100 microgrammi di vitamina K2 ogni 10.000 UI di vitamina D3. E' poi raccomandato di assumerle durante un pasto contenente grassi e separatamente (es: una a pranzo e l'altra a cena) (106).

Inoltre, dai vari dati riportati in letteratura, la vitamina K2 anche quando assunta singolarmente (non associata alla D3) possiede diversi effetti terapeutici:

- Riduce del 50% la calcificazione arteriosa e il conseguente rischio cardiovascolare (15), in quanto è in grado di rimuovere il calcio dalle pareti arteriose per poi fissarlo nelle ossa (16-20);

- Associata alla D3 previene e cura l'osteoporosi (21,22,23);
- Riduce il rischio di insorgenza dei tumori e il pericolo di morte per cancro in generale (24,25,26);
- Migliora l'elasticità della pelle, prevenendo e migliorando le rughe, e anche l'elasticità delle vene, (in questo modo previene e cura anche le vene varicose) (27).

1. Vitamina D e mortalità totale

Oltre alle malattie sopra citate, la carenza di vitamina D è associata ad un aumento del rischio di mortalità totale. La maggior parte degli studi su questo tema ha documentato un aumento della mortalità nei pazienti con basse concentrazioni di vitamina D3 (28-41).

2. Sistema cardiovascolare

Nel più vasto studio sulla popolazione generale mai realizzato, sono stati osservati aumenti graduali del rischio di cardiopatia ischemica, infarto miocardico e morte precoce nelle persone con bassi livelli di vitamina D3 e questi risultati sono stati supportati dalle meta-analisi (42).

Uno studio condotto su 239 pazienti con infarto miocardico acuto, ha rilevato che il 96% di loro presentava livelli di vitamina D3 inferiori a 30 ng/ml all'arrivo in una struttura sanitaria... queste evidenze sono coerenti con i dati che associano la malattia cardiovascolare e molti dei suoi fattori di rischio alla carenza di vitamina D3 (43,44).

Altri numerosi studi hanno confermato una correlazione tra la carenza di vitamina D3 e il rischio di ictus, e, in letteratura troviamo anche rapporti clinici che collegano la scarsa concentrazione della vitamina D3 a un aumento degli eventi trombotici (45-54).

Uno studio clinico su 1.534 pazienti, esaminati dal 2007 al 2016 ha determinato che i pazienti con dosi sufficienti di vitamina D3 presentano valori più bassi di colesterolo totale, trigliceridi, HDLC, LDLC e omocisteina*. Le conclusioni dello studio riportano che la vitamina D sierica è protettiva contro le malattie cardiovascolari (55).

*Un forte aumento di omocisteina nel sangue è considerato un grave fattore di rischio per infarto e ictus. Questo è dovuto al fatto che l'omocisteina elevata nel sangue causa la costrizione dei vasi con conseguente aumento della pressione arteriosa.

In una parte della popolazione il valore elevato dell'omocisteina è dovuto ad una mutazione genetica che determina un'alterazione del metabolismo dell'omocisteina (geni mutati: MTHFR, MTR, MTRR, CBS). In questo caso il problema dato dalla mutazione si risolve definitivamente assumendo la trimetilglicina che "ripara" l'alterazione del metabolismo dell'omocisteina (con conseguente riduzione della stessa nel flusso sanguigno e riduzione della pressione arteriosa). Il supporto di metilcobalammina (vit B12 metilata), metilfolato (acido folico metilato) e vitamina D3, rende l'azione della trimetilglicina ancora più efficace.

3. Tumori

Una revisione pubblicata sulla rivista Nature nel 2014 riporta che: i risultati accumulati da studi clinici e preclinici *suggeriscono fortemente che la carenza di vitamina D aumenta il rischio di sviluppare il cancro e che evitarne la carenza mediante integrazione potrebbe essere un modo economico e sicuro per ridurre l'incidenza del cancro e migliorare sia la prognosi che l'esito oncologico (56,57).* Infatti la vitamina D non è solo una vitamina ma il precursore di un potente ormone steroideo, il calcitriolo, che ha un'azione diffusa in tutto il corpo. Il calcitriolo regola numerose vie cellulari che hanno anche un ruolo nel determinare il rischio di cancro e relativa prognosi.

I meccanismi alla base degli effetti anticancerosi del calcitriolo includono l'inibizione della proliferazione cellulare, la stimolazione dell'apoptosi, la soppressione dell'infiammazione e l'inibizione dell'angiogenesi tumorale, dell'invasione tissutale e della formazione di metastasi tumorali (58). I dati preclinici, clinici ed epidemiologici suggeriscono che la vitamina D3 possa svolgere un ruolo nella patogenesi, nella progressione e nella terapia del cancro (59-69).

4. Diabete

La letteratura scientifica dimostra che il supplemento di vitamina D3 migliora il diabete non insulino-dipendente (di tipo 2) (70-74) e tende a normalizzare quello di tipo 1 (insulino-dipendente) (75-79), consentendo di ridurre in modo graduale ed efficace i dosaggi di insulina (e migliorando i valori del C-peptide) (80). Inoltre dosi adeguate di D3 migliorano la resistenza insulinica e i valori di emoglobina glicata nel diabete di tipo 1 e 2 (81,82).

Il diabete mellito di tipo 1 è causato dall'obliterazione autoimmune delle cellule beta pancreatiche, causando una completa carenza di produzione di insulina. Per quanto riguarda lo sviluppo del diabete mellito di tipo 2, i principali meccanismi coinvolti sono la disfunzione delle cellule beta, l'infiammazione sistemica e la resistenza all'insulina periferica. Sulla base delle evidenze, la carenza di vitamina D è collegata a tutte queste funzioni (83,84).

5.Obesità

Diversi studi clinici hanno dimostrato che adeguate dosi di vitamina D3 sembrano utili nel trattamento della sindrome metabolica e dell'obesità, associata o meno al diabete (85).

La carenza di D3 è correlata all'aumento di peso, con o senza resistenza insulinica; a questo proposito è importante riportare i risultati di uno studio sul metabolismo degli orsi bruni: un calo drastico dei livelli di D3 in questi mammiferi avviene come preparazione al letargo; questa diminuzione contribuisce ad accumulare grasso, aumentando così del 70% il peso corporeo (86,87). È quindi fondamentale verificare i livelli ematici della vitamina D3 prima di intraprendere diete dimagranti.

6. Patologie autoimmuni

I migliori risultati con l'integrazione di vitamina D3 si riscontrano nelle patologie autoimmuni, infatti dosi adeguate di questa vitamina sono in grado di inibire la reazione delle cellule Th17, le prime responsabili dell'autoimmunità (88-92). Per questo, l'integrazione di questa vitamina, dà ottimi risultati nel trattamento di varie patologie autoimmuni, tra cui il diabete mellito di tipo 1 insulino-dipendente (93), la tiroidite autoimmune (94,95), la malattia infiammatoria intestinale (96), il lupus eritematoso sistemico (LES) (97,98,99), la sarcoidosi (100), la sclerosi multipla e l'artrite reumatoide (101,102).

Il dottor Cicero Coimbra (medico conosciuto in tutto il mondo per aver trattato con successo varie patologie autoimmuni) e altri medici, dopo due decenni di esperienza clinica, affermano che l'approccio terapeutico del protocollo si basa su dosi di vitamina D che vanno da 40.000 UI a 300.000 UI al giorno (103,104). La dose iniziale convenzionale nella sclerosi multipla, ad esempio, è di circa 1.000 UI di vitamina D3 per kg di peso corporeo (105). Questo protocollo prevede anche una dieta a basso contenuto di calcio e a un'idratazione adeguata.

In Germania, il protocollo terapeutico del dottor Coimbra è utilizzato per i pazienti con patologie autoimmuni dal 2016 (105A).

In Italia, l'esperienza clinica del dottor Massimo Citro Della Riva, che usa il "Protocollo Coimbra" per i suoi pazienti con patologie autoimmuni, ha osservato miglioramenti ottimali quando i pazienti mantengono valori di vitamina D3 almeno fra i 400 e i 500 ng/ml. Il dottor Citro, per ottenere questi valori, tratta i suoi pazienti con dosi che vanno da 40.000 a 60.000 UI al giorno (106).

7. Sclerosi multipla

Già nel 1986 il dottor Goldberg aveva osservato, nella sclerosi multipla, la riduzione del numero di ricadute a meno del 50%, somministrando anche solo 5.000 UI di D3 al giorno (107). Diversi autori confermano il miglioramento clinico nel decorso di questa malattia ricorrendo a dosi adeguate di vitamina D3 (108,109,110).

Nel 2006, uno studio su personale militare americano ha mostrato che bassi livelli di vitamina D3 in adolescenza sono associati a un aumento del rischio di sviluppare la sclerosi multipla (SM) più avanti nella vita. Coloro che avevano livelli di vitamina D3 uguali o superiori a 100 nmol/L (40 ng/ml) avevano un rischio inferiore del 51% rispetto a quelli con meno di 75 nmol/L (30 ng/ml) (111,112).

Inoltre, livelli più bassi di vitamina D sono stati rilevati durante le ricadute in pazienti con SM recidivante (113,114), e livelli elevati sono stati associati a una bassa frequenza di ricadute (115).

8. Ansia e depressione

La vitamina D3 ha anche la capacità di aumentare i livelli di serotonina con effetti simili ai farmaci antidepressivi (116,117).

Il dipartimento di Psichiatria e Neuroscienze Comportamentali dell'ospedale St Joseph (in Canada), ha condotto uno studio su 31.424 persone: è risultato che *livelli più bassi di vitamina D sono stati riscontrati nelle persone con depressione rispetto alle persone che non presentavano questa patologia* (118).

In un altro studio, 129 donne affette da depressione media e grave, sono state sottoposte ad una integrazione di vitamina D3 e monitorate per sei mesi. I risultati riportano che i sintomi depressivi sono migliorati significativamente nel tempo, sia per la depressione moderata che per quella grave (118).

In uno studio clinico del 2017 a cinquanta donne con depressione è stata somministrata un'integrazione settimanale di vitamina D (ergocalciferolo, 50.000 UI) per sei mesi. Le conclusioni dello studio riportano che *"...si è registrata una diminuzione significativa della depressione e dell'ansia. È stato inoltre riscontrato un miglioramento dello stato di salute mentale"* (119).

Inoltre i risultati di una meta-analisi del 2019, effettuata per valutare gli effetti dell'integrazione di vitamina D sulla salute mentale e i biomarcatori di infiammazione nei pazienti con disturbi psichiatrici, ha rilevato una riduzione significativa del punteggio del Beck Depression Inventory* (BDI) dopo l'integrazione con vitamina D3. Questo studio riporta anche che *la proteina C-reattiva, un marcatore infiammatorio associato alla depressione, è stata ridotta dopo l'integrazione di vitamina D3* (120).

*Sviluppato dallo psichiatra Aaron T. Beck nel 1961, il Beck Depression Inventory (BDI) viene utilizzato per valutare la presenza e la gravità dei sintomi depressivi negli individui. È comunemente utilizzato in psicologia clinica, ricerca e contesti terapeutici per valutare gli stati emotivi e monitorare i cambiamenti nel tempo.

9. Vitamina D3 e immunità

Il sistema immunitario innato rappresenta la prima linea di difesa del corpo contro i patogeni, comprendendo barriere fisiche (ad esempio epitelio), barriere chimiche (ad esempio acido gastrico), proteine del complemento e risposte cellulari come quelle mediate da macrofagi, cellule dendritiche e neutrofili. La vitamina D partecipa a diversi di questi processi (102,121-129), incluso il mantenimento della funzione barriera nell'intestino (130,131).

10. Malattie infettive

Evidenze cliniche sempre più numerose sugli effetti benefici dell'integrazione di vitamina D nelle infezioni batteriche, confermano gli studi di laboratorio sull'azione antibatterica della vitamina D3. Esistono evidenze estese e in crescita sul ruolo di stimolo della vitamina D alle risposte immunitarie innate alla minaccia patogena (funghi, virus e batteri); ciò è supportato da un numero crescente di dati clinici. L'azione di segnalazione della vitamina D è attiva in tutto il sistema immunitario ed è fisiologicamente importante per proteggere l'uomo dagli invasori infettivi.

Una meta-analisi dei dati epidemiologici suggerisce che l'integrazione di vitamina D3 quotidianamente o settimanalmente ha ridotto l'incidenza di infezioni acute delle vie respiratorie, e che gli effetti sono stati più evidenti nei pazienti con livelli di vitamina D più bassi (132).

Inoltre, la carenza di vitamina D3, rende più suscettibili alle influenze e alle infezioni in genere (133,134,135).

Numerosi studi clinici riportano una forte associazione tra bassi livelli di vitamina D3 e gravità della malattia COVID-19 (110); altri studi hanno dimostrato che l'integrazione di questa vitamina ha ridotto drasticamente i ricoveri in terapia intensiva dei pazienti COVID, infatti nei pazienti ai quali è stata somministrata la vitamina D3, solo lo 0,5% è passato alla terapia intensiva, rispetto al 50% dei pazienti che non hanno assunto la D3 (136,137,138,139).

11. Altre patologie

Nel 2022 il gruppo di ricerca di Ulrich Amon (140) ha confermato l'associazione tra i bassi livelli sierici di vitamina D3 e numerose malattie croniche, tra cui malattie infiammatorie della pelle (ad esempio, psoriasi e dermatite atopica) (141), reazioni autoimmuni (ad esempio, artrite reumatoide, sclerosi multipla e vitiligine) (142), condizioni infiammatorie nonché malattie cardiovascolari, diabete mellito, sindrome metabolica (143,144,145), alcuni tumori maligni (ad esempio: al seno, colon e prostata), malattie del sistema nervoso centrale (ad esempio: schizofrenia, morbo di Alzheimer e depressione) e infezioni (vie respiratorie superiori, tubercolosi e COVID-19) (146).

La carenza di vitamina D3 è inoltre correlata alla patogenesi dell'ovaio policistico (147,148,149).

Nei bambini autistici, adeguate dosi di D3 migliorano la sintomatologia (116,150-153) e una meta-analisi ha constatato che i bambini con riduzione della vitamina D materna o neonatale avevano una probabilità superiore del 54% di sviluppare l'autismo.

Nella demenza, il declino cognitivo e nell'Alzheimer, dosi adeguate di vitamina D3 ne riducono l'incidenza, mentre bassi dosaggi sono correlati ad aumentato rischio (154,155,156). Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra integrazione di vitamina D3 e miglioramenti nelle funzioni cognitive tra gli anziani, rilevando che: *"...l'integrazione con vitamina D è stata associata a miglioramenti significativi nella memoria del riconoscimento e nella cognizione globale tra gli anziani"* (157-160).

La carenza di vitamina D3 è associata anche ai disturbi alimentari di anoressia e bulimia (161).

Le malattie respiratorie infiammatorie croniche e le malattie respiratorie infettive sono le condizioni respiratorie mediche più comuni, associate a morbidità e mortalità significative. La carenza di vitamina D3 è stata dimostrata altamente diffusa nei pazienti con malattie infiammatorie croniche delle vie aeree (162).

L'integrazione di vitamina D3 svolge un ruolo importante nella gestione dell'asma, con una significativa riduzione delle esacerbazioni asmatiche, incluse quelle che richiedono corticosteroidi sistemici e visite ospedaliere d'emergenza (163-168).

12. Alti dosaggi di vitamina D: possibili effetti collaterali e come evitarli.

Alti dosaggi di questa vitamina sono utilizzati per i pazienti con patologie autoimmuni, che dovrebbero assumere dosi quotidiane uguali o superiori a 40.000 UI.

L'ingestione di quantità eccessive di vitamina D3 (o vitamina D2) potrebbe provocare ipercalcemia e ipercalcemia.

Nonostante le preoccupazioni pubbliche e cliniche riguardo alla “tossicità” da vitamina D, si tratta di un evento raro che generalmente si verifica in un contesto di suscettibilità genetica (inferiore a 1 ogni 10.000 pazienti) (169,170,171,172) o di un'assunzione inappropriata di dosi molto elevate di vitamina D (44,173,174,175).

Infatti gran parte degli studi clinici, a questo proposito ha osservato che solo una parte esigua dei pazienti che assumono la vitamina D3 va incontro a questo problema: “... abbiamo ricoverato oltre 4.700 pazienti, la stragrande maggioranza dei quali ha accettato l'integrazione con 5000 o 10.000 UI al giorno. A causa delle preoccupazioni legate alla malattia, alcuni hanno accettato quantità maggiori, che variavano da 20.000 a 50.000 UI al giorno (per un periodo variabile da due a otto anni). Non sono stati osservati casi di ipercalcemia indotta da vitamina D3, né di eventi avversi attribuibili all'integrazione di vitamina D3 in alcun paziente” (176).

Uno studio clinico ha rilevato che i valori medi di D3 osservati nei pazienti che assumevano 10.000 UI/giorno, dopo 12 mesi erano di 96 ng/ml, e 97 ng/ml dopo 16 mesi. Questi valori sono quasi identici ma ancora inferiori a quello che attualmente è considerato il limite superiore della normalità (100 ng/ml) (176,177).

La preoccupazione per la sicurezza dell'integrazione giornaliera di vitamina D sopra 400 UI/giorno risale agli anni '50, quando un aumento dei casi di ipercalcemia infantile idiopatica coincise con l'implementazione, basata sulla popolazione, di un aumento dell'apporto giornaliero di vitamina D3 a circa 4.000 UI/giorno (178,179). Questa piccola epidemia portò ad una diminuzione dell'assunzione giornaliera raccomandata a livelli noti per prevenire il rachitismo e le crisi ipocalcemiche (400 UI/giorno).

Per evitare questo effetto collaterale è necessario seguire una dieta povera di calcio e avere un'adeguata idratazione, come da protocollo del dottor Coimbra. Altrettanto importante è assumere adeguate dosi di vitamina K2 (vedi introduzione) in quanto impedisce efficacemente l'accumulo di calcio nell'organismo (privilegiandone la deposizione su ossa e denti) (106).

In ogni caso, non sapendo se chi inizia ad assumere alte dosi di vitamina D3 presenta o meno la mutazione genetica sopra citata, è consigliato seguire le dovute precauzioni, sia quelle indicate nel “protocollo Coimbra” (dieta povera di calcio), sia l'assunzione di 100 microgrammi di vitamina K2 ogni 10.000 UI di vitamina D3.

Importante è controllare, dalle due alle quattro volte all'anno, i livelli sierici del paratormone (PTH), calcemia e fosforemia.

È preferibile la somministrazione giornaliera a quella massiva settimanale o mensile, e sarebbe bene essere seguiti dal medico quando vengono assunte alte dosi di vitamina D3.

13. Dosi ottimali per livelli fisiologici in assenza di patologie autoimmuni

La quantità di vitamina D3 che si deve assumere dipende principalmente da quanto grave è la carenza e dal tipo di patologia. Nei tumori e nella prevenzione generica è opportuno mantenere i livelli di questa vitamina almeno fra 100 e 200 ng/ml (106); nel diabete si dovrebbe mantenere un valore di 200 ng/ml (106). Dosi maggiori, come già detto, sono raccomandate nelle malattie autoimmuni, con dosi giornaliere che vanno dalle 40.000 alle 60.000 unità, in modo che il paziente stia su valori intorno ai 500 ng/ml.

Come raccomanda il dottor Coimbra, conviene almeno all'inizio associarla alla vitamina B2 (o ad un complesso vitaminico B) poiché questa vitamina svolge un ruolo importante nell'idrossilazione della vitamina D3. Questo è importante visto che almeno il 10% della popolazione è carente della vitamina B2. Inoltre sarebbe utile integrare anche la vitamina A, in quanto aiuta l'organismo a espellere il calcio in eccesso che la vitamina K2 ha rimosso dalle arterie.

I livelli circolanti di D3 che definiscono lo stato ottimale di vitamina D e la “tossicità” — ipervitaminosi D — restano sfocati. Considerando però che i livelli “tossici” vanno ben oltre i 250 nmol/L (100 ng/ml) (179,44), sarebbe opportuno mantenersi con valori sierologici tra 100 e 200 ng/ml.

La vitamina D causa ipercalcemia quando la concentrazione “libera” di 1,25-diidrossivitamina D è eccessivamente elevata. Questo spostamento di 1,25(OH)2D diventa eccessivo quando le concentrazioni plasmatiche di vitamina D3 superano almeno i 240 ng/ml. Le prove degli studi clinici dimostrano che un'assunzione prolungata di 10.000 UI/giorno di vitamina D3 non presenta alcun rischio di effetti avversi nella quasi totalità degli individui della popolazione generale (180,177,181,176,182), ciò soddisfa i criteri per un livello di assunzione massimo tollerabile. Inoltre poiché la luce solare può fornire a un adulto vitamina D in una quantità equivalente al consumo orale giornaliero di 10.000 UI (183,184), questa è, di fatto, una dose sicura. Nel 2011, la Endocrine Society incorporò questi livelli nelle sue linee guida per il trattamento e la prevenzione della carenza di vitamina D (185).

Il gruppo di ricerca di Peter J Tebben (186) ha confermato il limite superiore tollerabile per la vitamina D3, definito come il livello massimo di assunzione giornaliera di nutrienti che non comporta rischi di effetti negativi sulla salute per quasi tutti gli individui della popolazione generale, in elenco sotto i dati per la vitamina D3:

- 1.000 UI/giorno nei neonati di età compresa tra 0 e 6 mesi;
- 1.500 UI/giorno nei bambini di età compresa tra 6 e 12 mesi;
- 2.500 IU/giorno nei bambini da 1 a 5 anni;
- 3.000 IU/giorno nei bambini dai 4 agli 8 anni,
- 4.000/10.000 IU/giorno negli adolescenti e negli adulti.

L'imponente e accurato lavoro del gruppo di P. J. McCullough (176) riporta anche una serie di studi clinici, a partire dal 1948 in poi, che supportano la sicurezza di alti dosaggi di vitamina D3. Nonostante

questo ad un certo punto del secolo scorso la vitamina D fu etichettata come tossica e l'uso di queste dosi "elevate" per trattare le malattie cessò. Sessant'anni fa, un comitato di esperti sulla vitamina D fornì solo testimonianze aneddotiche per quella che definiva "l'ipotesi" di un piccolo fabbisogno di vitamina D negli adulti, e raccomandò metà della dose infantile per garantire che gli adulti ne ottengano un po' dalla dieta (187).

13.1. Bambini

Una valutazione dei casi clinici e delle serie indica che, tra i bambini sani, la presenza di nefrocalcinosi si osserva solo con l'ingestione cumulativa intenzionale o non intenzionale di vitamina D superiore a 600.000 UI.

Un'analisi di studi interventistici su pazienti pediatrici, focalizzata sull'integrazione di malattie da alte dosi di vitamina D₃, ha rilevato quattro studi in cui hanno utilizzato megadosi che vanno da 100.000 a 150.000 UI. Nessuno degli studi ha riportato un aumento dell'escrezione urinaria di calcio o ipercalcemia (188,189,190).

14. Farmaci che riducono i livelli di vitamina D

Sono stati consultati database elettronici per identificare la letteratura relativa a questo argomento e sono state esaminate le caratteristiche e le conclusioni degli studi per trovare prove di potenziali associazioni (191). I seguenti gruppi di farmaci sono stati identificati in uno o più studi come influenti in qualche modo sullo status della vitamina D:

Antiepilettici, lassativi, metformina, diuretici ad ansa, inibitori enzimatici-convertenti dell'angiotensina, diuretici tiazidici, statine, bloccanti dei canali calcici, antagonisti della vitamina K, inibitori dell'aggregazione piastrinica, digossina, diuretici risparmiatori di potassio, benzodiazepine, antidepressivi, inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H₂ dell'istamina, sequestranti degli acidi biliari, corticosteroidi, antimicrobici, sulfonamidi e derivati dell'urea, inibitori della lipasi, idrossiclorochina, agenti antiretrovirali altamente attivi, alcuni agenti chemioterapici.

15. Considerazioni

La farmacologia impone una disciplina riguardo alla somministrazione della vitamina D che è stata troppo spesso ignorata, con la conseguenza di causare a volte più danni che benefici ai pazienti. Sebbene la distinzione tra farmaco e integratore alimentare sia in gran parte formale, la prospettiva strettamente farmacologica è importante, perché impone una disciplina che continua ad essere trascurata da chi prescrive la vitamina D (192). Questo è ulteriormente confermato dall'estrema confusione rispetto ai valori di riferimento nei diversi laboratori analisi, dove, in alcuni, i valori normali oscillano tra i 9 e i 37,6 ng/ml, mentre in altri laboratori si riscontra una sufficienza tra i 30 e i 100 ng/ml. La dose media giornaliera di 10.000 UI di vitamina D₃ è di gran lunga superiore alle raccomandazioni di 800 UI e dovrebbe contribuire al dibattito sulla disparità di conclusioni su cosa sia una concentrazione sierica "ottimale" e quanta integrazione sia necessaria per ottenere una risposta clinica sufficiente, senza effetti collaterali a lungo termine. Di fatto, ne è confermata la forte discrepanza che sussiste tra le evidenze dei molteplici studi clinici e osservazionali, e le linee guida ufficiali: nonostante sia stato ampiamente dimostrato che un'integrazione di 10.000 UI di vitamina D₃ (giornaliera) è necessaria per avere livelli ottimali della stessa, le direttive della sanità pubblica raccomandano (impongono) solo 400 o 800 UI di vitamina D₃ al giorno. E qui si capisce anche come, nella letteratura scientifica, siano presenti studi senza risultati apprezzabili su varie patologie: con i dosaggi insignificanti di vit D₃ utilizzati, gli esiti ottenuti non sorprendono...

Infine molti studi clinici, pur riportando gli effetti positivi della vitamina D sulla prevenzione e cura di varie patologie, propongono la produzione di un analogo sintetico, per prevenire gli effetti di “calcificazione” attuati, raramente, da questa vitamina. Questa sembrerebbe più una scelta commerciale che di salvaguardia, visto che la prevenzione si ottiene facilmente con la concomitante assunzione della vitamina K2.

I messaggi di salute pubblica sull'importanza della vitamina D, il suo ruolo nel benessere generale e i modi per raggiungere uno status sufficiente di vitamina D dovrebbero essere diffusi al pubblico, poiché l'ipovitaminosi D ha un impatto negativo significativo sulla salute dell'intera società.

CONCLUSIONI

La gestione dell'informazione nel settore farmaceutico è un argomento estremamente importante e delicato. È risaputo che l'obiettivo principale di chi gestisce l'informazione in questo campo dovrebbe essere quello di fornire ai consumatori farmaci efficaci e sicuri per il trattamento delle malattie. Tuttavia, in troppi casi, si è verificato un fenomeno preoccupante: la volontà di non far conoscere molecole valide per favorire la vendita di quelle redditizie.

Questa pratica non solo è immorale, ma è anche estremamente dannosa per la salute dei pazienti. Quando un'azienda farmaceutica decide di non divulgare l'efficacia di determinate molecole terapeutiche, per incentivare la vendita di quelle più costose, sta mettendo a rischio la vita e la salute delle persone. È un comportamento egoistico e disonesto, che va contro ogni principio etico e morale.

Chi gestisce l'informazione nel settore farmaceutico ha il dovere e la responsabilità di garantire che i pazienti ricevano le cure migliori e più adatte alle proprie esigenze, e non deve permettere che interessi economici prevalgano sulla salute delle persone. È fondamentale che venga data massima trasparenza e correttezza nell'informare i pazienti sui farmaci disponibili e sulla loro efficacia.

In conclusione, è fondamentale che chi si occupa della divulgazione scientifica agisca con onestà, trasparenza e responsabilità, ponendo sempre al primo posto la salute e il benessere dei pazienti. Non possiamo permettere che interessi economici oscurino la verità e mettano a rischio la vita delle persone.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio i carissimi amici per i preziosi consigli, le correzioni delle bozze o entrambe le cose: Fiorella Pitocchi, Sara Gamberoni, Tiziano Setti, Daniela Gammella, Carla Young, Antonello Soriga, Simonetta Andreotti e Maria Antonietta Balzola.

Grazie di cuore.

Bibliografia capitolo I: Blu di metilene

1. G.F. Gensini, A. A. Conti, D. Lippi. **The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease** *J Infect.* 2007.
- Il contributo di Paul Ehrlich alle malattie infettive.
2. J. Elías García-Sánchez, E. García, M. L. Merino. Review **100 years of Dr. Ehrlich's magic bullet (1909-2009)**. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010.
- 100 anni della bacchetta magica del Dr. Ehrlich (1909-2009).
3. Coulibaly B, Zougrana A, Mockenhaupt FP, et al. **Strong gametocytocidal effect of methylene blue-based combination therapy against falciparum malaria: a randomised controlled trial.** *PLoS One.* 2009.
- Forte effetto gametocitocida della terapia di combinazione a base di blu di metilene contro la malaria da P. falciparum: studio randomizzato controllato.
4. G Lu, M Nagbanshi, N Goldau, M Mendes Jorge, P Meissner, A Jahn, F P Mockenhaupt, O Müller. **Efficacy and safety of methylene blue in the treatment of malaria: a systematic review.** Review *BMC Med.* 2018.
- Efficacia e sicurezza del blu di metilene nel trattamento della malaria: una revisione sistematica.
5. R Heiner Schirmer, B. Coulibaly, A. Stich, M. Scheiwein, H. Merkle, J. Eubel, K. Becker, H. Becher, O. Müller, T. Zich, W. Schiek, B. Kouyaté. Review. **Methylene blue as an antimalarial agent.** *Redox Rep.* 2003.
- Il blu di metilene come agente antimalarico.
6. M. C Lopez Siles, A. Deitchman **Methylene Blue for treatment of metformin-induced severe refractory vasoplegic shock.** *Critical Care* Volume 166, Issue 4, Supplement 2024.
- Blu di metilene per il trattamento dello shock vasoplegico refrattario grave indotto da metformina.
7. R. E. Graham, M. Cartner, J. Winearls. **A severe case of vasoplegic shock following metformin overdose successfully treated with methylene blue as a last line therapy.** Case Reports *BMJ Case Rep.* 2015.
- Un grave caso di shock vasoplegico a seguito di sovradosaggio di metformina trattato con successo con blu di metilene come ultima linea di terapia.
8. D. Pemmaraju, L. Kallur, K. Roach, K. Bryant · J. Lindsey, M. Sahebazaman. **USE OF METHYLENE BLUE IN REFRACTORY ANAPHYLAXIS MAY PREVENT A CATASTROPHIC INTUBATION.** *Wednesday Fellows Case Report Posters* 2019.
- L'uso del blu di metilene nell'anafilassi refrattaria può prevenire un'intubazione catastrofica.
9. Brooks MM. **Methylene blue as antidote for cyanide and carbon monoxide poisoning.** *Journal of the American Medical Association.* 1933.
- Blu di metilene come antidoto contro l'avvelenamento da cianuro e monossido di carbonio.
10. McCann, J. Wang, Zhang, J. Song, I. Sariyer, D. Langford, M. Santerre, N. Tubbs, A. Haouzi-Judenharc, J.Y Cheung, P. Haouzi, M. **Antidotal effects of methylene blue against cyanide neurological toxicity: in vivo and in vitro studies.** *Ann N Y Acad Sci.* 2020.
- Effetti antidotici del blu di metilene contro la tossicità neurologica del cianuro: studi in vivo e in vitro.
11. Haouzi P, Gueguinou M, Sonobe T, et al. **Revisiting the physiological effects of methylene blue as a treatment of cyanide intoxication.** *Clin Toxicol (Phila).* 2018.
- Rivedere gli effetti fisiologici del blu di metilene come trattamento dell'intossicazione da cianuro.
12. J. D Workum, A. Keyany, T. C C Jaspers. **Methylene blue as treatment for vasoplegic shock in severe metformin overdose: A case report.** Case Reports *Toxicol Rep.* 2023.
- Blu di metilene come trattamento dello shock vasoplegico in caso di grave sovradosaggio di metformina:
13. Tokumitsu Y, Ui M. **Methylene blue delays cellular senescence and enhances key mitochondrial biochemical pathways.** *FASEB J.* 2008.
- Il blu di metilene ritarda la senescenza cellulare e migliora i principali percorsi biochimici mitocondriali.
- ***Yukiko Tokumitsu, Michio UI. **The incorporation of 32Pi into intramitochondrial ADP fraction dependent on the substrate-level phosphorylation.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics* 1973.
- L'incorporazione di 32Pi nella frazione intramitocondriale di ADP dipendente dalla fosforilazione a livello di substrato.
14. L. Schwartz, M. Aparicio-Alonso, M. Henry, M. Radman, R. Attal, A. Bakkar. **Toxicity of the spike protein of COVID-19 is a redox shift phenomenon: A novel therapeutic approach** *Free Radical Biology and Medicine*, 2023.
- La tossicità della proteina spike del COVID-19 è un fenomeno di spostamento redox: un nuovo approccio terapeutico.
15. J. S. Bhatti, G. K. Bhatti, P. H. Reddy; Review. **Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders — A step towards mitochondria based therapeutic strategies.** Review *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017.
- Disfunzione mitocondriale e stress ossidativo nei disturbi metabolici: un passo avanti verso strategie terapeutiche basate sui mitocondri.
16. C.K. Roberts, K.K. Sindhu **Oxidative stress and metabolic syndrome.** *Life Sci.*, 2009.
- Stress ossidativo e sindrome metabolica.
17. K. Park, M. Gross, D.H. Lee, P. Holvoet, J.H. Himes, J.M. Shikany, D.R. Jacobs Jr. **Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study** *Diabetes Care*, 32 (2009), pp. 1302-1307;
- Stress ossidativo e resistenza all'insulina: studio sullo sviluppo del rischio coronarico nei giovani adulti.
18. Reference Y. Ohta, S. Kinugawa, S. Matsushima, T. Ono, M.A. Sobirin, N. Inoue, T. Yokota, K. Hirabayashi, H. Tsutsui **Oxidative stress impairs insulin signal in skeletal muscle and causes insulin resistance in postinfarct heart failure.** *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2011.
- Lo stress ossidativo compromette il segnale dell'insulina nel muscolo scheletrico e provoca resistenza all'insulina nell'insufficienza cardiaca post-infartuale.
19. H. Otani **Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome** *Antioxid. Redox Signal.*, 15 (2011).
- Lo stress ossidativo come patogenesi del rischio cardiovascolare associato alla sindrome metabolica.
20. I.T. Ozgen, M.E. Tascilar, P. Bilir, M. Boyraz, M.N. Guncikan, C. Akay, R. Dundaroz **Oxidative stress in obese children and its relation with insulin resistance.** *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2012.
- Stress ossidativo nei bambini obesi e la sua relazione con la resistenza all'insulina.
21. V. Poitout, Y. Tanaka, G. Reach, R.P. Robertson **Oxidative stress, insulin secretion, and insulin resistance.** *Journ. Annu. Diabetol. Hotel Dieu*, 2001.
- Stress ossidativo, secrezione di insulina e insulino-resistenza
22. S. Salim, M. Asghar, G. Chugh, M. Taneja, Z. Xia, K. Saha **Oxidative stress: a potential recipe for anxiety, hypertension and insulin resistance.** *Brain Res.*, 2010.
- Stress ossidativo: una potenziale ricetta per ansia, ipertensione e resistenza all'insulina.
23. R. Blake, I.A. Trounce **Mitochondrial dysfunction and complications associated with diabetes** *Biochim. Biophys. Acta*, 2014.
- Disfunzione mitocondriale e complicazioni associate al diabete.
24. H. Tsutsui, S. Kinugawa, S. Matsushima. **Oxidative stress and heart failure.** *J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2011.
- Stress ossidativo e insufficienza cardiaca.
25. H. Nojiri, T. Shimizu, M. Funakoshi, O. Yamaguchi, H. Zhou, S. Kawakami, Y. Ohta, M. Sami, T. Tachibana, H. Ishikawa, H. Kurosawa, R.C. Kahn, K. Otsu, T. Shirasawa **Oxidative stress causes heart failure with impaired mitochondrial respiration.** *J Biol Chem.* 2006.
***V.K. Mootha, C.M. Lindgren, K.F. Eriksson, A. Subramanian, S. Sihag, J. Lehár, P. Puigserver, E. Carlsson, M. Ridderstråle, E. Laurila, N. Houstis, M.J. Daly, N. Patterson, J.P. Mesirov, T.R. Golub, P. Tamayo, B. Spiegelman, E.S. Lander, J.N. Hirschhorn, D. Altshuler, L.C. Groop **PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes** *Nat. Genet.*, 2003. *Biol. Chem.*, 2006.
- I geni sensibili a PGC-1alfa coinvolti nella fosforilazione ossidativa sono coordinatamente sottoregolati nel diabete umano.

26. A. Kim, Y. Wei, J.R. Sowers **Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance.** *Circ. Res.*, 2008.
- Ruolo della disfunzione mitocondriale nella resistenza all'insulina.
27. J. Ren, L. Pulakat, A. Whaley-Connell, J.R. Sowers **Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease.** *J. Mol. Med.*, 2010.
- Biogenesi mitocondriale nella sindrome metabolica e nelle malattie cardiovascolari.
28. H. Bugger, E.D. Abel **Molecular mechanisms for myocardial mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome.** *Clin. Sci.* 2008.
- Meccanismi molecolari della disfunzione mitocondriale miocardica nella sindrome metabolica.
29. V.B. Ritov, E.V. Menshikova, J. He, R.E. Ferrell, B.H. Goodpaster, D.E. Kelley **Deficiency of subsarcolemmal mitochondria in obesity and type 2 diabetes.** *Diabetes*, 2005.
- Deficit di mitocondri subsarcolemmali nell'obesità e nel diabete di tipo 2.
30. S.M. Shenouda, M.E. Widlansky, K. Chen, G. Xu, M. Holbrook, C.E. Tabit, N.M. Hamburg, A.A. Frame, T.L. Caiano, M.A. Kluge, M.A. Dues, A. Levit, B. Kim, M.L. Hartman, L. Joseph, O.S. Shirihai, J.A. Vita. **Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus.** *Circulation*, 2011.
- La dinamica mitocondriale alterata contribuisce alla disfunzione endoteliale nel diabete mellito.
31. R. Parish, K.F. Petersen **Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes** *Curr. Diab. Rep.*, 2005.
- Disfunzione mitocondriale e diabete di tipo 2.
32. P. Gonzalez-Rodriguez, E. Zampese, K.A. Stout, J.N. Guzman, E. Ilijic, B. Yang, T. Tkatch, M.A. Stavarache, D.L. Wokosin, L. Gao, M.G. Kaplitt, J. Lopez-Barneo, P.T. Schumacker, D.J. Surmeier **Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism.** *Nature*, 2021.
- La rottura del complesso mitocondriale I induce parkinsonismo progressivo.
33. M Vila, D. Ramonet, C Perier - **Mitochondrial alterations in Parkinson's disease: new clues** - *Journal of Neurochemistry*, 2008.
- Alterazioni mitocondriali nel morbo di Parkinson: nuovi indizi.
34. J.T. Newington, R.A. Harris, R.C. Cumming **Reevaluating metabolism in Alzheimer's disease from the perspective of the astrocyte-neuron lactate shuttle model.** *J Neurodegener Dis*, 2013.
- Rivalutazione del metabolismo nel morbo di Alzheimer dal punto di vista del modello navetta del lattato astrociti-neuroni.
35. A.G. Vlassenko, M.E. Raichle. **Brain aerobic glycolysis functions and Alzheimer's disease** *Clin Transl Imaging*, 2015.
- Funzioni della glicolisi aerobica cerebrale e malattia di Alzheimer.
36. P Dibaj, J Zschüntzsch, H Steffens, J Scheffel, B Göricke, JH Weishaupt, K Le Meur, F Kirchhoff, UK. Hanisch, ED Schomburg, C Neusch. **Influence of methylene blue on microglia-induced inflammation and motor neuron degeneration in the SOD1(G93A) model for ALS.** *PLoS One*. 2012.
- Influenza del blu di metilene sull'infiammazione indotta dalla microglia e sulla degenerazione dei motoneuroni nel modello SOD1 (G93A) per la SLA.
37. Beal MF, Hyman BT, Koroshetz W: **Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases?** *Trends Neurosci* 1993.
- I difetti nel metabolismo energetico mitocondriale sono alla base della patologia delle malattie neurodegenerative?
38. Jabaudon D, Scanziani M, Gahwiler BH, Gerber U: **Acute decrease in net glutamate uptake during energy deprivation.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2000.
- Diminuzione acuta dell'assorbimento netto di glutammato durante la privazione di energia
39. L Lin, R Ren, Q Xiong, C Zheng e, Bin Yang, H Wang. **Remodeling of T-cell mitochondrial metabolism to treat autoimmune diseases.** *Autoimmunity Reviews* 2024.
- Rimodellamento del metabolismo mitocondriale delle cellule T per il trattamento delle malattie autoimmuni.
40. J Pouyssegur. **Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel** Guido Kroemer. *Review Cancer Cell*. 2008.
- Metabolismo delle cellule tumorali: il tallone d'Achille del cancro Guido Kroemer.
41. Robert A Gatenby. **Why do cancers have high aerobic glycolysis?** *Review Nat Rev Cancer*. 2004.
- Perché i tumori hanno un'elevata glicolisi aerobica?
42. P Sonveaux, F Végran, Thies Schroeder, M C Wergin, J Verrax, Z N Rabbani, C J De Saedeleer, K M Kennedy, C Diepart, B F Jordan, M J Kelley, B Gallez, Miriam L Wahl, O Feron, M W. **Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice.** *J Clin Invest*. 2008..
- Il targeting della respirazione alimentata dal lattato uccide selettivamente le cellule tumorali ipossiche nei topi.
43. Gregg L Semenza. **Tumor Metabolism: Tumor Cells Give and Take Lactate.** *J Clin Invest*. 2008.
- Metabolismo tumorale: le cellule tumorali danno e prendono lattato.
44. R. J Deberardinis, N. Sayed, D. Ditsworth, C. B Thompson. Review: **Brick by brick: metabolism and tumor cell growth.** *Curr Opin Genet Dev*. 2008.
- Mattone dopo mattone: metabolismo e crescita delle cellule tumorali.
45. O.Feron Feron, R. J Gillies Warburg. Review. **Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells.** *Radiother Oncol*. 2009.
- Piruvato in lattato e ritorno: dall'effetto Warburg allo scambio simbiotico di energia nelle cellule tumorali.
46. D. Burk, A L Schade. **On respiratory impairment in cancer cells.** *Science*, 1956.
- Sulla compromissione respiratoria nelle cellule tumorali.
- ***Warburg, O. **On the origin of cancer cells** *Science*. 1956.
- Sull'origine delle cellule cancerose.
47. Warburg Otto, Kaiser-Wilhelm O.H. **The Metabolism of Tumours:** Investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology, Berlin-Dahlem Arnold Constable, London, UK, *British Journal of Surgery*, Volume 19, Issue 73, July 1931.
- Il metabolismo dei tumori.
48. Wen Y, Li W, Poteet EC, Xie L, Tan C, Yan LJ, Ju X, Liu R, Qian H, Marvin MA, Goldberg MS, She H, Mao Z, Simpkins JW, Yang SH. **Alternative mitochondrial electron transfer as a novel strategy for neuroprotection.** *J Biol Chem*. 2011.
- Trasferimento alternativo di elettroni mitocondriali come nuova strategia per la neuroprotezione.
49. Tokumitsu Y, Ui M. **The incorporation of 32 P i into intramitochondrial ADP fraction dependent on the substrate-level phosphorylation.** *Biochim Biophys Acta*. 1973.
- L'incorporazione di 32 Pi nella frazione di ADP intramitocondriale dipendente dalla fosforilazione a livello del substrato.
50. E. Di Y, He YL, Zhao T, Huang X, Wu KW, Liu SH, Zhao YQ, Fan M, Wu LY, Zhu. **Methylene Blue Reduces Acute Cerebral Ischemic Injury via the Induction of Mitophagy.** *Mol Med*. 2015.
- Il blu di metilene riduce il danno ischemico cerebrale acuto tramite l'induzione della mitofagia.
13. Tokumitsu Y, Ui M. **Methylene blue delays cellular senescence and enhances key mitochondrial biochemical pathways.** *FASEB J*. 2008.
- Il blu di metilene ritarda la senescenza cellulare e migliora i principali percorsi biochimici mitocondriali.
- ***Yukiko Tokumitsu, Michio UI. **The incorporation of 32Pi into intramitochondrial ADP fraction dependent on the substrate-level phosphorylation.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics* 1973.
- L'incorporazione di 32Pi nella frazione intramitocondriale di ADP dipendente dalla fosforilazione a livello di substrato.
51. Lin AL, Poteet E, Du F, Gourav RC, Liu R, Wen Y, Bresnen A, Huang S, Fox PT, Yang SH, Duong TQ. **Methylene blue as a cerebral metabolic and hemodynamic enhancer.** *PLoS One*. 2012.

- Blu di metilene come potenziatore metabolico ed emodinamico cerebrale.
- 52. Tokumitsu Y, Ui M. The incorporation of 32 Pi into intramitochondrial ADP fraction dependent on the substrate-level phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*. 1973.
- L'incorporazione di 32Pi nella frazione di ADP intramitocondriale dipende dalla fosforilazione a livello del substrato.
- 53. Di Y, He YL, Zhao T, Huang X, Wu KW, Liu SH, Zhao YQ, Fan M, Wu LY, Zhu LL. **Methylene Blue Reduces Acute Cerebral Ischemic Injury via the Induction of Mitophagy**. *Mol Med*. 2015.
- Il blu di metilene riduce il danno ischemico cerebrale acuto tramite l'induzione della mitofagia.
- 54. Ryou MG, Choudhury GR, Li W, Winters A, Yuan F, Liu R, Yang SH. **Methylene blue-induced neuronal protective mechanism against hypoxia-reoxygenation stress**. *Neuroscience*. 2015.
- Meccanismo di protezione neuronale indotto dal blu di metilene contro lo stress da ipossia-riossigenazione.
- 55. Choudhury GR, Winters A, Rich RM, et al. **Methylene blue protects astrocytes against glucose oxygen deprivation by improving cellular respiration**. *PLOS ONE*. 2015.
- Il blu di metilene protegge gli astrociti dalla mancanza di ossigeno dovuta al glucosio migliorando la respirazione cellulare.
- 56. Atamna H, Atamna W, Al-Eyd G, Shanower G, Dhahbi JM. **Combined activation of the energy and cellular-defense pathways may explain the potent anti-senescence activity of methylene blue**. *Redox Biol*. 2015.
- L'attivazione combinata dei percorsi energetici e di difesa cellulare può spiegare la potente attività anti-senescenza del blu di metilene.
- 57. D. Tucker, Y. Lu, Q. Zhang. **From Mitochondrial Function to Neuroprotection-an Emerging Role for Methylene Blue**. *Mol Neurobiol*. 2018.
- Dalla funzione mitocondriale alla neuroprotezione: un ruolo emergente per il blu di metilene.
- 13. Tokumitsu Y, Ui M. **Methylene blue delays cellular senescence and enhances key mitochondrial biochemical pathways**. *FASEB J*. 2008.
- Il blu di metilene ritarda la senescenza cellulare e migliora i principali percorsi biochimici mitocondriali.
- ***Yukiko Tokumitsu, Michio UI. **The incorporation of 32Pi into intramitochondrial ADP fraction dependent on the substrate-level phosphorylation**. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics* 1973.
- L'incorporazione di 32Pi nella frazione intramitocondriale di ADP dipende dalla fosforilazione a livello di substrato.
- 58. L. Schwartz, M. Henry, K.O. Alfarouk, S.J. Reshkin, M. Radman **Metabolic shifts as the hallmark of most common diseases: the quest for the underlying unity**. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021.
- I cambiamenti metabolici come segno distintivo della maggior parte delle malattie comuni: la ricerca dell'unità di fondo.
- 59. L. Traxler, J.R. Herdy, D. Stefanoni, S. Eichhorner, S. Pelucchi, A. Szucs, A. Santagostino, Y. Kim, R.K. Agarwal, J.C.M. Schlachetzki, C.K. Glass, J. Lagerwall, D. Galasko, F.H. Gage, A. D'Alessandro, J. Mertens **Warburg-like metabolic transformation underlies neuronal degeneration in sporadic Alzheimer's disease**. *Cell Metabol.*, 2022.
- La trasformazione metabolica di tipo Warburg è alla base della degenerazione neuronale nella malattia di Alzheimer sporadica.
- 60. G. Reimer. **Autoantibodies against nuclear, nucleolar, and mitochondrial antigens in systemic sclerosis (scleroderma)** *Rheum. Dis. Clin. N.Am.*, 1990.
- Autoanticorpi contro antigeni nucleari, nucleolari e mitocondriali nella sclerosi sistemica (sclerodermia).
- 61. S.K. Yang, H.R. Zhang, S.P. Shi, Y.Q. Zhu, N. Song, Q. Dai, W. Zhang, M. Gui, H. Zhang. **The role of mitochondria in systemic lupus erythematosus: a glimpse of various pathogenetic mechanisms**. *Curr. Med. Chem.*, 2020.
- Il ruolo dei mitocondri nel lupus eritematoso sistemico: uno sguardo ai vari meccanismi patogenetici.
- 62. Z. Daniil, O.S. Kotsiou, A. Grammatikopoulos, S. Peletidou, H. Gkika, F. Malli, K. Antoniou, E. Vasarmidi, Z. Mamuris, K. Gourgoulis, E. Zifa. **Detection of mitochondrial transfer RNA (mt-tRNA) gene mutations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis**. *Mitochondrion*, 2018.
- Rilevamento di mutazioni del gene dell'RNA di trasferimento mitocondriale (mt-tRNA) nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica e sarcoidosi.
- 63. John J Jares. **The effect of methylene blue on the oxygen consumption and respiratory quotient of normal and tumor tissue**. Front the Department of Physiology, The University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, N. P (<https://www.medicinacomplementar.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/ca-10247.pdf>)
- Effetto del blu di metilene sul consumo di ossigeno e sul quoziente respiratorio del tessuto normale e tumorale.
- 64. J. Talreja, H. Talwar, C. Bauerfeld, L.I. Grossman, K. Zhang, P. Tranchida, L. Samavati. **HIF-1alpha regulates IL-1beta and IL-17 in sarcoidosis** *Elife*, 2019.
- HIF-1alfa regola IL-1beta e IL-17 nella sarcoidosi.
- 65. Gonzalez de Aguilar Hugues Oudart Marc de Tapia Luis Barbeito Jean-Philippe Loeffl **Mitochondria in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Trigger and a Target**, *Journal of Neuroscience*, 2001.
- Mitocondri nella sclerosi laterale amiotrofica: un fattore scatenante e un bersaglio.
- 66. F. M Menzies, P. G Ince, P. J Shaw. Reviews, **Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral sclerosis**. *Neurochemistry International*. 2022.
- Coinvolgimento mitocondriale nella sclerosi laterale amiotrofica.
- 67. P. Icard, H. Lincet, Z. Wu, A. Coquerel, P. Forgez, M. Alifano, L. Fournel. Review **The key role of Warburg effect in SARS-CoV-2 replication and associated inflammatory response** *Biochimie*, 2021.
- Il ruolo chiave dell'effetto Warburg nella replicazione del SARS-CoV-2 e nella risposta infiammatoria associata.
- 68. Ryou MG, Choudhury GR, Li W, Winters A, Yuan F, Liu R, Yang SH. **Methylene blue-induced neuronal protective mechanism against hypoxia-reoxygenation stress**. *Neuroscience*. 2015.
- Meccanismo di protezione neuronale indotto dal blu di metilene contro lo stress da ipossia-riossigenazione.
- 69. V. Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. **Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation**. *Science*, 2009.
- Comprendere l'effetto Warburg: i requisiti metabolici della proliferazione cellulare.
- 70. E S Barron. **The catalytic effect of methylene blue on the oxygen consumption of tumors and normal tissues** *J Exp Med*. 1930.
- L'effetto catalitico del blu di metilene sul consumo di ossigeno dei tumori e dei tessuti normali.
- 71. B.A Israel, W.I Schaeffer. **Cytoplasmic suppression of malignancy**. *In Vitro Cellular & Developmental Biology* 1987.
- Soppressione citoplasmatica della malignità.
- 72. Dos Santos AF, Terra LF, Wailemann RAM, et al. **Methylene blue photodynamic therapy induces selective and massive cell death in human breast cancer cells**. *BMC Cancer*, 2017.
- La terapia fotodinamica con blu di metilene induce la morte cellulare selettiva e massiva nelle cellule del cancro al seno umano.
- 73. Dong DW, Srinivasan S, Guha M, Avadhani NG. **Defects in cytochrome c oxidase expression induce a metabolic shift to glycolysis and carcinogenesis**. *Genom Data*. 2015.
- Difetti nell'espressione della citocromo c ossidasi inducono uno spostamento metabolico verso la glicolisi e la carcinogenesi.
- 74. Salehpour F, Mahmoudi J, Kamari F, Sadigh-Eteghad S, Rasta SH, Hamblin MR. **Brain photobiomodulation therapy: a narrative review**. *Mol Neurobiol*. 2018.
- Terapia di fotobiomodulazione cerebrale: una revisione narrativa.
- 75. Tardivo JP, Del Giglio A, de Oliveira CS, et al. **Methylene blue in photodynamic therapy: From basic mechanisms to clinical applications**. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005.
- Blu di metilene nella terapia fotodinamica: dai meccanismi di base alle applicazioni cliniche.

76. A. Taldaev, R. Terekhov, I. Nikitin, E. Melnik, V. Kuzina, M. Klochko, I. Reshetov, A. Shiryaev, V. Loschenov, G. Ramenskaya. **Methylene blue in anticancer photodynamic therapy: systematic review of preclinical studies.** *Front Pharmacol.* 2023.
- Blu di metilene nella terapia fotodinamica antitumorale: revisione sistematica degli studi preclinici.
- 77--241. Frye RE, Rossignol DA. **Mitochondrial dysfunction can connect the diverse medical symptoms associated with autism spectrum disorders.** *Pediatr Res.* 2011.
- La disfunzione mitocondriale può collegare i diversi sintomi medici associati ai disturbi dello spettro autistico.
78. Richard E Frye. **Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: unique abnormalities and targeted treatments.** *Seminars in Pediatric Neurology.* 2020.
- Disfunzione mitocondriale nel disturbo dello spettro autistico: anomalie uniche e trattamenti mirati.
79. K.K Griffiths, R. J Levy. Review: **Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Autism: Biochemical Links, Genetic-Based Associations, and Non-Energy-Related Mechanisms.** *Oxid Med Cell Longev.* 2017.
- Prove di disfunzione mitocondriale nell'autismo: collegamenti biochimici, associazioni genetiche e meccanismi non correlati all'energia.
80. C. Giulivi, Yi-Fan Zhang, A. Omanska-Klusek, C. Ross-Inta, S. Wong, I. Hertz-Picciotto, F. Tassone, I.N Pessah. **Mitochondrial dysfunction in autism.** *JAMA.* 2010.
- Disfunzione mitocondriale nell'autismo.
81. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Puig-Alcaraz C, Cauli O. **Autism spectrum disorders associated to a deficiency of the enzymes of the mitochondrial respiratory chain.** *Metab Brain Dis.* 2013.
- Disturbi dello spettro autistico associati ad una carenza degli enzimi della catena respiratoria mitocondriale.
82. S, Dong Z, Zhang Y, DiMauro S, Peterson BS. **Mitochondrial dysfunction as a neurobiological subtype of autism spectrum disorder: evidence from brain imaging.** *JAMA Psychiatry.* 2014.
- Disfunzione mitocondriale come sottotipo neurobiologico del disturbo dello spettro autistico: prove dall'imaging cerebrale.
83. Frye RE, Rose S, Slattery J, MacFabe DF. **Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome.** *Microb Ecol Health Dis.* 2015.
- Disfunzione gastrointestinale nel disturbo dello spettro autistico: il ruolo dei mitocondri e del microbioma enterico.
84. M.F. Siddiqui, C. Elwell, M.H Johnson. **Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorders** *Autism Open Access.* 2016.
- Disfunzione mitocondriale nei disturbi dello spettro autistico.
85. R.E Frye, N. Rincon, P.J McCarty, D. Brister, A.C Scheck, D.A Rossignol. **Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis.** *Meta-Analysis Neurobiol Dis.* 2024.
- Biomarcatori della disfunzione mitocondriale nel disturbo dello spettro autistico: una revisione sistematica e una meta-analisi.
86. Juffermans NP, Vervloet MG, Daemen-Gubbels CRG, Binnekade JM, de Jong M, Groeneveld ABJ. **A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock.** *Nitric Oxide.* 2010.
- Studio di determinazione della dose di blu di metilene per inibire le azioni dell'ossido nitrico nell'emodinamica dello shock settico umano.
87. B Mayer, F Brunner, K Schmidt. **Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue.** *Biochem Pharmacol.* 1993.
- Inibizione della sintesi di ossido nitrico da parte del blu di metilene.
88. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. **Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose.** *Ann Emerg Med.* 2011.
- Blu di metilene nel trattamento dello shock refrattario da sovradosaggio di amlodipina.
89. Eroğlu L, Çağlayan B. **Anxiolytic and antidepressant properties of methylene blue in animal models.** *Pharmacol Res.* 1997.
- Proprietà ansiolitiche e antidepressive del blu di metilene nei modelli animali.
90. Kudlow P, Cha DS, Carvalho AF, McIntyre RS. **Nitric oxide and major depressive disorder: pathophysiology and treatment implications.** *Curr Mol Med.* 2016.
- Ossido nitrico e disturbo depressivo maggiore: fisiopatologia e implicazioni terapeutiche.
91. Z D Luo, D Cizkova. **The role of nitric oxide in nociception.** *Review Curr Rev Pain.* 2000.
- Il ruolo dell'ossido nitrico nella nocicezione.
92. N Cohen, D Robinson, J Ben-Ezzer, Y Hemo, A Hasharoni, Y Wolmann, I Otremski, Z Nevo. **Reduced NO accumulation in arthrotic cartilage by exposure to methylene blue.** *Acta Orthop Scand.* 2000.
- Riduzione dell'accumulo di NO nella cartilagine artrotica mediante esposizione al blu di metilene.
93. M.Caydere, G. Akgul, E. Yenidogan, S. Hüctümenoglu, M. Rajesh, S. Dinc. **Methylene Blue inhibits the inflammatory process of the acetic acid-induced colitis in the rat colonic mucosa.** *Int Surg.* 2015.
- Il blu di metilene inibisce il processo infiammatorio della colite indotta dall'acido acetico nella mucosa del colon del ratto.
94. Nedvídková J, Pacák K, Haluzík M, Nedvídek J, Schreiber V. **The role of dopamine in methylene blue-mediated inhibition of estradiol benzoate-induced anterior pituitary hyperplasia in rats.** *Neurosci Lett.* 2001.
- Il ruolo della dopamina nell'inibizione mediata dal blu di metilene dell'iperplasia pituitaria anteriore indotta dal benzoato di estradiolo nei ratti.
95. Hirsch JJ, Banks WL, Sullivan JS, Horsley JS. **Effect of methylene blue on estrogen-receptor activity.** *Radiology.* 1989;171(1):
- Effetto del blu di metilene sull'attività del recettore degli estrogeni.
96. Gillman PK. **Methylene blue is a potent monoamine oxidase inhibitor.** *Can J Anaesth.* 2008.
- Il blu di metilene è un potente inibitore della monoammina ossidasi.
97. Joca SRL, Guimarães FS. **Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects.** *Psychopharmacology.* 2006.
- L'inibizione della sintasi neuronale dell'ossido nitrico nell'ippocampo del ratto induce effetti simili agli antidepressivi.
98. Kudlow P, Cha DS, Carvalho AF, McIntyre RS. **Nitric oxide and major depressive disorder: pathophysiology and treatment implications.** *Curr Mol Med.* 2016.
- Ossido nitrico e disturbo depressivo maggiore: fisiopatologia e implicazioni terapeutiche.
99. Gao S-F, Lu Y-R, Shi L-G, et al. **Nitric oxide synthase and nitric oxide alterations in chronically stressed rats: a model for nitric oxide in major depressive disorder.** *Psychoneuroendocrinology.* 2014.
- Sintasi dell'ossido nitrico e alterazioni dell'ossido nitrico in ratti sottoposti a stress cronico: un modello per l'ossido nitrico nel disturbo depressivo maggiore.
100. Akpinar A, Yaman GB, Demirdas A, Onal S. **Possible role of adrenomedullin and nitric oxide in major depression.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013.
- Possibile ruolo dell'adrenomedullina e dell'ossido nitrico nella depressione maggiore.
101. Joca SRL, Guimarães FS. **Inhibition of neuronal nitric oxide synthase in the rat hippocampus induces antidepressant-like effects.** *Psychopharmacology (Berl).* 2006.
- L'inibizione della sintasi neuronale dell'ossido nitrico nell'ippocampo del ratto induce effetti simili agli antidepressivi.
102. B.H Harvey, I. Duvenhage, F. Viljoen, N. Scheepers, S.F Malan, G. Wegener, C.B Brink, J.P Petzer. **Role of monoamine oxidase, nitric oxide synthase and regional brain monoamines in the antidepressant-like effects of methylene blue and selected structural analogues.** *Biochem Pharmacol.* 2010.
- Ruolo della monoammina ossidasi, della sintasi dell'ossido nitrico e delle monoammine regionali cerebrali negli effetti antidepressivi del blu di metilene e di analoghi strutturali selezionati.

103. Naylor GJ, Smith AH, Connelly P. **A controlled trial of methylene blue in severe depressive illness.** *Biol Psychiatry*. 1987.
- Uno studio controllato del blu di metilene nella malattia depressiva grave.
104. Rand S, Eid, Aarthi R, Gobinath, Liisa A.M. Galea. Review article **Sex differences in depression: Insights from clinical and preclinical studies** *Progress in Neurobiology*, 2019.
- Differenze di sesso nella depressione: approfondimenti da studi clinici e preclinici.
105. Paul R. Albert. **Why is depression more prevalent in women?** *J Psychiatry Neurosci*, 2015.
- Perché la depressione è più diffusa nelle donne?
106. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. **Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms.** *Psychol Bull.* 2017.
- Differenze di genere nella depressione in campioni nazionali rappresentativi: meta-analisi di diagnosi e sintomi.
107. Marcela Kanova, Pavel Kohout. **Serotonin—Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically.** *Int J Mol Sci*. 2021.
- Serotonina: la sua sintesi e il suo ruolo nei malati sani e critici.
108. Hiroi R, McDevitt RA, Neumaier JF. **Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field.** *Biol Psychiatry*. 2006.
- L'estrogeno aumenta selettivamente l'espressione mRNA della triptofano idrossilasi-2 in distinte sottoregioni del nucleo del rafe del mesencefalo del ratto: associazione tra espressione genica e comportamento ansioso in campo aperto.
109. A.C.Qureshi, A. Bahri, L.A. Breen, S.C Barnes, J.K Powrie, S.M. Thomas, P. V Carroll. **The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol.** Comparative Study *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007.
- L'influenza della via di somministrazione degli estrogeni sui livelli sierici di globulina legante il cortisolo e di cortisolo totale.
110. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA, et al. **The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol.** *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007.
- Influenza della via di somministrazione degli estrogeni sui livelli sierici della globulina legante il cortisolo e del cortisolo totale.
111. Baha M. Arafah. **Increased Need for Thyroxine in Women with Hypothyroidism during Estrogen Therapy.**, *N Engl J Med* 2001.
- Aumento del fabbisogno di tiroxina nelle donne con ipotiroidismo durante la terapia estrogenica.
112. A. Santin, T. Weber Furlanetto. **Role of Estrogen in Thyroid Function and Growth Regulation.** *J Thyroid Res*. 2011.
- Ruolo degli estrogeni nella funzione tiroidea e nella regolazione della crescita.
113. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. **Estrogen Promotes Growth of Human Thyroid Tumor Cells by Different Molecular Mechanisms.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001.
- Gli estrogeni promuovono la crescita delle cellule tumorali tiroidee umane attraverso diversi meccanismi molecolari.
114. Chen GG, Vlantis AC, Zeng Q, Van Hasselt CA. Review. **Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer.** *Curr Cancer Drug Targets*. 2008.
- Regolazione della crescita cellulare mediante segnalazione degli estrogeni e potenziali bersagli nel cancro della tiroide.
115. Rahbari R., Zhang L., Kebebew E. **Thyroid cancer gender disparity.** *Future Oncology* (London, England), 2010.
- Disparità di genere nel cancro alla tiroide.
116. Nevzati E, Shafighi M, Bakhtian KD, Treiber H, Fandino J, Fathi AR. **Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells.** *Acta Neurochir Suppl*. 2015.
- L'estrogeno induce la produzione di ossido nitrico attraverso l'attivazione della sintasi dell'ossido nitrico nelle cellule endoteliali.
117. Ashish Dhir, S.K. Kulkarni. Review: **Nitric oxide and major depression.** *Nitric Oxide*, 2011.
- Ossido nitrico e depressione maggiore.
118. Kudlow P, Cha DS, Carvalho AF, McIntyre RS. **Nitric oxide and major depressive disorder: pathophysiology and treatment implications.** *Curr Mol Med*. 2016.
- Ossido nitrico e disturbo depressivo maggiore: fisiopatologia e implicazioni terapeutiche.
119. Bradley K W Ng, A.J D Cameron, R. Liang, H. Rahman. **Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review.** *Can. J. Anesth*. 2008.
- Sindrome serotoninergica a seguito di infusione di blu di metilene durante paratiroidectomia: un caso clinico e revisione della letteratura.
120. Bradley K W Ng, Andrew J D Cameron. **The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review.** *Psychosomatics* 2010.
- Il ruolo del blu di metilene nella sindrome serotoninergica: una revisione sistematica.
121. Kapadia K., Cheung F., Lee W., Thalappillil R., Florence F. B., Kim J. **Methylene blue causing serotonin syndrome following cystocele repair.** *Urol. Case Rep*. 2016.
- Blu di metilene che causa la sindrome serotoninergica dopo la riparazione del cistocele.
122. Wolvetang T., Janse R., Ter Horst M. **Serotonin syndrome after methylene blue administration during cardiac surgery: a case report and review.** *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2016.
- Sindrome serotoninergica dopo somministrazione di blu di metilene durante un intervento chirurgico cardiaco: rapporto di un caso e revisione.
123. Peter C., Hongwan D., Küpfer A., Lauterburg B. H. **Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue.** *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000.
- Farmacocinetica e distribuzione negli organi del blu di metilene somministrato per via endovenosa e orale.
124. Top W. M., Gillman P. K., De Langen C. J., Kooy A. **Fatal methylene blue associated serotonin toxicity.** *Neth. J. Med*. 2014.
- Intossicazione fatale da serotonina associata al blu di metilene.
125. Robert H Howland. **Methylene Blue: The Long and Winding Road from Stain to Brain: Part 1.** *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2016.
- Blu di metilene: la lunga e tortuosa strada dalla macchia al cervello: Parte 1.
126. Courtney, **On the Sedative Action of Methylene Blue on Various Forms of Psychoses.** Published September 1, 1899
UEBER DIE SEDATIVE WIRKUNG DES METHYLENBLAU BEI VERSCHIEDENEN FORMEN VON PSYCHOSEN.
- Sull'azione sedativa del blu di metilene su varie forme di psicosi.
127. William J. Alleysaht M. D. **The use of methylene blue in the treatment of catatonic dementia praecox patients.** *Psychiatric Quarterly*, 1938.
- L'uso del blu di metilene nel trattamento dei pazienti con demenza precoce catatonica.
128. Alda M. **Methylene blue in the treatment of neuropsychiatric disorders.** *CNS Drugs*. 2019.
- Il blu di metilene nel trattamento dei disturbi neuropsichiatrici.
129. Naylor GJ, Smith AH, Connelly P. **A controlled trial of methylene blue in severe depressive illness.** *Biol Psychiatry*. 1987.
- Uno studio controllato sul blu di metilene nella malattia depressiva grave.
130. M Wainwright, K B Crossley. Review. **Methylene Blue—a therapeutic dye for all seasons?** *J Chemother*. 2002.
- Blu di metilene: una tintura terapeutica adatta a tutte le stagioni?
131. Robert H Howland. **Methylene Blue: The Long and Winding Road from Stain to Brain: Part 1.** *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2016.
- Blu di metilene: la lunga e tortuosa strada dalla macchia al cervello: Parte 1.
132. S L Narsapur, G J Naylor. **Methylene blue. A possible treatment for manic depressive psychosis,** *Journal of Affective Disorders* 1983.
- Blu di metilene. Un possibile trattamento per la psicosi maniaco-depressiva.
133. Alda M, McKinnon M, Blagdon R, et al. **Methylene blue treatment for residual symptoms of bipolar disorder: randomised crossover study.** *Br J Psychiatry*. 2017.

- Trattamento con blu di metilene per i sintomi residui del disturbo bipolare: studio crossover randomizzato.
- 134.** S I Deutsch, R B Rosse, B L Schwartz, M Fay-McCarthy, P B Rosenberg, K Fearing. **Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia.** *Clinical Trial Clin Neuropharmacol.* 1997.
- Terapia adiuvante con blu di metilene per la schizofrenia.
- 135.** L.A. Zoellner, M. Telch, E.B. Foa, F.J. Farach, C.P. McLean, R. Gallop, E.J. Bluett, A. Cobb, F. Gonzalez-Lima. **Enhancing extinction learning in posttraumatic stress disorder with brief daily imaginal exposure and methylene blue: a randomized controlled trial.** *J. Clin. Psychiatry.* 2017.
- Migliorare l'apprendimento dell'estinzione nel disturbo da stress post-traumatico con una breve esposizione immaginale giornaliera e blu di metilene: uno studio randomizzato controllato.
- 136.** M. Alda, M. McKinnon, R. Blagdon, J. Garnham, S. MacLellan, C. O'Donovan, T. Hajek, C. Nair, S. Dursun, G. MacQueen. **Methylene blue treatment for residual symptoms of bipolar disorder: randomised crossover study.** *J. Psychiatry.* 2017.
- Trattamento con blu di metilene per i sintomi residui del disturbo bipolare: studio crossover randomizzato.
- 137.** Sonntag K-C, Ryu W-I, Amirault KM, et al. **Late-onset Alzheimer's disease is associated with inherent changes in bioenergetics profiles.** *Scientific Reports.* 2017.
- La malattia di Alzheimer ad esordio tardivo è associata a cambiamenti intrinseci nei profili bioenergetici.
- 138.** A. Grimm, A. Eckert; **Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view.** *Review J Neurochem.* 2017.
- Invecchiamento cerebrale e neurodegenerazione: da un punto di vista mitocondriale.
- 139.** M.C. Bila D'Alessandro, S. Kanaan, M. Geller, D. Praticò, J.P. Lima Daher. **Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease** *Ageing Research Reviews.* 2025.
- Disfunzione mitocondriale nella malattia di Alzheimer.
- 140.** A. Maruszak, C. Zekanowski **Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease** *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011.
- Disfunzione mitocondriale e malattia di Alzheimer.
- 141.** R. Swerdlow **Mitochondria and cell bioenergetics: increasingly recognized components and a possible etiologic cause of Alzheimer's disease.** *Antioxid. Redox Signal.*, 2012.
- Mitocondri e bioenergetica cellulare: componenti sempre più riconosciuti e possibile causa eziologica della malattia di Alzheimer.
- 142.** A. Reiss, S. Gulkarov, B. Jacob, A. Srivastava, A. Pinkhasov, I. Gomolin, M. Stecker, T. Wisniewski, J. De Leon **Mitochondria in Alzheimer's disease pathogenesis** *Life.* 2024.
- I mitocondri nella patogenesi della malattia di Alzheimer.
- 143.** H Atamna, A Nguyen, C Schultz, K Boyle, J Newberry, H Kato, B N. Ames. **Methylene blue delays cellular senescence and enhances key mitochondrial biochemical pathways,** *The FASEB Journal, Research Communication.* 2007.
- Il blu di metilene ritarda la senescenza cellulare e migliora i principali percorsi biochimici mitocondriali.
- ***August 18, 2008, Children's Hospital & Research Center at Oakland: **Potential Alzheimer's, Parkinson's Cure Found In Century-old Drug**
- Farmaco centenario trova una possibile cura per Alzheimer e Parkinson. <https://www.sciencedaily.com/releases/2008/08/080818101335.htm>
- 144.** New study by TauRx **Shows a minimum dose of hydromethylthionine could slow cognitive decline and brain atrophy in mild-to-moderate Alzheimer's disease.** *PRNewswire.* 2019.
- In che modo una dose minima di idrometilitionina potrebbe rallentare il declino cognitivo e l'atrofia cerebrale nella malattia di Alzheimer da lieve a moderata.
- 145.** Hashmi, M. U., Ahmed, R., Mahmoud, S., et al. **Exploring Methylene Blue and Its Derivatives in Alzheimer's Treatment: A Comprehensive Review of Randomized Control Trials.** *Cureus* 2023.
- Esplorazione del blu di metilene e dei suoi derivati nel trattamento dell'Alzheimer: una revisione completa degli studi clinici randomizzati.
- 146.** Wrubel KM, Riha PD, Maldonado MA, McCollum D, Gonzalez-Lima F. **The brain metabolic enhancer methylene blue improves discrimination learning in rats.** *Pharmacol Biochem Behav.* 2007.
- Il blu di metilene, un potenziatore metabolico del cervello, migliora l'apprendimento discriminativo nei ratti.
- 147.** Yang L, Youngblood H, Wu C, Zhang Q. **Mitochondria as a target for neuroprotection: role of methylene blue and photobiomodulation.** *Translational Neurodegeneration.* 2020, *J Biol Chem* 2011.
- I mitocondri come bersaglio per la neuroprotezione: ruolo del blu di metilene e della fotobiomodulazione.
- 148.** Yi Wen, W. Li, Ethan C Poteet, L. Xie, C. Tan, Liang-Jun Yan, X. Ju, R. Liu, H. Qian, M. A Marvin, M.S Goldberg, H. She, Zixu Mao, J. W Simpkins, Shao-Hua Yang. **Alternative mitochondrial electron transfer as a novel strategy for neuroprotection.** *J Biol Chem.* 2011.
- Trasferimento elettronico mitocondriale alternativo come nuova strategia per la neuroprotezione.
- 149.** Atamna H, Kumar R. **Protective role of methylene blue in Alzheimer's disease via mitochondria and cytochrome c oxidase.** *J Alzheimer Dis* 2010.
- Ruolo protettivo del blu di metilene nella malattia di Alzheimer attraverso i mitocondri e la citocromo c ossidasi.
- 150.** V Paban, C Manrique, M Filali, S Maunoir-Regimbal, F Fauvelle, B Alescio-Lautier. **Therapeutic and preventive effects of methylene blue on Alzheimer's disease pathology in a transgenic mouse model.** *Neuropharmacology.* 2014.
- Effetti terapeutici e preventivi del blu di metilene sulla patologia del morbo di Alzheimer in un modello murino transgenico.
- 151.** T. Mori, N. Koyama, T. Segawa, M. Maeda, N. Maruyama, N. Kinoshita, H. Hou, J. Tan, T. Town. **Methylene blue modulates β -secretase, reverses cerebral amyloidosis, and improves cognition in transgenic mice.** *J Biol Chem.* 2014.
- Il blu di metilene modula la β -secretasi, inverte l'amiloidosi cerebrale e migliora la cognizione nei topi transgenici.
- 152.** B Mayer, F Brunner, K Schmidt, Wrubel KM, Riha PD, Maldonado MA, McCollum D, Gonzalez-Lima F. **The brain metabolic enhancer methylene blue improves discrimination learning in rats.** *Pharmacol Biochem Behav.* 2007.
- Il potenziatore metabolico cerebrale blu di metilene migliora l'apprendimento della discriminazione nei ratti.
- 153.** P. Rodriguez, W. Zhou, D.W. Barrett, W. Altmeyer, J.E. Gutierrez, J. Li, J.L. Lancaster, F. Gonzalez-Lima, T.Q. Duong. **Multimodal randomized functional MR imaging of the effects of methylene blue in the human brain.** *Randomized Controlled Trial. Radiology.* 2016.
- Immagini di risonanza magnetica funzionale randomizzata multimodale degli effetti del blu di metilene sul cervello umano.
- 154.** Lei Li, Li Qin, Hai-Long Lu, Ping-Jing Li, Yuan-Jian Song, Rong-Li Yang. **Methylene blue improves streptozotocin-induced memory deficit by restoring mitochondrial function in rats** *Brain Res.* 2017.
- Il blu di metilene migliora il deficit di memoria indotto dalla streptozotocina ripristinando la funzione mitocondriale nei ratti.
- 155.** J. C Rojas, A. K Bruchey, F Gonzalez-Lima **Neurometabolic mechanisms for memory enhancement and neuroprotection of methylene blue.** *Review Prog Neurobiol.* 2012.
- Meccanismi neurometabolici per il miglioramento della memoria e la neuroprotezione del blu di metilene.
- 156.** Murat Oz, Dietrich E. Lorke, George A. Petroianu **Methylene blue and Alzheimer's disease.** *Biochemical Pharmacology.* 2009.
- Blu di metilene e morbo di Alzheimer.
- 157.** Lei Li, Li Qin, Hai-Long Lu, Ping-Jing Li, Yuan-Jian Song, Rong-Li Yang. **Methylene blue improves streptozotocin-induced memory deficit by restoring mitochondrial function in rats.** *Brain Res.* 2017.
- Il blu di metilene migliora il deficit di memoria indotto dalla streptozotocina ripristinando la funzione mitocondriale nei ratti.
- 158.** B Mayer, F Brunner, K Schmidt, Wrubel KM, Riha PD, Maldonado MA, McCollum D, Gonzalez-Lima F. **The brain metabolic enhancer methylene blue improves discrimination learning in rats.** *Pharmacol Biochem Behav.* 2007.
- Il potenziatore metabolico cerebrale blu di metilene migliora l'apprendimento della discriminazione nei ratti.

159. O-M. Aburel, L. Brăescu, D. G. Buriman, A. P. Merce, A. M. Bină, C. Borza, C. Momoș, A. Sturza, D. M. Muntean. **Methylene blue reduces monoamine oxidase expression and oxidative stress in human cardiovascular adipose tissue.** *Mol Cell Biochem.* 2025.
- Il blu di metilene riduce l'espressione delle monoamminossidasi e lo stress ossidativo nel tessuto adiposo cardiovascolare umano.
160. McCann SM, Mastronardi C, de Laurentiis A, Rettori V. **The nitric oxide theory of aging revisited.** *Ann N Y Acad Sci.* 2005.
- La teoria dell'ossido nitrico sull'invecchiamento rivisitata.
161. Duicu OM, Privistirescu A, Wolf A, et al. **Methylene blue improves mitochondrial respiration and decreases oxidative stress in a substrate-dependent manner in diabetic rat hearts.** *Can J Physiol Pharmacol.* 2017.
- Il blu di metilene migliora la respirazione mitocondriale e riduce lo stress ossidativo in modo dipendente dal substrato nei cuori di ratti diabetici.
162. Glenn CL, Wang WY, Morris BJ. **Different frequencies of inducible nitric oxide synthase genotypes in older hypertensives.** *Hypertension.* 1999.
- Diverse frequenze dei genotipi dell'ossido nitrico sintasi inducibile negli ipertesi anziani.
163. A. Ramirez-Saiz, G. Palma-Aguilar. **The safety of methylene blue in the prevention of vasoplegic syndrome in cardiac surgery: a meta-analysis.** *Journal of Nursing Informatics and AI in Global Practice and Research*, 2024, Regional Government of Valencia Nursing Council (Spain).
- La sicurezza del blu di metilene nella prevenzione della sindrome vasoplegica in cardiocirurgia: una meta-analisi.
164. M. Z L Zhu, J. Scullion, A. Stroebe, Cheng He. **Does methylene blue improve outcomes in patients with post-cardiac surgery vasoplegic syndrome? Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery**, 2025.
- Il blu di metilene migliora gli esiti nei pazienti con sindrome vasoplegica post-cardiologica?
165. M. Akhondi, A. Sabzevari, S. Imannezhad, A. Rahdari. **Efficacy of methylene blue for on vasoplegic syndrome.** *Reviews in Clinical Medicine*, April 2016.
Efficacia del blu di metilene sulla sindrome vasoplegica.
166. A. Pruna, A. Bonaccorso, A. Belletti, S. Turi, A.L. Di Prima, F. D'amico, A. Zangrillo, Y. Kotani, G. Landoni. Review Article **Methylene Blue Reduces Mortality in Critically Ill and Perioperative Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials.** *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* Volume 38, Issue 1, January 2024.
- Il blu di metilene riduce la mortalità nei pazienti critici e perioperatori: una meta-analisi di studi randomizzati;
167. Cong-Cong Zhao, Yu-Jia Zhai, Zhen-Jie Hu, Yan Huo, Zhi-Qiang Li, Gui-Jun Zhu. **Efficacy and safety of methylene blue in patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis.** *Front Med* (Lausanne). 2022.
- Efficacia e sicurezza del blu di metilene nei pazienti con shock vasodilatatore: una revisione sistematica e una meta-analisi.
168. F. Perdhana, N. A. Klopang, A. P. Witarto, D. Nugraha, N. Yogiswara, K. Luke, Y. P. Klopang, N.M. Rehata. **Methylene blue for vasoplegic syndrome in cardiopulmonary bypass surgery: A systematic review and meta-analysis.** *Meta-Analysis Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2021.
- Blu di metilene per la sindrome vasoplegica nella chirurgia di bypass cardiopolmonare: una revisione sistematica e una meta-analisi
169. S. L. McCartney, L. Duce, K. Ghadimi. Review **Intraoperative vasoplegia: methylene blue to the rescue!** *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018.
- Vasoplegia intraoperatoria: blu di metilene in soccorso!
170. A.M. Habib, A.G. Elsherbeny, R.A. Almezahia. **Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome Postcardiac Surgery.** *Indian J Crit Care Med.* 2018.
- Blu di metilene per la sindrome vasoplegica postcardiologica.
171. Wiklund L, Basu S, Miculescu A, Wiklund P, Ronquist G, Sharma HS. **Neuro- and cardioprotective effects of blockade of nitric oxide action by administration of methylene blue.** *Ann N Y Acad Sci.* 2007.
- Effetti neuro- e cardioprotettivi del blocco dell'azione dell'ossido nitrico mediante somministrazione di blu di metilene.
172. Sharma HS, Miculescu A, Wiklund L. **Cardiac arrest-induced regional blood-brain barrier breakdown, edema formation and brain pathology: a light and electron microscopic study on a new model for neurodegeneration and neuroprotection in porcine brain.** *J Neural Transm* (Vienna) 2011.
- Rottura della barriera emato-encefalica regionale indotta da arresto cardiaco, formazione di edema e patologia cerebrale: uno studio al microscopio ottico ed elettronico su un nuovo modello per la neurodegenerazione e la neuroprotezione nel cervello suino.
173. Q. Shen, F. Du, S. Huang, P. Rodriguez, L.T. Watts, T.Q. Duong. **Neuroprotective efficacy of methylene blue in ischemic stroke: an MRI study.** *PLoS One.* 2013.
- Efficacia neuroprotettiva del blu di metilene nell'ictus ischemico: uno studio di risonanza magnetica.
174. P. Rodriguez, Z. Jiang, S. Huang, Q. Shen, T.Q. Duong. **Methylene blue treatment delays progression of perfusion-diffusion mismatch to infarct in permanent ischemic stroke.** *Brain Res.* 2014.
- Il trattamento con blu di metilene ritarda la progressione del disadattamento perfusione-diffusione all'infarto nell'ictus ischemico permanente.
175. Jiang, L.T. Watts, S. Huang, Q. Shen, P. Rodriguez, C. Chen, C. Zhou, T.Q. Duong. **The Effects of Methylene Blue on Autophagy and Apoptosis in MRI-Defined Normal Tissue, Ischemic Penumbra and Ischemic Core.** *Z. PLoS One.* 2015 Jun 29.
- Gli effetti del blu di metilene sull'autofagia e l'apoptosi nel tessuto normale definito dalla risonanza magnetica, nella penombra ischemica e nel nucleo ischemico.
176. Q. Tucker D, Dong Y, Zhao N, Zhang Q. **Neuroprotective and Functional Improvement Effects of Methylene Blue in Global Cerebral Ischemia.** *Mol Neurobiol.* 2016.
- Effetti neuroprotettivi e di miglioramento funzionale del blu di metilene nell'ischemia cerebrale globale.
177. Ahmed ME, Tucker D, Dong Y, Lu Y, Zhao N, Wang R, Zhang Q. **Methylene Blue promotes cortical neurogenesis and ameliorates behavioral deficit after photothrombotic stroke in rats.** *Neuroscience.* 2016.
- Il blu di metilene promuove la neurogenesi corticale e migliora il deficit comportamentale dopo ictus fototrombotico nei ratti.
178. Xie L, Li W, Winters A, Yuan F, Jin K, Yang S. **Methylene blue induces macroautophagy through 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway to protect neurons from serum deprivation.** *Frontiers in cellular neuroscience.* 2013.
- Il blu di metilene induce la macroautofagia attraverso la via della proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato 5' per proteggere i neuroni dalla privazione sierica.
179. Fang Q, Yan X, Li S, Sun Y, Xu L, Shi Z, Wu M, Lu Y, Dong L, Liu R, Yuan F, Yang SH. **Methylene Blue Ameliorates Ischemia/Reperfusion-Induced Cerebral Edema: An MRI and Transmission Electron Microscope Study.** *Acta neurochirurgica Supplement.* 2016.
- Il blu di metilene migliora l'edema cerebrale indotto da ischemia/riperfusione: studio con risonanza magnetica e microscopio elettronico a trasmissione.
180. Zhao Jiang, Timothy Q Duong. **Methylene blue treatment in experimental ischemic stroke: A mini-review.** *Brain Circ.* 2016.
Trattamento con blu di metilene nell'ictus ischemico sperimentale: una mini-revisione.
181. Yu Lai, Jie Han, D. Qiu, Xinyan Liu, K Sun, Y. Fan, C Wang, S Zhang. **The protective effects of methylene blue on astrocytic swelling after cerebral ischemia-reperfusion injuries are mediated by Aquaporin-4 and metabotropic glutamate receptor 5 activation.** *Heliyon*, 2024
Gli effetti protettivi del blu di metilene sul gonfiore astrocitotico dopo lesioni da ischemia-reperfusion cerebrale sono mediati dall'attivazione dell'Aquaporina-4 e del recettore metabotropico del glutammato.
182. S.Tchen, J.B Sullivan. Review. **Clinical utility of midodrine and methylene blue as catecholamine-sparing agents in intensive care unit patients with shock.** *J Crit Care* 2020.
- Utilità clinica della midodrina e del blu di metilene come agenti risparmiatori di catecolamine nei pazienti in terapia intensiva con shock.
183. S. Heemskerk, F.M.P van Haren, N.A Foudraïne, W.H M Peters, J. G van der Hoeven, F.G M Russel, R. Masereeuw, P. Pickkers. **Short-term beneficial effects of methylene blue on kidney damage in septic shock patients.** *Intensive Care Med.* 2007.

- Effetti benefici a breve termine del blu di metilene sul danno renale nei pazienti con shock settico.

184. Von ehrlich, paul & leppmann. **Ueber schmerzstillende wirkung des methylenblaus.** *antq. F. -d. Söhn – medicusbooks*. Pp. 493-494, 1890. |

- Sull'effetto analgesico del blu di metilene.

185. Sim H-L, Tan K-Y. **Randomized single-blind clinical trial of intradermal methylene blue on pain reduction after open diathermy haemorrhoidectomy.** *Colorectal Dis.* 2014.

- Studio clinico randomizzato in singolo cieco sul blu di metilene intradermico sulla riduzione del dolore dopo emorroidectomia con diatermia aperta.

186. Roldan CJ, Chung M, Feng L, Bruera E. **Methylene blue for the treatment of intractable pain from oral mucositis related to cancer treatment: an uncontrolled cohort.** *J Natl Compr Canc Netw.* Published online January, 2021.

- Blu di metilene per il trattamento del dolore intrattabile da mucosite orale correlata al trattamento del cancro: una coorte non controllata.

187. Li X, Tang C, Wang J, et al. **Methylene blue relieves the development of osteoarthritis by upregulating lncRNA MEG3.** *Exp Ther Med.* 2018.

- Il blu di metilene allevia lo sviluppo dell'osteoartrite regolando lncRNA MEG3 (questo articolo è stato ritirato per violazione sui diritti d'autore di alcune immagini).

188. Cohen N, Robinson D, B. Ezzer J, et al. **Reduced NO accumulation in arthrotic cartilage by exposure to methylene blue.** *Acta Orthop Scand.* 2000.

- Ridotto accumulo di NO nella cartilagine artrotica a causa dell'esposizione al blu di metilene.

189. A Koch, K Zacharowski, O Boehm, M Stevens, P Lipfert, H-J von Giesen, A Wolf, R Freynhagen. **Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients.** *Inflamm Res.* 2007.

- L'ossido nitrico e le citochine pro-infiammatorie sono correlate all'intensità del dolore nei pazienti con dolore cronico.

190. N Cohen, D Robinson, J Ben-Ezzer, Y Hemo, A Hasharoni, Y Wolmann, I Otremski, Z Nevo. Review **Reduced NO accumulation in arthrotic cartilage by exposure to methylene blue.** *Curr Rev Pain.* 2000.

- Riduzione dell'accumulo di NO nella cartilagine artrotica mediante esposizione al blu di metilene.

191. Pradhan AA, Bertels Z, Akerman S. **Targeted nitric oxide synthase inhibitors for migraine.** *Neurotherapeutics.* 2018.

- Inibitori mirati dell'ossido nitrico sintasi per l'emicrania.

192. Peng B, Pang X, Wu Y, Zhao C, Song X. **A randomized placebo-controlled trial of intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain.** *Pain.* 2010.

- Studio randomizzato controllato con placebo sull'iniezione intradiscale di blu di metilene per il trattamento del dolore lombare discogenico cronico.

193. AA, Svahn M, Gordh TE. **Evaluation of the protein biomarkers and the analgesic response to systemic methylene blue in patients with refractory neuropathic pain: a double-blind, controlled study.** *J Pain Res.* 2015.

- Valutazione dei biomarcatori proteici e della risposta analgesica al blu di metilene sistemico in pazienti con dolore neuropatico refrattario: studio controllato in doppio cieco.

194. Jia-wei Li, Rong-liang Wang, Jia Xu, Kuo-yang Sun, Hui-ming Jiang, Zi-ying Sun, Zhong-yang Lv, Xing-quan Xu, Rui Wu, Hu Guo, Qing Jiang & Dong-quan Shi. **Methylene blue prevents osteoarthritis progression and relieves pain in rats via upregulation of Nrf2/PRDX1.** *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022.

- Il blu di metilene previene la progressione dell'osteoartrite e allevia il dolore nei ratti attraverso l'upregolazione di Nrf2/PRDX1.

195. X. Yu, J. Zhang, M. Wang, Yu Yang, Wei Zhang, Dan Su, L. Liao, Hao Yang, H. Fang, X. Wang. **Clinical Effects and Safety of the Use of Methylene Blue for the Treatment of Lumbar Facet Joint Syndrome.** *Randomized Controlled Trial Pain Physician.* 2022.

- Effetti clinici e sicurezza dell'uso del blu di metilene per il trattamento della sindrome delle faccette articolari lombari.

196. M.R.Farrokhii, M. Lotfi, M.S. Masoudi, M. Gholami. **Randomized Controlled Trial J.Effects of methylene blue on postoperative low-back pain and functional outcomes after lumbar open discectomy: a triple-blind, randomized placebo-controlled trial.** *J Neurosurg Spine.* 2016

- Effetti del blu di metilene sulla lombalgia postoperatoria e sugli esiti funzionali dopo discectomia lombare aperta: uno studio in triplo cieco, randomizzato controllato con placebo.

197. S B Abramson I, M Attur, A R Amin, R Clancy. Review **Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis.** *Curr Rheumatol Rep.* 2001.

- Ossido nitrico e mediatori infiammatori nella perpetuazione dell'osteoartrite.

198. C.J Roldan, M. Chung, L. Feng, E. Bruera. **Methylene Blue for the Treatment of Intractable Pain From Oral Mucositis Related to Cancer Treatment: An Uncontrolled Cohort.** *J Natl Compr Canc Netw.* 2021.

- Blu di metilene per il trattamento del dolore intrattabile da mucosite orale correlato al trattamento del cancro: una coorte non controllata.

199. C.J Roldan, K. Nouri, T. Chai, B. Huh. **Methylene Blue for the Treatment of Intractable Pain Associated with Oral Mucositis.** *Pain Pract.* 2017.

- Blu di metilene per il trattamento del dolore intrattabile associato alla mucosite orale.

200. Ji-Zheng Cui, Jin-Wei Zhang, Yun Zhang, Zheng-Liang Ma. **Randomized Controlled Trial. Efficacy of intracutaneous methylene blue injection for moderate to severe acute thoracic herpes zoster pain and prevention of postherpetic neuralgia in elderly patients.** *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016.

- Efficacia dell'iniezione intracutanea di blu di metilene per il dolore acuto da moderato a grave da herpes zoster toracico e prevenzione della nevralgia postherpetica nei pazienti anziani.

201. S. Won Lee, S. Wook Moon, J. Sung Park, H. Rim Suh, H. Chul Han. **Methylene blue induces an analgesic effect by significantly decreasing neural firing rates and improves pain behaviors in rats.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2021.

- Il blu di metilene induce un effetto analgesico diminuendo significativamente i tassi di attivazione neurale e migliora i comportamenti del dolore nei ratti.

202. Armstrong C. M., Croop R. S. **Simulation of Na channel inactivation by thiazine dyes.** *J Gen Physiol* 1982.

- Simulazione dell'inattivazione del canale del Na da parte di coloranti tiazinici.

203. J G Starkus, S T Heggeness, M D Rayner. **Kinetic analysis of sodium channel block by internal methylene blue in pronased crayfish giant axons.** *Biophys J.* 1984.

- Analisi cinetica del blocco dei canali del sodio mediante blu di metilene interno in assoni giganti di gambero di fiume.

204. Highet DM, West ES. **The effect of methylene blue in preventing alloxan diabetes and in lowering the blood sugar of alloxan-diabetic rats.** *J Biol Chem.* 1949.

- Effetto del blu di metilene nella prevenzione del diabete alloxano e nell'abbassamento della glicemia nei ratti affetti da diabete alloxano.

205. Hao J, Zhang H, Yu J, Chen X, Yang L. **Methylene blue attenuates diabetic retinopathy by inhibiting nlrp3 inflammasome activation in stz-induced diabetic rats.** *Ocul Immunol Inflamm.* 2019.

- Il blu di metilene attenua la retinopatia diabetica inibendo l'attivazione dell'inflammasoma nlrp3 nei ratti diabetici indotti da stz.

206. A I Privistirescu, A. Sima, O.M Duicu, R. Timar, M. G Roşca, A. Sturza, D.M Muntean. **Methylene blue alleviates endothelial dysfunction and reduces oxidative stress in aortas from diabetic rats.** *Can J Physiol Pharmacol.* 2018.

- Il blu di metilene allevia la disfunzione endoteliale e riduce lo stress ossidativo nelle aorte dei ratti diabetici.

207. O.M Duicu, A. Privistirescu, A. Wolf, A. Petruş, M.D Dănilă, C. D Raţiu, D. M Muntean, A. Sturza. **Methylene blue improves mitochondrial respiration and decreases oxidative stress in a substrate-dependent manner in diabetic rat hearts.** *Can J Physiol Pharmacol.* 2017.

- Il blu di metilene migliora la respirazione mitocondriale e diminuisce lo stress ossidativo in modo dipendente dal substrato nei cuori di ratti diabetici.

208. Yu Gao, Z. Jiang, Bin Xu, Ran Mo, S. Li, Y. Jiang, D. Zhao, W. Cao, B. Chen, M. Tian, Q. Tan. **Evaluation of topical methylene blue nanoemulsion for wound healing in diabetic mice.** *Pharm Biol.* 2023.
- Valutazione della nanoemulsione topica di blu di metilene per la guarigione delle ferite nei topi diabetici.
209. L Ratri, A.S. Dwi Nugrahani, G.I. Prabowo, J.H. Prajitno. **Methylene Blue: a Potential Novel Treatment in Diabetic Foot Ulcer.** *Jurnal Profesi Medika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan.* 2022.
- Blu di metilene: un potenziale nuovo trattamento per l'ulcera del piede diabetico.
210. M. Rey-Funes, I. M Larrayoz, J.C Fernández, D.S Contartese, F. Rolón, P. I F Inserra, R. Martínez-Murillo, J.J López-Costa, V. B Dorfman, A. Martínez, C. F Loidl. **Methylene blue prevents retinal damage in an experimental model of ischemic proliferative retinopathy.** *J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016.
- Il blu di metilene previene il danno retinico in un modello sperimentale di retinopatia proliferativa ischemica.
211. R. Nakamura, N.S Ciranna, J.C Fernández, R. Peláez, Á. Pérez-Sala, M. Bobadilla, J.J López-Costa, C. F Loidl, A. Martínez, M. Rey-Funes. **Methylene Blue Reduces Electrorretinogram Distortion and Ganglion Cell Death in a Rat Model of Glaucoma.** *Biomedicines.* 2024.
- Il blu di metilene riduce la distorsione dell'elettroretinogramma e la morte delle cellule gangliari in un modello di glaucoma di ratto
212. Rojas JC, John JM, Lee J, and Gonzalez-Lima F. **Methylene blue provides behavioral and metabolic neuroprotection against optic neuropathy.** *Neurotox Res* 2009.
- Il blu di metilene fornisce neuroprotezione comportamentale e metabolica contro la neuropatia ottica.
213. Zhang X, Rojas JC, Gonzalez-Lima F. **Methylene blue prevents neurodegeneration caused by rotenone in the retina.** *Neurotox Res,* 2006.
- Il blu di metilene previene la neurodegenerazione causata dal rotenone nella retina.
214. Zhi-Hang Lin, Si-Yuan Wang, Li-Li Chen, Jia-Yuan Zhuang, Qing-Feng Ke, Dan-Rui Xiao, Wen-Ping Lin. **Methylene Blue Mitigates Acute Neuroinflammation after Spinal Cord Injury through Inhibiting NLRP3 Inflammation Activation in Microglia.** *Front Cell Neurosci.* 2017.
- Il blu di metilene mitiga la neuroinfiammazione acuta dopo una lesione del midollo spinale inibendo l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 nella microglia.
215. P Schenk, C Madl, S Rezaie-Majd, S Lehr, C Müller. **Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome.** *Ann Intern Med.* 2000.
- Il blu di metilene migliora la sindrome epatopolmonare.
216. Lu, G., Nagbanshi, M., Goldau, N. N Goldau, M Mendes Jorge, P Meissner, A Jahn, F P Mockenhaupt, O Müller. **Review Efficacy and safety of methylene blue in the treatment of malaria: a systematic review.** *BMC Medicine* 2018.
- Efficacia e sicurezza del blu di metilene nel trattamento della malaria: una revisione sistematica.
217. Howard M. Hack, J. Parsonnet, G. Triadafilopoulos. **Testing negative for Helicobacter pylori after methylene blue spraying of gastric mucosa.** *Correspondence* 1994.
- Risultato negativo al test per l'*Helicobacter pylori* dopo l'applicazione di blu di metilene sulla mucosa gastrica.
218. D. Hamidi-Alamdari, S. Hafizi-Lotfabadi, A. Bagheri-Moghaddam, H. Safari, M. Mozdourian, Z. Javidarabshahi, A. Peivandi-Yazdi, A. Ali-Zeraati, A. Sedaghat, F. Poursadegh, F. Barazandeh-Ahmadabadi, M. Agheli-Rad, S.M. Tavousi, S. Vojouhi, S. Amini, M. Amini, S. Majid-Hosseini, A. Tavanaee-Sani, A. Ghiabi, S. Nabavi-Mahalli, N. Morovatdar, O. Rajabi, G. Koliakos **Methylene blue for treatment of hospitalized covid-19 patients: a randomized, controlled, open-label clinical trial, phase 2.** *Rev. Invest. Clin.,* 2021.
- Blu di metilene per il trattamento dei pazienti ospedalizzati affetti da Covid-19: studio clinico randomizzato, controllato, in aperto, di fase 2.
219. M. Gendrot, J. Andreani, I. Duflot, M. Boxberger, M. Le Bideau, J. Mosnier, P. Jardot, I. Fonta, C. Rolland, H. Bogreau, S. Hutter, B. La Scola, B. Pradines **Methylene blue inhibits replication of SARS-CoV-2 in vitro.** *Int. J. Antimicrob. Agents,* 2020.
- Il blu di metilene inibisce la replicazione del SARS-CoV-2 in vitro.
220. V. Cagno, C. Medaglia, A. Cerny, T. Cerny, A. Charles-A. Zwygart, E. C. & C. Tapparel. **Methylene Blue has a potent antiviral activity against SARS-CoV-2 and H1N1 influenza virus in the absence of UV-activation in vitro.** *nature scientific reports,* 2021.
- Il blu di metilene ha una potente attività antivirale contro il virus SARS-CoV-2 e l'influenza H1N1 in assenza di attivazione UV in vitro.
221. Gomes TF, Pedrosa MM, de Toledo ACL, et al. **Bactericide effect of methylene blue associated with low-level laser therapy in Escherichia coli bacteria isolated from pressure ulcers.** *Lasers Med Sci.* 2018.
- Effetto battericida del blu di metilene associato alla terapia laser a bassa intensità nei batteri *Escherichia coli* isolati da ulcere da pressione.
222. Gazel D, Tatman Otkun M, Akçali A. **In vitro activity of methylene blue and eosin methylene blue agar on colistin-resistant A. baumannii: an experimental study.** *J Med Microbiol.* 2019.
- Attività in vitro dell'agar blu di metilene ed eosina blu di metilene su *A. baumannii* resistente alla colistina: uno studio sperimentale.
223. Ansari MA, Fatima Z, Hameed S. **Antifungal action of methylene blue involves mitochondrial dysfunction and disruption of redox and membrane homeostasis in c. Albicans.** *Open Microbiol J.* 2016.
- L'azione antifungina del blu di metilene comporta la disfunzione mitocondriale e l'interruzione dell'omeostasi redox e della membrana in *C. Albicans*.
224. Zhong Li, Y. Lang, S. Sakamuru, S. Samrat, N. Trudeau, L. Kuo, N. Rugenstein, A. Tharappel, L. D'Brant, C.A Koetzner, S. Hu, J. Zhang, R. Huang, L.D Kramer, D. Butler, M. Xia, H. Li. **Methylene blue is a potent and broad-spectrum inhibitor against Zika virus in vitro and in vivo.** *Emerg Microbes Infect.* 2020.
- Il blu di metilene è un potente inibitore ad ampio spettro contro il virus Zika in vitro e in vivo.
225. Zhong Li, Yuekun Lang, Srilatha Sakamuru, Subodh Samrat, Nicole Trudeau, Lili Kuo, Natasha Rugenstein, Anil Tharappel, Lianna D'Brant, Cheri A Koetzner, Saiyang Hu, Jing Zhang, Ruili Huang, Laura D Kramer, David Butler, Menghang Xia, Hongmin Li. **Methylene blue is a potent and broad-spectrum inhibitor against Zika virus in vitro and in vivo.** *Emerg Microbes Infect.* 2020.
- Il blu di metilene è un potente inibitore ad ampio spettro contro il virus Zika in vitro e in vivo.
226. Papin JF, Floyd RA, Dittmer DP. **Methylene blue photoinactivation abolishes West Nile virus infectivity in vivo.** *Antiviral Res.* 2005.
- La fotoinattivazione del blu di metilene elimina l'infettività del virus del Nilo occidentale in vivo.
227. Eickmann, M. et al. **Comparative Study: Inactivation of Ebola virus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in platelet concentrates and plasma by ultraviolet C light and methylene blue plus visible light, respectively.** *Transfusion* 2018.
- Virus Ebola e coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale in concentrati piastrinici e plasma mediante luce ultravioletta C e blu di metilene più luce visibile, rispettivamente.
228. T Owada, Y Yamada, H Abe, J Hirayama, H Ikeda, S Sekiguchi, K Ikebuchi. **Elucidation of the HIV-1 virucidal mechanism of methylene blue photosensitization and the effect on primary isolates.** *J Med Virol* 2000.
- Delucidazione del meccanismo virucida dell'HIV-1 della fotosensibilizzazione al blu di metilene e dell'effetto sugli isolati primari
229. B Bachmann, J Knüver-Hopf, B Lambrecht, H Mohr. **Target Structures for HIV-1 Inactivation by Methylene Blue and Light.** *J Med Virol.* ottobre 1995.
- Strutture bersaglio per l'inattivazione dell'HIV-1 da parte del blu di metilene e della luce.
230. T Owada I, Y Yamada, H Abe, J Hirayama, H Ikeda, S Sekiguchi, K Ikebuchi. **Elucidation of the HIV-1 virucidal mechanism of methylene blue photosensitization and the effect on primary isolates.** *J Med Virol.* 2000.
- Chiarimento del meccanismo virucida HIV-1 della fotosensibilizzazione al blu di metilene e dell'effetto sugli isolati primari; Strutture bersaglio per l'inattivazione dell'HIV-1 da parte del blu di metilene e della luce.
231. Christopher Wood, Nagy Habib. **Methylene Blue Therapy of Viral Disease.** United States. Patent Application Publication. Nov 2006.
- Terapia con blu di metilene per le malattie virali.

- 232.** Ansari MA, Fatima Z, Hameed S. **Antifungal Action of Methylene Blue Involves Mitochondrial Dysfunction and Disruption of Redox and Membrane Homeostasis in C. albicans.** *The Open Microbiology Journal* 2016.
- L'azione antifungina del blu di metilene comporta disfunzione mitocondriale e interruzione dell'omeostasi redox e della membrana in *C. albicans*.
- 233.** Teichert MC, Jones JW, Usacheva MN, Biel MA. **Treatment of oral candidiasis with methylene blue- mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002.
- Trattamento della candidosi orale con terapia fotodinamica mediata dal blu di metilene in un modello murino immunodeficiente.
- 234.** Machado-de-Sena RM, Corrêa L, Kato IT, Prates RA, Senna AM, Santos CC, et al. **Photodynamic therapy has antifungal effect and reduces inflammatory signals in Candida albicans-induced murine vaginitis.** *Fotodiagnosi Photodyn Ther* 2014.
- La terapia fotodinamica ha un effetto antimicotico e riduce i segnali infiammatori nella vaginite murina indotta da *Candida albicans*.
- 235.** M.A. Ansari, Z. Fatima, S. Hameed. **Antifungal Action of Methylene Blue Involves Mitochondrial Dysfunction and Disruption of Redox and Membrane Homeostasis in C. albicans.** *The Open Microbiology Journal* Volume 10, 2016, Pages 12-22 Biological Sciences.
L'azione antifungina del blu di metilene coinvolge la disfunzione mitocondriale e l'interruzione dell'omeostasi redox e della membrana in *C. albicans*.
- 236.** Y. Kayabaşı, O. Erbaş. **Methylene blue and its importance in medicine.** *Demiroglu Science University Florence Nightingale Journal of Medicine*, 2020.
- Il blu di metilene e la sua importanza in medicina.
- 237.** Dmitry D Ivanov. **MO348: Methylene Blue Beneficial Effect in Treatment of Renal Calculi in Patient With Recurrent Urinary Tract Infection.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2022.
- MO348 Blu di metilene effetto benefico nel trattamento di calcoli renali in pazienti con infezioni ricorrenti delle vie urinarie.
- 238.** W.Y, Ren K, Liao X, et al. **Inactivation of Zika virus in plasma and derivatives by four different methods.** *J Med Virol*. 2019.
- Inattivazione del virus Zika nel plasma e nei derivati con quattro metodi diversi.
- 239.** R.A Floyd, J.E. Schneider Jr, D.P Dittmer. Review. **Methylene blue photoinactivation of RNA viruses.** *Antiviral Res*. 2004.
- Fotoinattivazione del blu di metilene dei virus a RNA.
- 240.** Müller-Breitkreutz K, Mohr H. **Hepatitis C and human immunodeficiency virus RNA degradation by methylene blue/light treatment of human plasma.** *J Med Virol*. 1998.
- Degradazione dell'RNA del virus dell'epatite C e dell'immunodeficienza umana mediante trattamento con blu di metilene/luce del plasma umano.
- 241.** Eickmann M, Gravemann U, Handke W, et al. **Inactivation of Ebola virus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in platelet concentrates and plasma by ultraviolet C light and methylene blue plus visible light, respectively.** *Transfusion*. 2018.
- Inattivazione del virus Ebola e del coronavirus della sindrome respiratoria mediorientale nei concentrati piastrinici e nel plasma rispettivamente dalla luce ultravioletta C e dal blu di metilene più luce visibile.
- 242.** Squillace DM, Zhao Z, Call GM, Gao J, Yao JQ. **Viral inactivation of human osteochondral grafts with methylene blue and light.** *Cartilage*. 2014.
- Inattivazione virale di innesti osteocondrali umani con blu di metilene e luce.
- 243.** Wong T-W, Huang H-J, Wang Y-F, Lee Y-P, Huang C-C, Yu C-K. **Methylene blue-mediated photodynamic inactivation as a novel disinfectant of enterovirus.** *J Antimicrob Chemother*. 2010.
- Inattivazione fotodinamica mediata dal blu di metilene come nuovo disinfettante dell'enterovirus.
- 244.** Huang Q, Fu W-L, Chen B, Huang J-F, Zhang X, Xue Q. **Inactivation of dengue virus by methylene blue/narrow bandwidth light system.** *J Photochem Photobiol B*. 2004.
- Inattivazione del virus della dengue da parte del sistema di luce blu di metilene/larghezza di banda stretta.
- 245.** M. Henry, M. Summa, L. Patrick, L. Schwartz. **A cohort of cancer patients with no reported cases of SARS-CoV-2 infection: the possible preventive role of Methylene Blue.** Vol. 4 No. 1 Suppl. 1 (2020) - Open Stream on Covid-19 Emergency.
- Una coorte di pazienti oncologici senza casi segnalati di infezione da SARS-CoV-2: il possibile ruolo preventivo del blu di metilene.
- 246.** Z.S. Sane, F. Shahrahmani, B.K. Manesh, D.Hamidi-Alamdari, H. Mehrad-Majd, B. Mavaji Darban, S.M. Mirdost, M. Seddigh-Shamsi. **Methylene blue for COVID-19 ARDS: insights from a randomized Clinical Trial.** *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025.
- Blu di metilene per COVID-19 ARDS: approfondimenti da uno studio clinico randomizzato.
- 247.** E. Emadi, D.H. Alamdari, D. Attaran, S. Attaran. **Application of methylene blue for the prevention and treatment of COVID-19: A narrative review.** *Review Iran J Basic Med Sci*. 2024.
- Applicazione del blu di metilene per la prevenzione e il trattamento del COVID-19: una revisione narrativa.
- 248.** C.S. Lobo, P. Rodrigues-Santos, D. Pereira, J. Núñez, João C. D. Trêpa, D. Lopes Sousa, J. Vaz Lourenço, M.F. Coelho, L. Pereira de Almeida, J. Saraiva da Cunha & Luis G. Arnaut. **Photodynamic disinfection of SARS-CoV-2 clinical samples using a methylene blue formulation.** *Photochemical and Photobiological Sciences* 2022.
- Disinfezione fotodinamica di campioni clinici di SARS-CoV-2 utilizzando una formulazione di blu di metilene.
- 249.** Gendrot M, Andreani J, Duflet I, et al. **Methylene blue inhibits replication of SARS-CoV-2 in vitro.** *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
- Il blu di metilene inibisce la replicazione di SARS-CoV-2 in vitro.
- 250.** Changzhong Jin, Bin Yu, Jie Zhang, Hao Wu, Xipeng Zhou, Hangping Yao, Fumin Liu, Xiangyun Lu, Linfang Cheng, Miao Jiang, Nanping Wu. **Methylene blue photochemical treatment as a reliable SARS-CoV-2 plasma virus inactivation method for blood safety and convalescent plasma therapy for the COVID-19.** *BMC Infect Dis*. 2021.
- Trattamento fotochimico con blu di metilene come metodo affidabile di inattivazione del virus plasmatico SARS-CoV-2 per la sicurezza del sangue e la terapia con plasma convalescente per COVID-19.
- 251.** Scigliano G, Scigliano GA. **Methylene blue in COVID-19.** *Med Hypotheses*. 2021.
- Il blu di metilene nel COVID-19.
- 252.** H. Tricoire, A. Palandri, A. Bourdais, J.M. Camadro, V.Monnier. **Methylene blue rescues heart defects in a Drosophila model of Friedreich's ataxia** *Human Molecular Genetics*, Volume 23, Issue 4, 15 February 2014.
- Il blu di metilene salva i difetti cardiaci in un modello di atassia di Friedreich in *Drosophila*.
- 253.** O.M Khodour, I. Bandyopadhyay, S.R. Chowdhury, N.P Visavadiya, S.M Hecht. **Lipophilic methylene blue analogues enhance mitochondrial function and increase frataxin levels in a cellular model of Friedreich's ataxia.** *Bioorg Med Chem*. 2018.
- Gli analoghi lipofili del blu di metilene migliorano la funzione mitocondriale e aumentano i livelli di frataxina in un modello cellulare dell'atassia di Friedreich.
- 254.** J. Liu, I. Bandyopadhyay, L. Zheng, O.M Khodour, S.M Hecht. **Antiferroptotic Activity of Phenothiazine Analogues: A Novel Therapeutic Strategy for Oxidative Stress Related Disease.** *ACS Med Chem Lett*. 2020.
- Attività antiferroptotica degli analoghi della fenotiazina: una nuova strategia terapeutica per la malattia correlata allo stress ossidativo.
- 255.** Z.Mei Xiong, M. O'Donovan, L. Sun, J.Y. Choi, M. Ren & Kan Cao. **Anti-Aging Potentials of Methylene Blue for Human Skin Longevity.** *Scientific Reports* volume 7, 2017.
- Potenziali anti-invecchiamento del blu di metilene per la longevità della pelle umana.
- 256.** H. Xue, A. Thaivalappil, K. Cao. **The Potentials of Methylene Blue as an Anti-Aging Drug.** *Cells*. 2021.
- Le potenzialità del blu di metilene come farmaco anti-invecchiamento.
- 257.** Z.Mei Xiong, Xi. Mao, M. Trappio, C.Arya, J. El Kordi, K Cao. **Ultraviolet radiation protection potentials of Methylene Blue for human skin and coral reef health.** *Sci Rep*. 2021.

- Potenziali di protezione dalle radiazioni ultraviolette del blu di metilene per la pelle umana e la salute della barriera corallina.
- 258. Hyung Woo Yim. **53691 Clinical Benefit and Safety of Methylene blue Nanoformulation: A Case Study in Acne Patients.** *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024.
- 53691 Beneficio clinico e sicurezza della nanoformulazione del blu di metilene: un caso di studio nei pazienti con acne.
- 259. Y.D. Lee, J.K. Yang, S. Han, B.R. Kim, J.W. Shin, J. Bang, S. Kim. **Topical methylene blue nanoformulation for the photodynamic therapy of acne vulgaris.** *Arch Dermatol Res*. 2023.
- Nanoformulazione topica di blu di metilene per la terapia fotodinamica dell'acne vulgaris.
- 260. G.B. Cesar, A.P. Winyk, F. Sluchensci Dos Santos, E.F. Queiroz, K.C. Nogueira Soares, W. Caetano, T. Toyomi Tominaga. **Treatment of chronic wounds with methylene blue photodynamic therapy: A case report.** *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022.
- Trattamento delle ferite croniche con la terapia fotodinamica con blu di metilene: un caso clinico.
- 261. JA Jaffey, MR Harmon, NA Villani, EK Creighton, GS Johnson, U Giger, JR Dodam. **Long-term Treatment with Methylene Blue in a Dog with Hereditary Methemoglobinemia Caused by Cytochrome b5 Reductase Deficiency.** *J Vet Intern Med*. 2017.
- Trattamento a lungo termine con blu di metilene in un cane con metaemoglobinemia ereditaria causata da deficit di citocromo b5 riduttasi.
- 262. Rumbelha WK, Oehme FW. **Methylene blue can be used to treat methemoglobinemia in cats without inducing Heinz body hemolytic anemia.** *Vet Hum Toxicol*. 1992.
- Il blu di metilene può essere usato per trattare la metaemoglobinemia nei gatti senza indurre l'anemia emolitica da corpi di Heinz.
- 263. Pereira LM, Vigato-Ferreira IC, DE Luca G, Bronzon DA Costa CM, Yatsuda AP. **Evaluation of methylene blue, pyrimethamine and its combination on an in vitro Neospora caninum model.** *Parasitology*. 2017.
- Valutazione del blu di metilene, della pirimetamina e della loro combinazione su un modello in vitro di Neospora caninum.
- 264. Van Dijk S, Lobsteyn AJ, Wensing T, Breukink HJ. **Treatment of nitrate intoxication in a cow.** *Vet Rec*. 1983.
- Trattamento dell'intossicazione da nitrati in una mucca.
- 265. F.P. Sellera, B.S. Barbosa, R.G. Gargano, V. F.P. Rispoli, C. P. Sabino, R.D. Ollhoff, M.S. Baptista, M.S. Ribeiro, L.R.M. de Sá, F.C. Pogliani. **Methylene blue-mediated antimicrobial photodynamic therapy can be a novel non-antibiotic platform for bovine digital dermatitis.** *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021.
- La terapia fotodinamica antimicrobica mediata dal blu di metilene può essere una nuova piattaforma non antibiotica per la dermatite digitale bovina.
- 266. Sellera FP, Gargano RG, Dos Anjos C, da Silva Baptista M, Ribeiro MS, Pogliani FC. **Methylene blue-mediated antimicrobial photodynamic therapy: A novel strategy for digital dermatitis-associated sole ulcer in a cow - A case report.** *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018.
- Terapia fotodinamica antimicrobica mediata dal blu di metilene: una nuova strategia per l'ulcera plantare associata a dermatite digitale in una mucca
- Un caso clinico.
- 267. L. Brunori, N.E. Santo-Domingo, E. Donnelly, S. Bassolino, D. Lewis. **Emergency treatment with intravenous infusion of methylene blue followed by oral administration in a cat presented with severe recurrent methemoglobinemia.** *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 29 April 2023.
- Trattamento di emergenza con infusione endovenosa di blu di metilene seguita da somministrazione orale in un gatto presentato con grave metaemoglobinemia ricorrente.
- 268. Methylene blue-Veterinary Systemic. The US Pharmacopeial Convention. 2008. Fonte: <https://cdn.ymaws.com/www.aavpt.org/resource/resmgr/imported/methyleneBlue.pdf>
- Blu di metilene – Uso sistemico veterinario. Convenzione della Farmacopea degli Stati Uniti.
- 269. Ginimuge PR, Jyothi SD. **Methylene blue: revisited.** *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2010.
- Blu di metilene: una rivisitazione.
- 270. Kamat JP, Devasagayam TP. **Methylene blue plus light-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes: inhibition by nicotinamide (Vitamin b3) and other antioxidants.** *Chem Biol Interact*. 1996.
- Blu di metilene più perossidazione lipidica indotta dalla luce nei microsomi del fegato di ratto: inibizione da parte della nicotinamide (vitamina B3) e altri antiossidanti.
- 271. Methylene Blue. Maryland Poison Center. February 2015. Fonte: <https://www.mdpoison.com/media/SOP/mdpoisoncom/ToxTidbits/2015/February%202015%20ToxTidbits.pdf>
- 272. A Second Look at Methylene Blue – Real Health Podcast; IV Vitamin C Protocols and Procedures. |
- 273. Dr. Thomas Levy, MD, JD, Vitamin C Specialist.

Bibliografia capitolo II: DMSO

1. Broadwell, RD. Salcman, M., Kaplan, RS: **Morphological effect of dimethyl sulfoxide on the blood-brain barrier** *Science*, 1982, 217, 164
Effetto morfologico del dimetilsolfossido sulla barriera ematoencefalica.
2. Williams, K. I. H., Burstein, SH, Layne, DS.,; **Metabolism of dimethyl sulfide, dimethyl sulfoxide, and dimethyl sulfone in the rabbit.** *Archives of Biochemistry and Biophysic.*, 1966, 113, 251
Metabolismo del dimetil solfuro, del dimetil solfossido e del dimetil solfone nel coniglio
3. S.W.Jacob, R.Herschler. Review. **Pharmacology of DMSO.** *Cryobiology* 1986 Feb;23(1):14-27
Farmacologia del DMSO
4. D.C. Wood, J. Wood . Revisione **Pharmacological and biochemical considerations of dimethyl sulfoxide.** *Ann NY Acad Sci* 1975 27 gennaio: 243: 7-19.
Considerazioni farmacologiche e biochimiche del dimetilsolfossido)
5. K. Capriotti, A.J.A. Capriotti **Dimethyl sulfoxide: history, chemistry, and clinical utility in dermatology** *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*,5 (2012), pp. 24-26.
Dimetilsolfossido: storia, chimica e utilità clinica in dermatologia
6. R. Notman, W.K. den Otter, M.G. Noro, W.J. Briels, J. Anwar **The permeability enhancing mechanism of DMSO in ceramide bilayers simulated by molecular dynamics** *Biophys. J.*, 93 (2007), pp. 2056-2068
Il meccanismo di miglioramento della permeabilità del DMSO nei doppi strati di ceramide simulato dalla dinamica molecolare.
7. K.H. Kolb, G. Jaenicke, M. Kramer, P.E. Schulze, **Absorption, distribution and elimination of labeled dimethyl sulfoxide in man and animals.** *Ann N Y Acad Sci* 1967 Mar 15;141(1):85-95
Assorbimento, distribuzione ed eliminazione del dimetilsolfossido marcato nell'uomo e negli animali.
8. C.W.Denko, R.M.Goodman, R.Miller, T. Donovan. **Distribution of dimethyl sulfoxide-35S in the rat.** *Ann N Y Acad Sci* 1967 Mar 15;141(1):77-84.
Distribuzione del dimetilsolfossido-35S nel ratto.
9. Shing-Hwa Huang , Chih-Hsiung Wu, Shyi-Jou Chen et al. Review **Immunomodulatory effects and potential clinical applications of dimethyl sulfoxide.** *Immunobiology* 2020 May;225(3):151906.
Effetti immunomodulatori e potenziali applicazioni cliniche del dimetilsolfossido
10. Chang, CK, Albarillo, MV, Schumer, W.: **Therapeutic effect of dimethyl sulfoxide on ICAM-1 gene expression and activation of NFκp-αB and AP-1 in septic rats.** , *Journal of Surgical Research*, 2001, 95, 181.
Effetto terapeutico del dimetilsolfossido sull'espressione del gene ICAM-1 e attivazione di NFκp-αB e AP-1 nei ratti settici.
11. Santos, NC, Figueira-Coelho, J., Martins-Silva, J., Saldanha, C.: **Multidisciplinary use of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular and molecular aspects** , *Farmacologia biochimica*, 2003, 67, 1035. 29 Shealy, CN);
Utilizzo multidisciplinare del dimetilsolfossido: aspetti farmacologici, cellulari e molecolari
12. H. Ahn, J. Kim, E.B. Jeung, G.S. Lee **Dimethyl sulfoxide inhibits NLRP3 inflammasome activation.** *Immunobiology*, 219 (2014), pp. 315-
Il dimetilsolfossido inibisce l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3
13. L.Murdoch. Revisione: **Dimethyl sulfoxide (DMSO)—an overview.** *J Hosp Pharm* 1982 maggio-giugno;35(3):79-85.
Dimetilsolfossido (DMSO)—una panoramica
14. C. Yang, V. Madhu, C. Thomas, X. Yang, X. Du, A.S. Dighe, Q. Cui **Inhibition of differentiation and function of osteoclasts by dimethyl sulfoxide (DMSO).** *Cell Tissue Res.*, 362 (2015), pp.577-
Inibizione della differenziazione e della funzione degli osteoclasti da parte del dimetilsolfossido
15. Shing-Hwa Huang, Chih-Hsiung Wu, Shyi-Jou Chen, Huey-Kang Sytwu e f, Gu-Jiun Lin al. Review **Immunomodulatory effects and potential clinical applications of dimethyl sulfoxide.** *Immunobiology*, Volume225, Issue 3 May
Effetti immunomodulatori e potenziali applicazioni cliniche del dimetilsolfossido
16. Baptista, L., Silva, EC Da, Arbilla, G.: **Oxidation Mechanism of Dimethyl Sulfoxide (DMSO) by OH Radical in liquid Phase** , *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2008
Meccanismo di ossidazione del dimetilsolfossido (DMSO) da parte del radicale OH in fase liquida
17. N.C. Santos, J. Figueira-Coelho, J. Martins-Silva, C. Saldanha. **Treatment of rheumatoid synovitis by intra-articular administration of dimethyl sulfoxide and corticosteroids.** *Ter. Arkh.*, 58 (1986), pp. 104-;
Trattamento della sinovite reumatoide mediante somministrazione intra-articolare di dimetilsolfossido e corticosteroidi
18. A.S. Salim. **Role of oxygen-derived free radical scavengers in the management of recurrent attacks of ulcerative colitis: a new approach.** *J. Lab. Clin. Med.*, 119 (1992), pp.710-717).
Ruolo degli spazzini dei radicali liberi derivati dall'ossigeno nella gestione degli attacchi ricorrenti di colite ulcerosa: un nuovo approccio.
19. S.Hollebeek, T. Raas, N. Piront, Y.J. Schneider, O. Toussaint, Y. Larondelle, A. During **Dimethyl sulfoxide (DMSO) attenuates the inflammatory response in the in vitro intestinal Caco-2 cell model** *World J Gastroenterol* 2015 Oct 14;21(38):10853-
Il dimetilsolfossido (DMSO) attenua la risposta infiammatoria nella modalità cellulare intestinale Caco-2 in vitro
20. Yu-Meng Li, Hai-Bin Wang, Jin-Guang Zheng, et al. **Dimethyl sulfoxide inhibits zymosan-induced intestinal inflammation and barrier dysfunction.** *Ann N Y Acad Sci* 1983;411:100-4.
Il dimetilsolfossido inibisce l'infiammazione intestinale e la disfunzione della barriera indotta da zimosan.
21. M.Ravid, D.Van-Dyk, J.Bernheim, I. Kedar. **The protective effect of dimethyl sulfoxide in experimental ischemia of the intestine.** *Ann N Y Acad Sci* 1983;411:100-4.
L'effetto protettivo del dimetilsolfossido nell'ischemia sperimentale dell'intestino
22. GJ Lin, C.H. Wu J.R. Lin et al. **Adoptive transfer of DMSO-induced regulatory T cells exhibits a similar preventive effect compared to an in vivo DMSO treatment for chemical-induced experimental encapsulating peritoneal sclerosis in mice.** *Toxicol Appl Pharmacol* 2019 Sep 1:378:114641
Il trasferimento adottivo di cellule T regolatrici indotte da DMSO mostra un effetto preventivo simile rispetto a un trattamento in vivo con DMSO per la sclerosi peritoneale incapsulante sperimentale indotta chimicamente nei topi.
- 23.S.Amemori,R.Iwakiri,H.Endo,A.Ootani et al. **Oral dimethyl sulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease: a retrospective patient chart review.** *J. Gastroenterol.*, 41 (2006), pp. 444-449
Dimetilsolfossido orale per la complicazione dell'amiloidosi sistemica A nella malattia infiammatoria cronica: una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti
24. R. Iwakiri, T. Sakemi, K. Fujimoto **Dimethylsulfoxide for renal dysfunction caused by systemic amyloidosis complicating Crohn's disease.** *Gastroenterology*, 117 (1999), pp. 1031-1032

Dimetilsolfossido per la disfunzione renale causata da amiloidosi sistemica complicante il morbo di Crohn.

25. Scheinman L.J., Miller E.V. **Use of dimethyl sulfoxide (DMSO) in Peyronie's disease; a preliminary report.** *Pac. Med. Surg. J.*, 75 (1967), pp. 61-62

Utilizzo del dimetilsolfossido (DMSO) nella malattia di Peyronie; un rapporto preliminare

26. L. Persky, B.H. Steeart. **The use of dimethyl sulfoxide in the treatment of genitourinary disorders.** *Ann N Y Acad Sci* 1967 Mar 15;141(1):551-4.

L'uso del dimetilsolfossido nel trattamento dei disturbi genitourinari

27. S. W. Shirley, B. H. Stewart, S. Mirelman. **Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders.** *Urology* 1978 Mar;11(3):215-20.

L'uso del dimetilsolfossido nel trattamento dei disturbi genitourinari.

28. M.Colucci, F.Maione, M.C.Bonito, A.Piscopo, A. Di Giannuario, S.Pieretti. **New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation.** *Pharmacol. Res.*, 57 (2008), pp. 419-425;

Nuove intuizioni sugli effetti del dimetilsolfossido (DMSO) su modelli sperimentali in vivo di nocicezione e infiammazione

29. I. Elisa, H. Nakamura, V. Lam et al. **DMSO represses inflammatory cytokine production from human blood cells and reduces autoimmune arthritis.** *PLoS One* 2016 Mar 31;11(3):e0152538.

Il DMSO reprime la produzione di citochine infiammatorie dalle cellule del sangue umano e riduce l'artrite autoimmune.

30. R.Eberhardt, T.Zwingers, R.Hofmann. **DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study.** *Fortschr. Med.*, 113 (1995), pp. 446-:

DMSO in pazienti con gonartrosi attiva. Studio di fase III in doppio cieco controllato con placebo;

31. R.Bini, G.Olivero, A.Trombetta, E.Castagna, P.Cotogni. **Effects of dimethyl sulfoxide, pyrrolidine dithiocarbamate, and methylprednisolone on nuclear factor-kappaB and heat shock protein 70 in a rat model of hemorrhagic shock.**

J. Trauma, 64 (2008).

Effetti del dimetilsolfossido, del pirrolidina ditiocarbammato e del metilprednisolone sul fattore nucleare kappaB e sulla proteina da shock termico 70 in un modello di ratto con shock emorragico.

32. Yu-Chi Tsung, Chih-Yang Chung, Hung-Chieh Wan et al. **Dimethyl Sulfoxide Attenuates Acute Lung Injury Induced by Hemorrhagic Shock/Resuscitation in Rats.** *Inflammation* 2017 Apr;40(2):555-565.

Effetti del dimetilsolfossido, del pirrolidina ditiocarbammato e del metilprednisolone sul fattore nucleare kappaB e sulla proteina da shock termico 70 in un modello di ratto con shock emorragico.

33. G.J.Lin, H.K. Sytwu, J.C. Yu, Y.W. Chen, Y.L. Kuo, C.C. Yu, H.M. et al. **Dimethyl sulfoxide inhibits spontaneous diabetes and autoimmune recurrence in non-obese diabetic mice by inducing differentiation of regulatory T cells.** *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 282 (2015), pp. 207-214;

Il dimetilsolfossido inibisce il diabete spontaneo e la recidiva autoimmune nei topi diabetici non obesi inducendo la differenziazione delle cellule T regolatrici.

34. R.E.Heikkila. **The prevention of alloxan-induced diabetes in mice by dimethyl sulfoxide.** *Eur J Pharmacol* 15 luglio 1977;44(2):191-3

La prevenzione del diabete indotto dall'alloxano nei topi mediante dimetilsolfossido.

35. Keiichi Koizumi, Yasuo Tsutsumi, Yasuo Yoshioka, et al.; **Anti-angiogenic effects of dimethyl sulfoxide on endothelial cells.** *Biol Pharm Bull* 2003 Sep;26(9):1295-8.

Effetti antiangiogenici del dimetilsolfossido sulle cellule endoteliali.

36. J R Sotolongo Jr, F Swerdlow, H I Schiff, H E Schapira; **Urology. Successful treatment of lupus erythematosus cystitis with DMSO.** 1984 Feb;23(2):125-7.

Trattamento efficace della cistite da lupus eritematoso con DMSO

37. R.Soler, H.Bruschini, J.C. Truzzi, J.R. Martins, N.O. Camara et al. **Urinary glycosaminoglycans excretion and the effect of dimethyl sulfoxide in an experimental model of non-bacterial cystitis.** *Int. Braz. J Urol.*, 34 (2008).

Escrezione urinaria di glicosaminoglicani ed effetto del DMSO in un modello sperimentale di cistite non batterica.

38. Shing-Hwa Huang. Chih-Hsiung Wu, Shyi-Jou Chen et al. **Review Immunomodulatory effects and potential clinical applications of dimethyl sulfoxide.** *Immunobiology* Vol 225, Issue 3, May2020.

Effetti immunomodulatori e potenziali applicazioni cliniche del dimetilsolfossido.

39. R. Kim, W. Liu, X. Chen, K.J. Kreder, Y. Luo **Intravesical dimethyl sulfoxide inhibits acute and chronic bladder inflammation in transgenic experimental autoimmune cystitis models.** *Biomed. Biotechnol.*, 2011.

Il DMSO intravesicale inibisce l'infiammazione acuta e cronica della vescica nei modelli sperimentali transgenici di cistite autoimmune;

40. Parkin, C. Shea, G.R. Sant. **Intravesical dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis—a practical approach** *Urology*, 49 (1997).

Dimetilsolfossido (DMSO) intravesicale per la cistite interstiziale: un approccio pratico

41. A Ek, A Engberg, L Frödin, G Jönsson; **The use of dimethyl-sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis.**

J Urol 1967 Dec;98(6):671-2.

L'uso del dimetil-solfossido (DMSO) nel trattamento della cistite interstiziale

42. B.H. Stewart, L.Persky, W S Kiser. **The use of dihyl sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis;** *J Urol* 1976 Jul;116(1):36-8.

L'uso del diilsolfossido (DMSO) nel trattamento della cistite interstiziale

43. B H Stewart, S W Shirley; **Further experience with intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of interstitial cystitis.** *J Urol* 1976 Jul;116(1):36-8.

Ulteriori esperienze con dimetilsolfossido intravesicale nel trattamento della cistite interstiziale

44. B.H.Stewart, A.C.Branson, C.B. Hewitt et al. **The Treatment of Patients with Interstitial Cystitis, with Special Reference to Intravesical DMSO.** *Journal of Urology* 1 Mar 1972.

Trattamento dei pazienti con cistite interstiziale, con particolare riferimento al DMSO intravesicale

45. Y.Kato, Y. Sue, H.Fujii, A.Numata, S.Yachiku **Localized amyloidosis of the ureter and bladder treated effectively by occlusive dressing technique therapy using dimethyl sulfoxide: a case report.** *Hinyokika Kiyo*, 46 (2000), pp. 421-424

Amiloidosi localizzata dell'uretere e della vescica trattata efficacemente con la terapia con tecnica di medicazione occlusiva utilizzando dimetilsolfossido: un caso clinico.

46. Arthur L. Scherbel, Lawrence J. McCormack e John K. Layle, **Further Observations on the Effect of Dimethyl Sulfoxide in Patients with Generalized Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis)** *Ann N Y Acad Sci* 1967 Mar. Dipartimenti di Malattie Reumatiche e Patologia, Cleveland Clinic Foundation Cleveland, Ohio

Ulteriori osservazioni sull'effetto del dimetilsolfossido nei pazienti con sclerodermia generalizzata (sclerosi sistemica progressiva)

47. Maria Karim, Robert S Boikess, Robert A et al. **Dimethyl sulfoxide (DMSO): a solvent that may solve selected cutaneous clinical challenges.** *ReviewArch Dermatol Res* 2023 Aug;315(6):1465-1472. Epub 2022 Dec 2.

Dimetilsolfossido (DMSO): un solvente che può risolvere alcune sfide cliniche cutanee.

48. C.F. Brayton, **Dimethyl sulfoxide (DMSO): A review.** *cornell vet.* 76 (1986) 61-90.

Dimetilsolfossido (DMSO): una revisione

49. Kharasch N., Thyagarajan B.S. **Structural basis for biological activities of dimethyl sulfoxide.** *Ann. New York Acad. Sci.*, 411 (1983), pp. 391-402.
Basi strutturali per le attività biologiche del dimetilsolfossido
50. [M J ASHWOOD-SMITH](#). **The radioprotective action of dimethyl sulphoxide and various other sulphoxides.** *Int. J. Radiat. Biol.*, 3 (1961), pp. 41-48.
L'azione radioprotettiva del dimetilsolfossido e di vari altri solfossidi
- 51.. [Wang Man, Ding Ming, Du Fang, Liang Chao](#), Cang Jing. **Dimethyl sulfoxide attenuates hydrogen peroxide-induced injury in cardiomyocytes via heme oxygenase-1.** *J Cell Biochem* 2014 Jun;115(6):1159-65
Il dimetilsolfossido attenua il danno indotto dal perossido di idrogeno nei cardiomiociti tramite l'eme ossigenasi-1
52. BH Ali. **Dimethyl Sulfoxide: Recent Pharmacological and Toxicological Research**, *Vet Hum Toxicol* 2001 agosto;43(4):228-31.
Dimetilsolfossido: recenti ricerche farmacologiche e tossicologiche.
53. [Stanley W Jacob, Jack C de la Torre](#).. Review. **Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage.** *Pharmacol Rep* 2009 Mar-Apr;61(2):225-35.
Farmacologia del dimetilsolfossido nel danno cardiaco e del SNC.
54. Y. Ikeda, D.M. Long. **Comparative effects of direct and indirect hydroxyl radical scavengers on traumatic brain oedema.** *Acta Neurochir. Suppl.* (Wien), 51 (1990), pp. 74-76.
Effetti comparativi degli spazzini diretti e indiretti dei radicali idrossilici sull'edema cerebrale traumatico.
55. [J C de la Torre](#). **Role of dimethyl sulfoxide in prostaglandin-thromboxane and platelet systems after cerebral ischemia.** *Ann N Y Acad Sci* 1983;411:293-308.
Ruolo del dimetilsolfossido nei sistemi prostaglandina-trombossano e piastrinico dopo ischemia cerebrale
- 56.. [X. Meng, J. Bouley, T. Q Duong, R. Ratan](#), M. Fisher. **Effects of intravenous dimethyl sulfoxide on ischemia evolution in a rat permanent occlusion model.** *J Cereb Blood Flow Metab* 2005 Aug;25(8):968-77 [Bardutzky](#).
Effetti del dimetilsolfossido per via endovenosa sull'evoluzione dell'ischemia in un modello di occlusione permanente del ratto;
57. Yu V Dmitriev, S.M. Minasian et al. **Cardioprotective properties of dimethyl sulfoxide during global ischemia-reperfusion of isolated rat heart.** *Bull Exp Biol Med* 2012 Nov;154(1):47-50.
Proprietà cardioprotettive del dimetilsolfossido durante l'ischemia-riperfusion globale del cuore di ratto isolato.
58. [H E James, W Cornell, M del Bigio, R Werner](#). **Dimethyl sulfoxide in brain edema and intracranial pressure.** *Ann N Y Acad Sci* 1983;411:253-60.
Dimetilsolfossido nell'edema cerebrale e nella pressione intracranica.
59. De la Torre JC: **Treatment of head injury in mice, using a fructose 1,6-diphosphate and dimethyl sulfoxide combination.** *Neurosurgery*, 1995, 37, 273-279. ;
Trattamento del trauma cranico nei topi mediante combinazione di fruttosio 1,6-difosfato e dimetilsolfossido.
60. De la Torre JC, Hill PK: **Ultrastructural Studies on Formation of Edema and Its Treatment Following Experimental Brain Infarction in Monkeys.** *Dynamics of Brain Edema. Conference paper.*
Studi ultrastrutturali sulla formazione dell'edema e sul suo trattamento dopo infarto cerebrale sperimentale nelle scimmie
61. De la Torre JC, Kawanaga HM, Johnson CM, Goode DJ, Kajihara K, Mullan S: **Dimethyl sulfoxide in central nervous system trauma.** *Ann NY Acad Sci*, 1975, 243, 362-389.
Dimetilsolfossido nei traumi del sistema nervoso centrale
62. Hikaru Tomoe. **Dimethyl sulfoxide: A review of pharmacology and clinical effect on interstitial cystitis/bladder pain syndrome.** *Ann. New York Acad. Sci.*, 477 (1983), pp. 170-179,
Dimetilsolfossido: una revisione della farmacologia e dell'effetto clinico sulla cistite interstiziale/sindrome del dolore vescicale
63. [Shlafer M](#). **Cardiac pharmacology of dimethyl sulfoxide and its postulated relevance to organ preservation in ischemic or hypoxic states.** Review. *Ann N Y Acad Sci* 1983
Farmacologia cardiaca del DMSO e la sua presunta rilevanza per la conservazione degli organi in stati ischemici o ipossici.
64. De la Torre JC: **Synergic activity of combined prostacyclin: dimethyl sulfoxide in experimental brain ischemia.** *Can J Physiol Pharmacol*, 1991, 69, 191-198.
Attività sinergica della prostaciclina combinata: dimetilsolfossido nell'ischemia cerebrale sperimentale.
65. De la Torre JC: **Treatment of head injury in mice, using a fructose 1,6-diphosphate and dimethyl sulfoxide combination.** *Neurosurgery*, 1995, 37, 273-279.
Trattamento del trauma cranico nei topi mediante una combinazione di fruttosio 1,6-difosfato e dimetilsolfossido.
66. De la Torre JC, Hill P, Surgeon JW, Mullan S: **Experimental therapy after middle cerebral artery occlusion in monkeys.** *Surg Forum*, 1975, 26, 489-492.
Terapia sperimentale dopo occlusione dell'arteria cerebrale media nelle scimmie.
67. De la Torre JC, Hill PK: **Ultrastructural formation for edema and its treatment following experimental brain infarction in monkeys.** In: **Dynamics of Brain Edema.** Eds. [Pappius H, Feindel W](#), Springer Verlag, New York, 1976, 306-
Formazione ultrastrutturale per l'edema e il suo trattamento in seguito a infarto cerebrale sperimentale nelle scimmie. In: Dynamics of Brain Edema
68. De la Torre JC, Johnson CM, Goode DJ, Mullan S: **Pharmacologic treatment and evaluation of permanent experimental spinal cord trauma.** *Neurology*, 1975, 25, 508-514.
Trattamento farmacologico e valutazione del trauma sperimentale permanente del midollo spinale.
69. De la Torre JC, Nelson N, Sutherland RJ, Pappas BA: **Reversal of ischemic-induced chronic memory dysfunction in aging rats with a free radical scavenger-glycolytic intermediate combination.** *Brain Res*, 1998, 779,
Inversione della disfunzione della memoria cronica indotta da ischemia nei ratti anziani con una combinazione di intermedio glicolitico e scavenger dei radicali liberi.
70. De la Torre JC, Rowed DW, Kawanaga HM, Mullan S: **Dimethyl sulfoxide in the treatment of experimental brain compression.** *J Neurosurg*, 1973, 38, 345-354. 23.
Dimetilsolfossido nel trattamento della compressione cerebrale sperimentale.
71. J.C. De la Torre, J.W. Surgeon. **Dexamethasone and DMSO in experimental transorbital cerebral infarction.** *Stroke* 1976 Nov-Dec;7(6):577-83.
Desametasone e DMSO nell'infarto cerebrale transorbitale sperimentale
72. Albin MS, Bunegin L: **An experimental study of cranio cerebral trauma during ethanol intoxication.** *Crit Care Med*, 1986, 14, 841-846.
Studio sperimentale sul trauma cranio-cerebrale durante l'intossicazione da etanolo.

73. Bardutzky J, Meng X, Bouley J, Duong TQ, Ratan R, Fisher M: **Effects of intravenous dimethyl sulfoxide on ischemia evolution in a rat permanent occlusion model.** *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25, 968–977.
Fisher M: Effetti del dimetilsolfossido per via endovenosa sull'evoluzione dell'ischemia in un modello di occlusione permanente nel ratto.
74. Brown, FD, Johns L, Mullan S: **Dimethyl sulfoxide in experimental brain injury, with comparison to mannitol.** *J. Neurosurg*, 1980, 53, 58–62.
Dimetilsolfossido nel danno cerebrale sperimentale, con confronto con il mannitolo.
75. Camp, PE, James HE, Werner R: **Acute dimethyl sulfoxide therapy in experimental brain edema: Part 1. Effects on intracranial pressure, blood pressure, central venous pressure and brain water and electrolyte content.** *Neuro surgery*, 1981, 9, 28–33.
Terapia acuta con dimetilsolfossido nell'edema cerebrale sperimentale: Parte 1. Effetti sulla pressione intracranica, sulla pressione sanguigna, sulla pressione venosa centrale e sul contenuto di acqua ed elettroliti nel cervello
76. Del Bigio, M, James HE, Camp, PE : **Acute dimethyl sulfoxide therapy in brain edema. Part 3. Effect of a 3 hour infusion.** *Neurosurgery*, 1982, 10, 86–89.
Terapia acuta con dimetilsolfossido nell'edema cerebrale. Parte 3. Effetto di un'infusione di 3 ore
77. Hill PK, de la Torre JC, Thompson SM, Rosenfield Wessels S, Beckett ML: **Ultrastructural studies of rat fas ciculi gracilis unmyelinated fibers after contusion and DMSO treatment.** *Ann NYAcad Sci*, 1983, 411, 200–217.
Studi ultrastrutturali delle fibre amieliniche del fascio gracile del ratto dopo contusione e trattamento con DMSO.
78. Ikeda Y, Long DM: **Comparative effects of direct and in direct hydroxyl radical scavengers on traumatic brain oe dema.** *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1990, 51, 74–76.
Effetti comparativi degli spazzini diretti e indiretti dei radicali idrossilici sul dema cerebrale traumatico.
79. McGraw CP: **Treatment of cerebral infarction with di methyl sulfoxide in the mongolian gerbil.** *Ann NY Acad Sci*, 1983, 411, 278–285.
Trattamento dell'infarto cerebrale con dimetilsolfossido nel gerbillo mongolo.
80. De la Torre, JC, et al. **Modifications of experimental spinal cord lesions by dimethyl sulfoxide.** *Trans Am Neurol Assoc* 97:230, 1971.
Modifiche di lesioni sperimentali del midollo spinale mediante dimetilsolfossido
81. Karaca, M, Bilgin, U, Akar, M, de la Torre JC: **Dimethyl sulfoxide lowers ICP after closed head trauma.** *Eur J Clin Pharmacol*, 1991, 40, 113–114.
Il dimetilsolfossido abbassa la pressione intracranica dopo un trauma cranico chiuso.
82. Kulah A, Akar M, Baykut L: **Dimethyl sulfoxide in the management of patients with brain swelling and in creased intracranial pressure after severe closed head in jury.** *Neurochirurgia*, 1990, 33, 177–180.
Dimetilsolfossido nella gestione dei pazienti con edema cerebrale e aumento della pressione intracranica dopo grave trauma cranico chiuso in caso di lesione.
83. Mullan, S, Jafar J, Brown FD: **Dimethyl sulfoxide in management of postoperative hemiplegia.** In: *Cerebral Arterial Spasm. Ed. RH Wilkins, William & Wilkins, Baltimore, MD*, 1980, 646–653.
Dimetilsolfossido nella gestione dell'emiplegia postoperatoria. In: *Cerebral Arterial Spasm*
84. C. Patrick McGraw **TREATMENT OF CEREBRAL INFARCTION WITH DIMETHYL SULFOXIDE IN THE MONGOLIAN GERBIL** *Annals of the new york academy of sciences*; First published: June 1983
TRATTAMENTO DELL'INFARTO CEREBRALE CON DIMETILSOLFOSSIDO NEL GERBILLO MONGOLO
85. Sams, WM Jr., Carroll, NV: **Cholinesterase inhibitory property of dimethyl sulfoxide,** *Nature*, 1966, 212, 405.
Proprietà inibitoria della colinesterasi del dimetilsolfossido
86. R.S. Smith **A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia.** *Med. Hypotheses*, 39 (1992),
Una teoria completa dei macrofagi e dei linfociti T sulla schizofrenia
87. S.W. Shirley, B.H. Stewart, S.Mirelman **Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders.** *Urology*, 11 (1978), pp. 215-220
Dimetilsolfossido nel trattamento dei disturbi genitourinari infiammatori
88. I- Kedar, M. Greenwald, M. Ravid **Treatment of experimental murine amyloidosis with dimethyl sulfoxide.** *Eur J Clin Invest* 1977 Apr;7(2):149-50.
Trattamento dell'amiloidosi murina sperimentale con dimetilsolfossido
89. M. Ravid, I.K.Keizman, E. Sohar. **Effect of a single dose of dimethyl sulphoxide on renal amyloidosis.** *Eur J Clin Invest* 1977 Apr 2;1(8014):730-1.
Effetto di una singola dose di dimetilsolfossido sull'amiloidosi renale
90. T.Iwasaki, T.Hamano, K.Aizawa, K.Kobayashi, E. Kakishita. **A case of pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma successfully treated with dimethyl sulfoxide.** *Acta Haematol.*, 91 (1994), pp. 91-94
Un caso di amiloidosi polmonare associata a mieloma multiplo trattato con successo con dimetilsolfossido
91. I.Kedar, M.Greenwald, M.Ravid **Treatment of experimental murine amyloidosis with dimethyl sulfoxide.** *Eur. J. Clin. Invest.*, 7 (1977), pp. 149-149-
Trattamento dell'amiloidosi murina sperimentale con dimetilsolfossido
92. K.A.McCammon, A.N.Lentzner, R.P.Moriarty, P.F.Schellhammer. **Intravesical dimethyl sulfoxide for primary amyloidosis of the bladder.** *Urology*, 52 (1998), pp. 1136-1136-
Dimetilsolfossido intravesicale per amiloidosi primaria della vescica
93. P. Morassi, F. Massa, E. Mesesnel, D.Magris, B.D'Agnolo. **Treatment of amyloidosis with dimethyl sulfoxide (DMSO)** *Minerva Med.*, 80 (1989), pp. 65-65-
Trattamento dell'amiloidosi con dimetilsolfossido (DMSO).
94. E.Ozkaya-Bayazit, A.Kavak, H.Gungor, G.Ozarmagan **Intermittent use of topical dimethyl sulfoxide in macular and papular amyloidosis.** *Int. J. Dermatol.*, 37 (1998), pp. 949-949-
Uso intermittente di dimetilsolfossido topico nell'amiloidosi maculare e papulare
95. B.N.Swanson. **Medical use of dimethyl sulfoxide (DMSO).** *Review Rev Clin Basic Pharm* 1985 Jan-Jun;5(1-2):1-33.
Uso medico del dimetilsolfossido (DMSO).
96. De la Torre JC: **Alzheimer's disease as a vascular disorder: Nosological evidence.** *Stroke*, 2002, 33,
La malattia di Alzheimer come disturbo vascolare: evidenze nosologiche
97. De la Torre JC: **Is Alzheimer's a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma and dialectics.** *Lancet Neurology*, 2004, 3, 184–190.
L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa o vascolare? Dati, dogmi e dialettica.
98. De la Torre JC, Nelson N, Sutherland RJ, Pappas BA: **Reversal of ischemic-induced chronic memory dysfunction in aging rats with a free radical scavenger-glycolytic intermediate combination.** *Brain Res*, 1998,
Inversione della disfunzione della memoria cronica indotta da ischemia nei ratti anziani con una combinazione di intermedio glicolitico e scavenger dei radicali liberi.
99. Regelson W, Harkins SW: **"Amyloid is not a tombstone"— a summation. The primary role for cerebrovascular and CSF dynamics as factors in Alzheimer's disease (AD): DMSO, fluorocarbon oxygen carriers, thyroid hormonal, and other suggested therapeutic measures.** *Ann NY Acad Sci*, 1997, 826, 348–374.

L'amilioide non è una lapide" – una sintesi. Il ruolo primario delle dinamiche cerebrovascolari e del liquido cerebrospinale come fattori nella malattia di Alzheimer (AD): DMSO, trasportatori di ossigeno al fluorocarbonio, ormoni tiroidei e altre misure terapeutiche suggerite.

100. A RATIONAL NATURAL APPROACH TO TREATMENT OF ALZHEIMER'S AND OTHER DEMENTIA By Dr. Michael John Badanek, BS, DC, CNS, CTPP, DACBN, DCBCN, MSGR/CHEV)

UN APPROCCIO RAZIONALE E NATURALE AL TRATTAMENTO DELL'ALZHEIMER E DI ALTRE DEMENZE

101. L. Penazzi, J. Lorenge, F. Sündermann et al. DMSO modulates CNS function in a preclinical Alzheimer's disease model. *Neuropharmacology* 2017 Feb.

Il DMSO modula la funzione del sistema nervoso centrale in un modello preclinico della malattia di Alzheimer

102. G. Sadananda, J.D. Velmurugan, J.R. Subramaniam. Alzheimer Disease Causing A β -induced Paralysis in C. elegans Through Modulation of Glutamate/Acetylcholine Neurotransmission. *Ann Neurosci*, 2021 Jan

La malattia di Alzheimer che causa paralisi indotta da A β in C. elegans attraverso la modulazione della neurotrasmissione glutammato/acetilcolina.

103. S. Amemori, R. Iwakiri, H. Endo et al. Oral dimethyl sulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease: a retrospective patient chart review. *Gastroenterol* 2006 May.

Dimetilsolfossido orale per la complicazione dell'amiloidosi sistemica A nella malattia infiammatoria cronica: una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti.

104. Nilüfer Nermin Turan, Fatma Akar, Baran Budak, et al; How DMSO, a widely used solvent, affects spinal cord injury *Ann Vasc Surg* 2008 Jan;22(1).

Come il DMSO, un solvente ampiamente utilizzato, influisce sulla lesione del midollo spinale

105. M. Zileli, I. Ovul, T. Dalbasti, Effects of methyl prednisolone, dimethyl sulphoxide and naloxone in experimental spinal cord injuries in rats. *Neurol Res* 1988 Dec;10(4):232-5.

Effetti del metilprednisolone, del dimetilsolfossido e del naloxone nelle lesioni sperimentali del midollo spinale nei ratti

106. R. Shi, X. Qiao, et al. Dimethylsulfoxide enhances CNS neuronal plasma membrane resealing after injury in low temperature or low calcium. *Neurocytol* 2001 Sep-Oct.

Il dimetilsolfossido migliora la risigillatura della membrana plasmatica neuronale del SNC dopo lesioni a bassa temperatura o a basso contenuto di calcio.

107. Goldsmith HS: Can the standard treatment of acute spinal cord injury be improved? Perhaps the time has come. *Neurol Res*, 2007, 29, 16–20.

È possibile migliorare il trattamento standard della lesione acuta del midollo spinale? Forse è giunto il momento

108. Kajihara K, Kawanaga H, de la Torre JC, Mullan S: DMSO in the treatment of experimental acute spinal cord injury. *Surg Neurol*, 1973, 1, 16–22.

DMSO nel trattamento sperimentale delle lesioni acute del midollo spinale.

109. Gelderd JB, Fife WP, Bowers DE, Deschner SH, Welch DW: Spinal cord transection in rats: Therapeutic effects of dimethyl sulfoxide & hyperbaric oxygen. *Ann NY Acad Sci*, 1983, 411, 218–233.

Transezione del midollo spinale nei ratti: effetti terapeutici del dimetilsolfossido e dell'ossigeno iperbarico.

110. Gelderd JB, Welch DW, Fife WP, Bowers DE: Therapeutic effects of hyperbaric oxygen and dimethyl sulfoxide following spinal cord transections in rats. *Undersea Bio med Res*, 1980, 7, 305–20.

Effetti terapeutici dell'ossigeno iperbarico e del dimetilsolfossido dopo resezioni del midollo spinale nei ratti.

111. Goodnough J, Allen N, Nesham ME, Clendenon NR: The effect of dimethyl sulfoxide on gray matter injury in experimental spinal cord trauma. *Surg Neurol*, 1980, 13, 273–276.

L'effetto del dimetilsolfossido sulla lesione della materia grigia nel trauma sperimentale del midollo spinale

112. Coles JC, Ahmed SN, Mehta HU, Kaufmann JC: Role of free radical scavenger in protection of spinal cord during ischemia. *Ann Thorac Surg*, 1986, 41, 551–556.

Ruolo dello scavenger dei radicali liberi nella protezione del midollo spinale durante l'ischemia.

113. Zileli M, Ovul I, Dalbasti T: Effects of methyl prednisolone, dimethyl sulphoxide and naloxone in experimental spinal cord injuries in rats. *Neurol Res*, 1988, 10, 232–235.

Effetti del metilprednisolone, del dimetilsolfossido e del naloxone sulle lesioni sperimentali del midollo spinale nei ratti.

114. Heymann LD: Dimethyl sulfoxide-dog spinal trauma. *J Am Vet Med Assoc*, 1986, 188, 1354–1365.

Dimetilsolfossido: trauma spinale nel cane.

115. Rucker NC, Lumb WV, Scott RJ: Combined pharmacologic & surgical treatments for acute spinal cord trauma. *Am J Vet Res*, 1981, 42, 1138–1142.

Trattamenti farmacologici e chirurgici combinati per i traumi acuti del midollo spinale.

116. Shi R, Qiao X, Emerson N, Malcom A: Dimethylsulfoxide enhances CNS neuronal plasma membrane resealing after injury in low temperature or low calcium. *J Neurocytol*, 2001, 30, 829–833.

Il dimetilsolfossido migliora la risigillatura della membrana plasmatica neuronale del SNC dopo lesioni a bassa temperatura o a basso contenuto di calcio

117. R.V. Hill. Dimethyl sulfoxide in the treatment of retinal disease. *Ann NY Acad Sci* 1975 Jan 27.

Dimetilsolfossido nel trattamento delle malattie della retina

118. S. Altan, H. Sagzoz, Z. Ogurtan. Topical dimethyl sulfoxide inhibits corneal neovascularization and stimulates corneal repair in rabbits following acid burn. *Biotech Histochem* 2017.

Il dimetilsolfossido topico inibisce la neovascolarizzazione corneale e stimola la riparazione corneale nei conigli in seguito a bruciature acide

119. S. Altan, Z. Ogurtan. Dimethyl sulfoxide but not indomethacin is efficient for healing in hydrofluoric acid eye burns. *Burns* 2017 Feb;43(1).

Il dimetilsolfossido ma non l'indometacina è efficace per la guarigione delle ustioni oculari dell'acido fluoridrico

120. S.W. Jacob, D.C. Wood. Review: Dimethyl sulfoxide (DMSO). Toxicology, pharmacology, and clinical experience. *Am J Surg* 1967 Sep

Dimetilsolfossido (DMSO). Tossicologia, farmacologia ed esperienza clinica

121. Jacob, SW, Rosenbaum, EE: „Dimethylsulfoxid: Ein Werturteil nach zweijähriger klinischer Erfahrung“, Simposio DMSO, Vienna, Berlino / Saladruck, 1966, 90).

Dimetilsolfossido: un giudizio di valore basato su due anni di esperienza clinica",

122. L. Murdoch Revisione. Dimethyl sulfoxide (DMSO)—an overview. *Can J Hosp Pharm* 1982 maggio-giugno

Dimetilsolfossido (DMSO)—una panoramica.

123. D H Clifford, D C Lee, M O Lee Effects of dimethyl sulfoxide and acupuncture on the cardiovascular system of dogs *Ann NY Acad Sci* 1983

Effetti del dimetilsolfossido e dell'agopuntura sul sistema cardiovascolare dei cani

124. Jeffrey J. Tarrand, Paul R. LaSala, Xiang-Yang Han et al. Dimethyl Sulfoxide Enhances Effectiveness of Skin Antiseptics and Reduces Contamination Rates of Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2012 May.

Il dimetilsolfossido aumenta l'efficacia degli antisettici cutanei e riduce i tassi di contaminazione delle emocolture

125. Saeed, SA, Karimi, SJ, Suria. Differential effects of dimethyl sulfoxide on human platelet aggregation and arachidonic acid metabolism. *Comparative Study Biochem Med Metab Biol* 1988 Oct;

Effetti differenziali del dimetilsolfossido sull'aggregazione piastrinica umana e sul metabolismo dell'acido arachidonico

126. Gorog, P., Kovacs, IB: **Antiarthritic and antithrombotic effects of locally applied dimethyl sulfoxide**, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1975.
Effetti antiartritici e antitrombotici del dimetilsolfossido applicato localmente.
127. Kligman, AM: **Dimethyl sulfoxide**. *The Journal of American Medical Association*, 1965.
Dimetilsolfossido
128. [D C Wood](#) et al. **Pharmacologic and biochemical considerations of dimethyl sulfoxide**. *Ann N Y Acad Sci*. 1975.
Considerazioni farmacologiche e biochimiche del dimetilsolfossido
129. J.C: De la Torre. Revisione: **Role of dimethyl sulfoxide in prostaglandin-thromboxane and platelet systems after cerebral ischemia**. *Ann NY Acad Sci* 1983.
Ruolo del dimetilsolfossido nei sistemi prostaglandina-trombossano e piastrinici dopo ischemia cerebrale
130. L.C.Antunes, M.M.Buckner, S.D.Auweter, R.B.Ferreira, P.Lolic, B.B.Finlay. **Inhibition of Salmonella host cell invasion by dimethyl sulfide** *Appl. Environ. Microbiol.*,76 (2010).
Inibizione dell'invasione delle cellule ospiti della Salmonella da parte del dimetilsolfossido
131. [S L Spruance](#), [J C Stewart](#), [D J Freeman](#), et al. **Clinical Trial: Early application of topical 15% idoxuridine in dimethyl sulfoxide shortens the course of herpes simplex labialis: a multicenter placebo-controlled trial**. *J Infect Dis* 1990 Feb.
L'applicazione precoce di idoxuridina topica al 15% in dimetilsolfossido accorcia il decorso dell'herpes simplex labiale: uno studio multicentrico controllato con placebo
132. C.J.Czuprynski, P.M.Henson, P.A.Campbell. **Effect of dimethyl sulfoxide on the in vitro and in vivo bactericidal activity of human and mouse neutrophils and mononuclear phagocytes**. Comparative Study, *Inflammation* 1984.
Effetto del dimetilsolfossido sull'attività battericida in vitro e in vivo dei neutrofili e dei fagociti mononucleari umani e di topo
133. C.Ansel, W.P.Norred, I.L.Roth. **Antimicrobial activity of dimethyl sulfoxide against Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, and Bacillus megaterium**. First published: July 1969, *Journal of Pharmaceutical Sciences* [Howard](#)
Attività antimicrobica del dimetilsolfossido contro Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa e Bacillus megaterium.
134. J S Aguilar, D Roy, P Ghazal, E K Wagner **Dimethyl sulfoxide blocks herpes simplex virus-1 productive infection in vitro acting at different stages with positive cooperativity. Application of micro-array analysis**. *BMC Infect Dis*, 2002.
Il dimetilsolfossido blocca l'infezione produttiva da virus herpes simplex-1 in vitro, agendo in diverse fasi con cooperatività positiva. Applicazione dell'analisi micro-array.
135. Cuong Hoang, Anh Kim Nguyen, Thai Q Nguyen et al. Review: **Application of Dimethyl Sulfoxide as a Therapeutic Agent and Drug Vehicle for Eye Diseases**. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2021 Oct.
Applicazione del dimetilsolfossido come agente terapeutico e veicolo farmacologico per le malattie degli occhi
136. Ali Hosseinzadeh, Abbas Tavakolian, Vahid Kia, et al. **Application of nasal spray containing dimethyl sulfoxide (DMSO) and ethanol during the COVID-19 pandemic may protect healthcare workers: A randomized controlled trials**.
L'applicazione di spray nasale contenente dimetilsolfossido (DMSO) ed etanolo durante la pandemia di COVID-19 può proteggere gli operatori sanitari: studi randomizzati controllati.
137. Juliana C Ferreira, Samar Fadl, Metehan Ilter. **Dimethyl sulfoxide reduces the stability but enhances catalytic activity of the main SARS-CoV-2 protease 3CLpro**. *FASEB J*, 2021 Aug.
Il dimetilsolfossido riduce la stabilità ma aumenta l'attività catalitica della principale proteasi SARS-CoV-2 3CLpro.
138. R Miranda-Tirado. **Dimethyl sulfoxide therapy in chronic skin ulcers**. *Ann N Y Acad Sci* 1975 Jan 27.
Terapia con dimetilsolfossido nelle ulcere cutanee croniche
139. Lovelock J.E., Bichop M.W.H. **Prevention of freezing damage to living cells by dimethyl sulfoxide** *Nature*, 183 (1959).
Prevenzione dei danni da congelamento alle cellule viventi mediante dimetilsolfossido
140. Ashwood-Smith M.J. **Radioprotective and cryoprotective properties of dimethyl sulfoxide in cellular systems**. *Ann. New York Acad. Sci.*, 742 (1967).
Proprietà radioprotettive e crioprotettive del dimetilsolfossido nei sistemi cellulari
141. Robert L. Perlman, J. Wolff. **Dimethyl Sulfoxide: An Inhibitor of Liver Alcohol Dehydrogenase**. *SCIENCE* 19 Apr 1968 Vol 160.
Dimetilsolfossido: un inibitore dell'alcol deidrogenasi epatica
142. J H Brown. **Dimethyl sulfoxide (DMSO)--a unique therapeutic entity**. *Aviat Space Environ Med*, 1982 Jan.
Dimetilsolfossido (DMSO): un'entità terapeutica unica.
143. C A Vinnik, S W Jacob; Case Reports: **Dimethylsulfoxide (DMSO) for human single-stage intraoperative tissue expansion and circulatory enhancement**. *Aesthetic Plast Surg*, 1991.
Dimetilsolfossido (DMSO) per l'espansione intraoperatoria dei tessuti umani in un'unica fase e il miglioramento circolatorio
144. L Rand-Luby, R F Pommier, S T Williams, E A Woltering, K A Small, W S Fletcher; **Clinical Trial: Improved outcome of surgical flaps treated with topical dimethylsulfoxide**. *Ann Surg*, 1996 Oct;224(4):583-9.
Miglioramento dell'esito dei lembi chirurgici trattati con dimetilsolfossido topico
145. O Celen, E Yildirim, U Berberoğlu. **Clinical Trial. Prevention of wound edge necrosis by local application of dimethylsulfoxide**. *Acta Chir Belg*, 2005 May-Jun.
Prevenzione della necrosi del bordo della ferita mediante applicazione locale di dimetilsolfossido
146. Chi-Chung Wang, Sheng-Yi Lin, Yi-Hua Lai et al. **Dimethyl Sulfoxide Promotes the Multiple Functions of the Tumor Suppressor HLJ1 through Activator Protein-1 Activation in NSCLC Cells**. *PLoS One*, 2012 Apr 17.
Il dimetilsolfossido promuove le molteplici funzioni del soppressore tumorale HLJ1 attraverso l'attivazione della proteina attivatrice-1 nelle cellule NSCLC
147. Ba X Hoang, Dao M Tran, Hung Q Tran et al. **Clinical Trial: Dimethyl sulfoxide and sodium bicarbonate in the treatment of refractory cancer pain**. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2011.
Dimetilsolfossido e bicarbonato di sodio nel trattamento del dolore oncologico refrattario
148. Ba X Hoang, Bao T Le, Hau D Tran, Cuong Hoang, et al. **Dimethyl sulfoxide-sodium bicarbonate infusion for palliative care and pain relief in patients with metastatic prostate cancer**. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2011.
Infusione di dimetilsolfossido-bicarbonato di sodio per cure palliative e sollievo dal dolore nei pazienti con cancro alla prostata metastatico.
149. Vondráček J, Soucek K, Sheard MA, Chramostová K, Andrysik Z, et al. **Dimethyl sulfoxide potentiates death receptor-mediated apoptosis in the human myeloid leukemia U937 cell line through enhancement of mitochondrial membrane depolarization**. *Leuk Res*. 2006;30:81–89.
Il dimetilsolfossido potenzia l'apoptosi mediata dal recettore della morte nella linea cellulare della leucemia mieloide umana U937 attraverso il potenziamento della depolarizzazione della membrana mitocondriale.
150. Goto I, Yamamoto-Yamaguchi Y, Honma Y. **Enhancement of sensitivity of human lung adenocarcinoma cells to growth-inhibitory activity of interferon- α by differentiation inducing agents**. *Br J Cancer*. 1996.
Miglioramento della sensibilità delle cellule di adenocarcinoma polmonare umano all'attività inibitoria della crescita dell'interferone- α mediante agenti che inducono la differenziazione.

151. Koizumi K, Tsutsumi Y, Yoshioka Y, Watanabe M, Okamoto T, et al. **Anti-angiogenic effects of dimethyl sulfoxide on endothelial cells.** *Biol Pharm Bull.* 2003.
- Effetti antiangiogenici del dimetilsolfossido sulle cellule endoteliali.
152. Lee YR, Shim HJ, Yu HN, Song EK, Park J, et al. **Dimethylsulfoxide induces upregulation of tumor suppressor protein PTEN through nuclear factor- κ B activation in HL-60 cells.** *Leuk Res.* 2005.
- Il dimetilsolfossido induce la regolazione positiva della proteina soppressore del tumore PTEN attraverso l'attivazione del fattore nucleare- κ B nelle cellule HL-60.
153. Eter N, Spitznas M. **DMSO mimics inhibitory effects of thalidomide on choriocapillary endothelial cell proliferation in culture.** *Br J Ophthalmol.* 2002.
- Il DMSO imita gli effetti inibitori della talidomide sulla proliferazione delle cellule endoteliali coriocalpillari in coltura.
154. Ceresaletti KM, Blieden TM, Harwell LW, Welsh KM, Frelinger JG, et al. **Alteration of the metastatic potential of line 1 lung carcinoma cells: opposite effects of class I antigen induction by interferons versus DMSO or gene transfection.** *Cell Immunol.* 1990.
- Alterazione del potenziale metastatico delle cellule del carcinoma polmonare di linea 1: effetti opposti dell'induzione dell'antigene di classe I mediante interferoni rispetto a DMSO o trasfezione genica.
155. Liu J, Yoshikawa H, Nakajima Y, Tasaka K. **Involvement of mitochondrial permeability transition and caspase-9 activation in dimethyl sulfoxide-induced apoptosis of EL-4 lymphoma cells.** *Int Immunopharmacol.* 2001.
- Coinvolgimento della transizione di permeabilità mitocondriale e dell'attivazione della caspasi-9 nell'apoptosi indotta da dimetilsolfossido delle cellule del linfoma EL-4.
156. Stewart B.H., Branson A.C., Hewitt C.B., Kiser W.S., Straffon R.A. **The Treatment of Patients with Interstitial Cystitis, with Special Reference to Intravesical DMSO.** *J. Urol.*, 107 (1972).
- Il trattamento dei pazienti con cistite interstiziale, con particolare riferimento al DMSO intravesicale
157. Ek A., Engberg A., Frödin L., Jönsson G. **The use of dimethylsulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis.** *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 12 (1978).
- L'uso del dimetilsolfossido (DMSO) nel trattamento della cistite interstiziale
158. Fowler J.E. Jr. **Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis.** *Urology*, 18 (1981).
- Studio prospettico del dimetilsolfossido intravesicale nel trattamento della sospetta cistite interstiziale precoce
159. Biggers R.D. **Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis.** *Urology*, 28 (1986).
- Auto-somministrazione di dimetilsolfossido (DMSO) per la cistite interstiziale
160. Barker S.B., Matthews P.N., Philip P.F., Williams G. **Prospective study of intravesical dimethyl sulphoxide in the treatment of chronic inflammatory bladder disease.** *Br. J. Urol.*, 59 (1987).
- Studio prospettico del dimetilsolfossido intravesicale nel trattamento della malattia infiammatoria cronica della vescica
161. Rossberaer J., Fall M., Pecker R. **Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome.** *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 39 (2005).
- Valutazione critica del trattamento con dimetilsolfossido per la cistite interstiziale: disagio, effetti collaterali e risultato del trattamento.
162. R. Perez-Marrero R., Emerson L.E., Feltis J.T. **A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis** *J. Urology*, 1988.
- Uno studio controllato del dimetilsolfossido nella cistite interstiziale.
163. Pecker R., Haghsheeno M.A., Holmäng S., Fall M. **Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study.** *J. Urol.* 2000.
- Bacillo intravesicale di Calmette-Guerin e dimetilsolfossido per il trattamento della cistite interstiziale classica e non ulcerosa: studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco.
164. Sairanen J., Leppilähti M., Tammela T.L., Paananen I., Aaltomaa S., Taari K., Ruutu M. **Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/ interstitial cystitis and the impact of four treatments on it.** *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 43 (2009).
- Valutazione della qualità della vita correlata alla salute nei pazienti con sindrome della vescica dolorosa/cistite interstiziale e l'impatto di quattro trattamenti su di essa.
165. Shalom D.F., Klappe A., Lin S., Gurshumov E. **Use of the pain urgency frequency (PUF) questionnaire to measure response of patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome to a treatment regimen of intravesical DMSO and 1% lidocaine solution.** *J. Pelvic Med. Surg.*, 15 (2009).
- Utilizzo del questionario sulla frequenza dell'urgenza del dolore (PUF) per misurare la risposta dei pazienti con cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa a un regime di trattamento con DMSO intravesicale e soluzione di lidocaina all'1%.
166. Hung M.J., Chen Y.T., Shen P.S., Hsu S.T., Chen G.D., Ho E.S. **Risk factors that affect the treatment of interstitial cystitis using intravesical therapy with a dimethyl sulfoxide cocktail.** *Int. Urogynecol. J.*, 23 (2012).
- Fattori di rischio che influenzano il trattamento della cistite interstiziale mediante terapia intravesicale con un cocktail di dimetilsolfossido.
167. Stav K., Beberashvili I., Lindner A., Leibovici D. **Predictors of response to intravesical dimethyl-sulfoxide cocktail in patients with interstitial cystitis.** *Urology*, 80 (2012).
- Predittori della risposta al cocktail di dimetil-solfossido intravesicale nei pazienti con cistite interstiziale.
168. Gallego-Vilar D., Garcia-Fadrique G. et al. **Maintenance of the response to dimethyl sulfoxide treatment using hyperbaric oxygen in interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a prospective, randomized, comparative study.** *Urol. Int.* (2013).
- Mantenimento della risposta al trattamento con dimetilsolfossido utilizzando ossigeno iperbarico nella cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa: uno studio prospettico, randomizzato, comparativo
169. Gafni-Kane A., Botros S.M., H. Du H., Sand R.I., Sand P.K. **Measuring the success of combined intravesical dimethyl sulfoxide and triamcinolone for treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis.** *Int. Urogynecol. J.*, 24 (2013).
- Misurazione del successo della somministrazione intravesicale combinata di dimetilsolfossido e triamcinolone per il trattamento della sindrome del dolore alla vescica/cistite interstiziale.
170. Rawls W.F., Cox L., Rovner E.S. **Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review.** *Neurourol. Urodyn.*, 36 (2017).
- Dimetilsolfossido (DMSO) come terapia intravesicale per la cistite interstiziale/sindrome del dolore vescicale: una revisione.
171. J Zev Shainhouse, Lisa M Grierson, Zahid Naseer. Clinical Trial. **A long-term, open-label study to confirm the safety of topical diclofenac solution containing dimethyl sulfoxide in the treatment of the osteoarthritic knee.** *Am J Ther* 2010.
- Uno studio a lungo termine, in aperto, per confermare la sicurezza della soluzione topica di diclofenac contenente dimetilsolfossido nel trattamento del ginocchio osteoartritico.
172. S L Spruance, J C Stewart, D J Freeman et al. Clinical Trial. **Early application of topical 15% idoxuridine in dimethyl sulfoxide shortens the course of herpes simplex labialis: a multicenter placebo-controlled trial.** *J Infect Dis* 1990.

L'applicazione precoce di idoxuridina topica al 15% in dimetilsolfossido accorcia il decorso dell'herpes simplex labiale: uno studio multicentrico controllato con placebo.

173. K H Kaidbey. **Therapy of resistant psoriasis with topical corticosteroids and dimethylsulfoxide.** Clinical Trial *Dermatologica*, 1976;152(5):316-20.

Terapia della psoriasi resistente con corticosteroidi topici e dimetilsolfossido.

174. J R Simpson. Clinical Trial: **Idoxuridine in the treatment of herpes zoster.** *Practitioner* 1975 Aug;215.

Iodoxuridina nel trattamento dell'herpes zoster

175. B. E. Juel-Jensen, F. O. MacCallum, A. M. R. Mackenzie and M. C. Pike. **Treatment Of Zoster With Idoxuridine In Dimethyl Sulphoxide. Results Of Two Double-Blind Controlled Trials.** *The British Medical Journal*. Vol. 4, (Dec 26. 1970).

Trattamento dello Zoster con Idoxuridina in Dimetilsolfossido. Risultati di due studi clinici controllati in doppio cieco

176. Ba X Hoang, Dao M Tran, Hung Q Tran et al. Clinical Trial **Dimethyl sulfoxide and sodium bicarbonate in the treatment of refractory cancer pain.** *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011.

177. E Ozkaya-Bayazit, A Kavak, H Güngör, G Ozarmagan. **Intermittent use of topical dimethyl sulfoxide in macular and papular amyloidosis.** *Int J Dermatol* 1998 Dec.

Uso intermittente di dimetilsolfossido topico nell'amiloidosi maculare e papulare.

178. W W Zuurmond, P N Langendijk, P D Bezemer et al. **Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1996 Mar.

Trattamento della distrofia simpatica riflessa acuta con DMSO 50% in crema grassa.

179. Iu V Murav'ev. Comparative Study. **Treatment of rheumatoid synovitis by intra-articular administration of dimethyl sulfoxide and corticosteroids.** *Ter Arkh* 1986. [Article in Russian].

Trattamento della sinovite reumatoide mediante somministrazione intra-articolare di dimetilsolfossido e corticosteroidi.

180. Kloverpris, A. Fomsgaard, A. Handley et al. **Dimethyl sulfoxide (DMSO) exposure to human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) abolish T cell responses only in high concentrations and following incubation for more than two hours.** *J. Immunol. Methods*, 356 (2010).

L'esposizione al dimetilsolfossido (DMSO) delle cellule mononucleari del sangue periferico umano (PBMC) abolisce le risposte delle cellule T solo in alte concentrazioni e dopo una incubazione per più di due ore.

181. Morton Walker D.P.M. **An easy-to-understand, up-to-date guide on the highly publicized drug, DMSO.** Penguin, 1 gen 1993-352 pagine.

Una guida aggiornata e di facile comprensione sul farmaco ampiamente pubblicizzato, il DMSO.

182. R D Brobyn. **The human toxicology of dimethyl sulfoxide.** *Ann N Y Acad Sci*. 1975 Jan.

La tossicologia umana del dimetilsolfossido

183. A M Kligman. **TOPICAL PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF DIMETHYL SULFOXIDE.** *JAMA*, 1965 Sep.

FARMACOLOGIA E TOSSICOLOGIA TOPICA DEL DIMETILSOLFOSIDO

184. Finney JW, Urschel HC, Balla GA et al. **Protection of the ischemic heart with DMSO alone or DMSO with hydrogen peroxide.** *JT Annals of the New York Academy of Sciences*. 01 Mar 1967.

185. Lohs K, Damerau W, Schramm. **Question of carcinogenic action of dimethyl sulfoxide (DMSO).** *T Archiv fur Geschwulstforschung*, 01 Jan 1971, 37(1):1-3Language: ger.

Questione di azione cancerogena del dimetilsolfossido (DMSO)].

186. N.A. David. **The pharmacology of dimethyl sulfoxide.** Published in *Annual Review of Pharmacology* 1972. Chemistry, Medicine

La farmacologia del dimetilsolfossido.

187. M B Sulzberger, T A Cortese Jr, L Fishman, H S Wiley, P S Peyakovich. **Some effects of DMSO on human skin in vivo** *Ann N Y Acad Sci*. 1967 Mar.

Alcuni effetti del DMSO sulla pelle umana in vivo

188. FDA. www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073395.pdf (2012). **189.** Ford DJ, Raj PP, Singh P, Regan KM, Ohlweiler D. **Differential peripheral nerve block by local anesthetics in the cat.** *Anesthesiology*. 1984 Jan.

Blocco differenziale dei nervi periferici con anestetici locali nel gatto.

190. Riccioppo Neto FR, Sperelakis N. **Effects of lidocaine, procaine, procainamide and quinidine on electrophysiological properties of cultured embryonic.** Comparative study. *J Pharmacol*. 1985 Dec;86(4):817-26)

Effetti della lidocaina, della procaina, della procainamide e della chinidina sulle proprietà elettrofisiologiche degli embrioni coltivati.

191. Reuter, U., Oettmeier, R., Nazlikul H., **Procaine and Procaine-Base-Infusion: A Review of the Safety and Fields of Application after Twenty Years of Use.** *StK-Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie*, 4/2000

Procaina e infusione a base di procaina: una revisione della sicurezza e dei campi di applicazione dopo vent'anni di utilizzo.

192. **The DMSO-Cancer Connection**; <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.2020.34.s1.03158>

193. **E J Tucker, A Carrizo. Haematoxylon dissolved in dimethylsulfoxide used in recurrent neoplasms.** *Int Surg*, 1968.

Ematossilina disciolta in dimetilsolfossido utilizzato nelle neoplasie ricorrenti.

194. *A Cancer Journal for Clinicians* (The flagship journal of the American Cancer Society).

Unproven methods of cancer management: Hoematoxylon dissolved in dimethylsulfoxide (D.M.S.O.), First published: November/December 1971.

Metodi non comprovati di gestione del cancro: Ematossilina disciolta in dimetilsolfossido (D.M.S.O.).

195. Libro del dottor Andreas Ludwig Kalcker : "Salute Proibita", Voedia edizioni

196. pagina 205 del libro: "Antichi Segreti di un Maestro Guaritore", autore: Dott. Clint G. Rogers, PhD.

Bibliografia capitolo III: Boro

1. Haseeb Khaliq, Zhong Juming, Peng Ke-Mei. **The Physiological Role of Boron on Health** *Integr Med (Encinitas)*. 2015 Aug; 14(4): 35–48. Nothing Boring About Boron [Lara Pizzorno](#), MDiv, MA, LMT.
- Il ruolo fisiologico del boro sulla salute.
2. Forrest H. Nielsen and Susan L. Meacham. **Growing Evidence for Human Health Benefits of Boron**, Medicine, Environmental Science, *Chemistry Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. First published online May 9, 2011.
- Prove crescenti dei benefici del boro per la salute umana.
3. [Rex Newnham](#) ARTHRITIS: THE MAINSTAY OF THE "HEALTH INDUSTRY" THE DISEASE THAT "HEALTH" AUTHORITIES DON'T WANT CURED. [Food IncBorax](#).
- ARTRITE: IL PILASTRO DELL'"INDUSTRIA SANITARIA" LA MALATTIA CHE LE AUTORITÀ "SANITARIE" NON VOGLIONO CHE VENGA CURATA.
4. Rex Newnham and Associates **Essentiality of Boron for Healthy Bones and Joints** *North Yorkshire, England. Environmental Health Perspectives*.
- Essenzialità del boro per ossa e articolazioni sane.
5. Sameh A., Abdelnour, Mohamed E., A. El-Hack et al: **The vital roles of boron in animal health and production: A comprehensive review.** *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* December 2018, Pages 296-304.
- I ruoli vitali del boro nella salute e nella produzione degli animali: una revisione completa.
6. I. Donoiu, C. Militaru et al: A review: **Effects of boron-containing compounds on cardiovascular disease risk factors.** *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology Volume 50*, December 2018.
- Effetti dei composti contenenti boro sui fattori di rischio di malattie cardiovascolari.
7. Bhaskar C Das Pritam et al., **Boron chemicals in diagnosis and therapeutics**, Review *Future Med Chem* 2013.
- Prodotti chimici del boro nella diagnosi e nella terapia.
8. [Eslam Essam M.](#), [Nezaket Türkel](#) et al: **Boron Derivatives Inhibit the Proliferation of Breast Cancer Cells and Affect Tumor-Specific T Cell Activity In Vitro by Distinct Mechanisms.** *Biol Trace Elem Res* 2023 Dec;201(12):5692-5707.
- I derivati del boro inibiscono la proliferazione delle cellule di cancro al seno e influenzano l'attività delle cellule T tumore-specifiche in vitro mediante meccanismi distinti.
9. [Yan Cui Meiko I Winton](#), [Zuo-Feng Zhang](#) et al.: **Dietary boron intake and prostate cancer risk**, *Oncol Rep* 2004.
- Assunzione di boro nella dieta e rischio di cancro alla prostata.
10. [Wade T Barranco](#), [Curtis D Eckhert](#).. **Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation.** *Cancer Lett* 2004.
- L'acido borico inibisce la proliferazione delle cellule tumorali della prostata umana.
11. W.T: Barranco, [Paul F Hudak](#), **Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk.** *Cancer Causes Control* 2007.
Valutazione degli effetti ecologici e in vitro del boro sul rischio di cancro alla prostata.
12. Carper SW, Hall C, Meacham SL. **Boric acid and phenyl boric acid induce apoptosis in prostate cancer cell lines.** *Cell Biol Toxicol.* 2007.
L'acido borico e l'acido fenilborico inducono l'apoptosi nelle linee cellulari del cancro alla prostata.
13. Elegbede AF. **Boric Acid Inhibits Cell Growth and Induces Apoptosis in Breast Cancer Cells** [master's thesis]. Las Vegas, NV: University of Las Vegas Nevada; 2007.
- L'acido borico inibisce la crescita cellulare e induce l'apoptosi nelle cellule di cancro al seno.
14. Korkmaz M, Uzgören E, Bakirdere S, et al. **Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells.** *Environ Toxicol.* 2007.
- Effetti del boro alimentare sulla citopatologia cervicale e sulla frequenza dei micronuclei nelle cellule buccali esfoliate.
15. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, et al. **Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women.** *Am J Epidemiol.* 2008.
- Boro alimentare e terapia ormonale sostitutiva come fattori di rischio per il cancro del polmone nelle donne.
16. Genin E, Reboud-Ravaux M, Vidal J. **Proteasome inhibitors: recent advances and new perspectives in medicinal chemistry.** *Curr Top Med Chem.* 2010.
- Inibitori del proteasoma: recenti progressi e nuove prospettive in chimica farmaceutica.
17. San Miguel J, Bladé J, Boccadoro M, et al. **A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. Review,** *Oncologist* 2006 Jan;11(1):51-61.
- Un aggiornamento pratico sull'uso di bortezomib nella gestione del mieloma multiplo.
18. Codony-Servat J, Tapia MA, Bosch M, et al. **Differential cellular and molecular effects of bortezomib, a proteasome inhibitor, in human breast cancer cells.** *Mol Cancer Ther.* 2006;5(3):665–675.
- Effetti cellulari e molecolari differenziali del bortezomib, un inibitore del proteasoma, nelle cellule di cancro al seno umano.
19. Schmid P, Kühnhardt D, Kiewe P, et al. **A Phase I/II study of bortezomib and capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with taxanes and/or anthracyclines.** *Ann Oncol.* 2008.
- Uno studio di fase I/II su bortezomib e capecitabina in pazienti con carcinoma mammario metastatico precedentemente trattati con taxani e/o antracicline.
20. Schenkein DP. **Preclinical data with bortezomib in lung cancer.** *Clin Lung Cancer.* 2005;7(Suppl 2).
- Dati preclinici con bortezomib nel cancro del polmone.
21. Davies AM, Lara PN, Jr, Mack PC, Gandara DR. **Incorporating bortezomib into the treatment of lung cancer.** *Clin Cancer Res.* 2007.
- Incorporazione di bortezomib nel trattamento del cancro ai polmoni.
22. Voutsadakis IA, Patrikidou A, Tsapakidis K, et al. **Additive inhibition of colorectal cancer cell lines by aspirin and bortezomib.** *Int J Colorectal Dis.* 2010.
- Inibizione additiva delle linee cellulari di cancro del colon-retto mediante aspirina e bortezomib.
23. Cusack JC, Jr, Liu R, Houston M, et al. **Enhanced chemosensitivity to CPT-11 with proteasome inhibitor PS-341: implications for systemic nuclear factor-kappaB inhibition.** *Cancer Res.* 2001.
- Chemosensibilità potenziata al CPT-11 con l'inibitore del proteasoma PS-341: implicazioni per l'inibizione sistemica del fattore nucleare-kappaB.
24. [M A Kisacam](#), [P Ambarcioglu](#), [A Yakan](#): **Calcium fructoborate regulate colon cancer (Caco-2) cytotoxicity through modulation of apoptosis.** *J Biochem Mol Toxicol* 2022.
- Il fruttoborato di calcio regola la citotossicità del cancro del colon (Caco-2) attraverso la modulazione dell'apoptosi.
25. Papandreou CN, Logothetis CJ. **Bortezomib as a potential treatment for prostate cancer.** *Cancer Res.* 2004.
- Bortezomib come potenziale trattamento per il cancro alla prostata.
26. Hu W, Zheng RR, Cui HX, Yue D, Wang Y, Jiang YH. **Effects of bortezomib in sensitizing human prostate cancer cell lines to NK-mediated cytotoxicity.** *Asian J Androl.* 2012.
- Effetti di bortezomib nella sensibilizzazione delle linee cellulari di cancro alla prostata umana alla citotossicità mediata da NK.
27. Eckhert, W. Barranco, D. Kim, **Boron and prostate cancer a model for understanding boron biology.** *Advances in Plant and Animal Boron Nutrition* Conference paper Springer, Netherlands, Dordrecht 2007.

- Boro e cancro alla prostata un modello per comprendere la biologia del boro.
- 28. Nawrocki ST, Carew JS, Pino MS, et al. **bortezomib sensitizes pancreatic cancer cells to endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis.** *Cancer Res.* 2005.
- bortezomib sensibilizza le cellule tumorali del pancreas all'apoptosi mediata dallo stress del reticolo endoplasmatico.
- 29. Sartore-Bianchi A, Gasparri F, Galvani A, et al. **bortezomib inhibits nuclear factor- κ B dependent survival and has potent in vivo activity in mesothelioma.** *Clin Cancer Res.* 2007.
- bortezomib inibisce la sopravvivenza dipendente dal fattore nucleare κ B e ha una potente attività in vivo nel mesotelioma.
- 30. Landowski TH, Megli CJ, Nullmeyer KD, Lynch RM, Dorr RT. **Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca²⁺ is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines.** *Cancer es.* 2005.
- La disregolazione del Ca²⁺ mediata dai mitocondri è un determinante critico della citotossicità di Velcade (PS-341/bortezomib) nelle linee cellulari di mieloma.
- 31. Piva R, Ruggeri B, Williams M, et al. **CEP-18770: a novel, orally active proteasome inhibitor with a tumor-selective pharmacologic profile competitive with bortezomib.** *Blood.* 2008.
- un nuovo inibitore del proteasoma attivo per via orale con un profilo farmacologico tumore-selettivo competitivo con bortezomib.
- 32. Achanta G, Modzelewska A, Feng L, Khan SR, Huang P. **A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome.** *Mol Pharmacol.* 2006.
- il derivato boronico-calcone mostra una potente attività antitumorale attraverso l'inibizione del proteasoma.
- 33. Blood, 2009. **LYMPHOID NEOPLASIA. Bortezomib induces canonical nuclear factor- κ B activation in multiple myeloma cells.** T Hideshima, H Ikeda, D Chauhan, Y Okawa, N Raje, K Podar, C Mitsiades, N C. Munshi, P G. Richardson, R D. Carrasco, K C. Anderson
- Il bortezomib induce l'attivazione canonica del fattore nucleare- κ B in cellule multiple di mieloma.
- 34. PG Richardson, B Barlogie, J Berenson, S Singhal, S Jagannath, D Irwin, SV Rajkumar **A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma.** *New England Journal of Medicine*, 2003.
- Uno studio di fase 2 del bortezomib in mieloma recidivante e refrattario.
- 35. Myong-Hee Sung · Lorena Bagain · Zhong Chen · ... · James G. McNally · Carter Van Waes · Gordon L. Hager **Dynamic Effect of Bortezomib on Nuclear Factor- κ B Activity and Gene Expression in Tumor Cells.** *Molecular Pharmacology*, 2008.
- Effetto dinamico del bortezomib sull'attività del fattore nucleare κ B e sull'espressione genica nelle cellule tumorali.
- 36. [J G Penland](#) **Dietary boron, brain function, and cognitive performance.** *Clinical Trial Environ Health Perspect.*
- Boro alimentare, funzione cerebrale e prestazioni cognitive.
- 38. [J G Penland](#); **The importance of boron nutrition for brain and psychological function.** Review. *Biol Trace Elem Res* 1998.
- L'importanza della nutrizione con boro per la funzione cerebrale e psicologica.
- 39...40. [F H Nielsen](#). **The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron.** *Biol Trace Elem Res.* 1998.
- La giustificazione per fornire una guida dietetica per l'apporto nutrizionale di boro.
- 40. [Andrei Bită](#), [Ion Romulus Scorei](#); **New Insights into Boron Essentiality in Humans and Animals.** *Int J Mol Sci.* 2022 Aug.
- Nuove intuizioni sull'essenzialità del boro negli esseri umani e negli animali.
- 41. X. Zheng, Ke Xiao et al **Effect of Boric Acid Supplementation on the Expression of BDNF in African Ostrich Chick Brain.** *Biol Trace Elem Res* 2016.
- Effetto della supplementazione di acido borico sull'espressione di BDNF nel cervello di pulcino di struzzo africano.
- 42. [Pavan Thapak](#), [Pragyanshu Khare](#) et al. **Neuroprotective Effect of 2-Aminoethoxydiphenyl Borate (2-APB) in Amyloid β -Induced Memory Dysfunction: A Mechanistic Study.** *Cell Mol Neurobiol* 2022.
- Effetto neuroprotettivo del 2-amminoetossidifenil borato nella disfunzione della memoria indotta dall'amiloide- β : uno studio meccanicistico.
- 43. [Çağrı Özdemir](#), [Mustafa Arslan](#) et al **Therapeutic Efficacy of Boric Acid Treatment on Brain Tissue and Cognitive Functions in Rats with Experimental Alzheimer's Disease.** *Drug Des Devel Ther* 2023.
- Efficacia terapeutica del trattamento con acido borico sul tessuto cerebrale e sulle funzioni cognitive nei ratti con malattia di Alzheimer sperimentale.
- 44. [Mónica Barrón-González](#), [Alexia V Montes-Aparicio](#) et al. **Boron-containing compounds on neurons: actions and potential applications for the treatment of neurodegenerative diseases.** Review. *J Inorg Biochem* 2023.
- Composti contenenti boro sui neuroni: azioni e potenziali applicazioni per il trattamento delle malattie neurodegenerative.
- 45. S Bayıl, Ö Özdemir Tozlu, B Karagul. **Synthesized boron compounds: Neurotoxic and oxidative effects in an in vitro model of Alzheimer's disease.** *Science Progress*, 2025.
- Composti sintetici del boro: effetti neurotossici e ossidativi in un modello in vitro del morbo di Alzheimer.
- 46. A Das, V Rajput, D Chowdhury, R Choudhary, S H Bodakhe. **Boron: An intriguing factor in retarding Alzheimer's progression.** *Neurochem Int.* 2024
- Boro: Un fattore intrigante nel rallentare la progressione dell'Alzheimer
- 47. N Aydin, H Turkez, O Ozdemir Tozlu, M Enes Arslan, M Yavuz, E Sonmez, O Firat Ozpolat, I Cacciatore, A Di Stefano, A Mardinoglu **Ameliorative Effects by Hexagonal Boron Nitride Nanoparticles against Beta Amyloid Induced Neurotoxicity.** *Nanomaterials* (Basel). 2022.
- Effetti migliorativi delle nanoparticelle di nitrato di boro esagonali contro la neurotossicità indotta da beta-amiloide
- 48. I. Cacciatore et al. **Boron-based hybrids as novel scaffolds for the development of drugs with neuroprotective properties.** *RSC Med. Chem.* (2021).
- Ibridi a base di boro come nuove impalcature per lo sviluppo di farmaci con proprietà neuroprotettive.
- 49. Becker RA, Bykov YV. **BORON PREPARATIONS IN PSYCHIATRY AND NEUROLOGY: THEIR RISE, FALL AND RENEWED INTEREST.** *Acta Biomed. Scient.* (East Siberian Biomedical Journal) 2018.
- Preparati al boro in psichiatria e neurologia: la loro ascesa, caduta e rinnovato interesse.
- 50. [Vishnu Priya Sampath](#), [Shiv Vardan Singh](#), [Ilana Pelov](#) et al. **Chemical Element Profiling in the Sera and Brain of Bipolar Disorders Patients and Healthy Controls.** *Int J Mol Sci* 2022.
- Profilo degli elementi chimici nei sieri e nel cervello di pazienti affetti da disturbi bipolari e controlli sani.
- 51. E D Farfán-García, M C Rosales-Hernández, E L Castillo-García, A Abad-García, O Ruiz-Maciel, L M Velasco-Silveyra, A Y González-Muñiz, E Andrade-Jorge, M A Soriano-Ursúa. **Identification and evaluation of boronic compounds ameliorating cognitive deficit in orchietomized rats.** *J Trace Elem Med Biol.* 2022
- Identificazione e valutazione di composti boronici che alleviano il deficit cognitivo nei ratti orchietomizzati
- 52. P. Libby, Y. Okamoto, V.Z. Rocha, E. Folco **Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice.** Review. *Circ J* 2010.
- L'infiammazione nell'aterosclerosi: passaggio dalla teoria alla pratica.
- 53. [O-C Rogoveanu](#), G Dan Mogoşanu et al. **Effects of Calcium Fructoborate on Levels of C-Reactive Protein, Total Cholesterol, Low-Density Lipoprotein, Triglycerides, IL-1 β , IL-6, and MCP-1: a Double-blind, Placebo-controlled Clinical Study.** *Biol Trace Elem Res.* 2015.
- Effetti del fruttoborato di calcio sui livelli di proteina C-reattiva, colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità, trigliceridi, IL-1 β , IL-6 e MCP-1: uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo.
- 54. [R Bouchareb](#), [M Katz](#), [N Saadallah](#) et al. **Boron improves cardiac contractility and fibrotic remodeling following myocardial infarction injury.** *Sci Rep* 2020.
- Il boro migliora la contrattilità cardiaca e il rimodellamento fibrotico in seguito a lesione da infarto miocardico.

55. [Constantin Militaru, Ionut Donoiu](#) et al. **Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life.** *Randomized Controlled Trial Nutrition* 2013.
- Integrazione orale di resveratrolo e fruttoborato di calcio in soggetti con angina pectoris stabile: effetti su profili lipidici, marcatori di infiammazione e qualità della vita.
56. R. Clarke, L. Daly, K. Robinson et al. **Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease** *N. Engl. J. Med.*, 324,1991.
- Iperomocisteinemia: un fattore di rischio indipendente per la malattia vascolare.
57. F.H. Nielsen **Boron deprivation decreases liver S-adenosylmethionine and spermidine and increases plasma homocysteine and cysteine in rats** *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 23 2009.
- La privazione di boro diminuisce la S-adenosilmetionina e la spermidina nel fegato e aumenta l'omocisteina e la cisteina plasmatiche nei ratti.
58. Pawa, S., Ali S. **Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress.** *Chem. Biol. Interac.*, 2006.
- Il boro migliora l'insufficienza epatica fulminante contrastando i cambiamenti associati allo stress ossidativo.
59. Basoglu A., Sevinç M., Birdane F.M., Boydak M. Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows. *J. Vet. Intern. Med.*, 16: 2002.
- Efficacia del borato di sodio nella prevenzione del fegato grasso nelle vacche da latte.
60. Hall L.H., Spielvogal B.F., Griffin T.S., Docks E.L., Brotherton R.J. **The effects of boron hyperlipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts.** *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1989
- Gli effetti degli agenti iperlipidemici del boro sul legame dei recettori LDL e HDL e sulle relative attività enzimatiche degli epatociti di ratto, delle cellule dell'aorta e dei fibroblasti umani.
61. Curtiss D. Hunt, Joseph P. Idso **Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: A review and current research progress.** *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*.
- Boro alimentare come regolatore fisiologico della normale risposta infiammatoria: una revisione e gli attuali progressi della ricerca
62. Curtiss D. Hunt **Dietary boron: An overview of the evidence for its role in immune function** First published: 22 October 2003 *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*.
- Boro alimentare: una panoramica delle prove del suo ruolo nella funzione immunitaria.
63. Chunfang Zhao, Shuqin Chen **Proteomic Analysis of Rat Duodenum Reveals the Modulatory Effect of Boron Supplementation on Immune Activity.** *Genes* (Basel).2023.
- L'analisi proteomica del duodeno di ratto rivela l'effetto modulatore della supplementazione di boro sull'attività immunitaria.
64. Andrei Biță, Ion Romulus Scorei **New Insights into Boron Essentiality in Humans and Animals,** *Int J Mol Sci.* 2022.
- Nuove intuizioni sull'essenzialità del boro negli esseri umani e negli animali.
65. Chenfang Wang, Erhui Jin, J. Deng: **GPR30 mediated effects of boron on rat spleen lymphocyte proliferation, apoptosis, and immune function.** *Food Chem Toxicol.* 2020.
- Effetti mediati da GPR30 del boro sulla proliferazione dei linfociti della milza di ratto, sull'apoptosi e sulla funzione immunitaria.
66. Erhui Jin, Man Ren, Wenwen Liu et al **Effect of Boron on Thymic Cytokine Expression, Hormone Secretion, Antioxidant Functions, Cell Proliferation, and Apoptosis Potential via the Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2 Signaling Pathway.** *J Agric Food Chem* 2017.
- Effetto del boro sull'espressione delle citochine timiche, sulla secrezione ormonale, sulle funzioni antiossidanti, sulla proliferazione cellulare e sul potenziale di apoptosi attraverso la via di segnalazione delle chinasi 1 e 2 regolate dal segnale extracellulare.
67. J.W. Spears & T.A. Armstrong, **Dietary Boron: Evidence for a Role in Immune Function** Conference paper pp 269–276.
- Boro alimentare: prova di un ruolo nella funzione immunitaria.
68. Armstrong T.A., Spears J.W., Lloyd K.E. **Inflammatory response, growth and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts.** *J.Anim.Sci.* 2001.
- La risposta infiammatoria, la crescita e le concentrazioni degli ormoni tiroidei sono influenzati dalla supplementazione di boro a lungo termine nelle scrofette.
69. M. R. Naghii, M. Mofid, A.R. Asgari, M. Hedayati, M-S Daneshpour. **Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines**, *Comparative Study J Trace Elem Med Biol.* 2011.
- Effetti comparativi dell'integrazione giornaliera e settimanale di boro sugli ormoni steroidei plasmatici e sulle citochine proinfiammatorie.
70. R. Ion Scorei, C. Ciofrangeanu et al. **In vitro effects of calcium fructoborate upon production of inflammatory mediators by LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages.** *Biol Trace Elem Res* 2010.
- Effetti in vitro del fruttoborato di calcio sulla produzione di mediatori dell'infiammazione da parte dei macrofagi RAW 264.7 stimolati con LPS.
71. R.I.Scorei, P. Rotaru **Calcium fructoborate–potential anti-inflammatory agent** *Review Biol Trace Elem Res* 2011.
- Fruttoborato di calcio: potenziale agente antinfiammatorio.
72. R.Scorei, P.Mitruț,I.Petrisor,I.Scorei **A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis.** *Randomized Controlled Trial Biol Trace Elem Res* 2011.
- Uno studio pilota in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'effetto del fruttoborato di calcio sull'infiammazione sistemica e sui marcatori di dislipidemia in persone di mezza età con osteoartrite primaria.
73. I.Routray, S.Ali **Boron Induces Lymphocyte Proliferation and Modulates the Priming Effects of Lipopolysaccharide on Macrophages.** *PLoS One* 2016.
- Il boro induce la proliferazione dei linfociti e modula gli effetti priming del lipopolisaccaride sui macrofagi.
74. M Benderdour, K Hess, M D Gadet, B Dousset, P Nabet,F Belleville. **Effect of boric acid solution on cartilage metabolism.** *Biochem Biophys Res Commun.* 1997.
- Effetto della soluzione di acido bórico sul metabolismo della cartilagine.
75. M Benderdour, K Hess, M Dzondo-Gadet, P Nabet, F Belleville,B Dousset. **Boron modulates extracellular matrix and TNF alpha synthesis in human fibroblasts** *Biochem Biophys Res Commun*1998 May 29;246(3):746-51.
- Il boro modula la matrice extracellulare e la sintesi del TNF alfa nei fibroblasti umani.
76. R.I.Scorei, C.Ciofrangeanu, R.Ion et al. **In vitro effects of calcium fructoborate upon production of inflammatory mediators by LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages.** *Biol Trace Elem Res* 2010.
- Effetti in vitro del fruttoborato di calcio sulla produzione di mediatori dell'infiammazione da parte dei macrofagi RAW 264.7 stimolati con LPS.
77. S Butan, V Filimon, Al V. Bounegru. **Human health impact and advanced chemical analysis of fructoborates: a comprehensive review** *Chemical Papers*, 2024.
- Impatto sulla salute umana e analisi chimica avanzata dei fruttoborati: una revisione completa.
78. Garcia-Soria G, Gonzalez-Galvez G,Argoud GM, et al. **The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PHX1149 improves blood glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus.** *Diabetes Obes Metab.* 2008.
- L'inibitore della dipeptidil peptidasi-4 PHX1149 migliora il controllo della glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2.
79. O'Farrell AM, van Vliet A, Abou Farha K, et al. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor PHX1149: double-blind, placebo-controlled, single- and multiple-dose studies in healthy subjects.** *Clin Ther.* 200.

- Valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'inibitore della dipeptidil peptidasi-4 PHX1149: studi in doppio cieco, controllati con placebo, a dose singola e multipla in soggetti sani)
- 80. Hunt, Herbel 1991-1992. *Hunt C.D., Herbel J. L. Boron affects energy metabolism in the streptozotocin-injected, vitamin D3-deprived rat. Magnes Trace Elem., 1991-1992.*
- Il boro influenza il metabolismo energetico nel ratto privato di vitamina D3 e trattato con streptozotocina.
- 81. Bakken, Caccia 2003, *Bakken N.A., Hunt C.D. Dietary boron decreases peak pancreatic in situ insulin release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. J. Nutr., 2003.*
- Il boro alimentare diminuisce il picco di rilascio di insulina in situ a livello pancreatico nei pulcini e le concentrazioni plasmatiche di insulina nei ratti, indipendentemente dallo stato di vitamina D o magnesio.
- 82. Demirdogen, Ruken Esra. **Relationship Among Blood Boron Level, Diabetes Mellitus, Lipid Metabolism, Bone Metabolism and Obesity: Can Boron Be An Efficient Indicator for Metabolic Diseases?** *Health Science Journal*, 2020.
- Relazione tra il livello di boro nel sangue, il diabete mellito, il metabolismo lipidico, il metabolismo delle ossa e l'obesità: il boro può essere un indicatore efficace per le dissasi metaboliche?
- 83. Kabu M., Civelek T. 2012. **Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period.** Published 2012 *Agricultural and Food Sciences.*
- Effetti del glicole propilenico, della metionina e del borato di sodio sul profilo metabolico delle bovine da latte durante il periodo periparto.
- 84. Curtiss D Hunt. **Dietary boron: possible roles in human and animal physiology.** *Review. J Trace Elem Med Biol* 2012 Jun;26(2-3):157-60.
- Boro alimentare: possibili ruoli nella fisiologia umana e animale.
- 85. Kucukkurt, E. Akbel, F. Karabag, S. Ince **The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats.** *Toxicol. Ind. Health*, 31 (2015).
- Gli effetti dei composti di boro nella dieta nella dieta integrata sull'attività ormonale e su alcuni parametri biochimici nei ratti.
- 86. Çoban, R. Liman et al.. **The Antioxidant Effect of Boron on Oxidative Stress and Dna Damage in Diabetic Rats.** *Environmental Science, Chemistry*, 2015.
- L'effetto antiossidante del boro sullo stress ossidativo e sul danno al DNA nei ratti diabetici.
- 87. B A Golomb, A Verden, A K Messner, H J Koslik, K B Hoffman. **Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with Statin Use: A Disproportionality Analysis of the FDA's Adverse Event Reporting System.** *Drug Saf.* 2018.
- Sclerosi Laterale Amiotrofica Associata all'Uso di Statine: Un'Analisi di Sproporzionalità del Sistema di Segnalazione degli Eventi Avversi della FDA.
- A.M Tuccori, S Montagnani, S Mantarro, A Capogrosso-Sansone, E Ruggiero, Aa Saporiti, L Antonioli, M Fornai, C Blandizzi. **Neuropsychiatric adverse events associated with statins: epidemiology, pathophysiology, prevention and management.** *Review CNS Drugs*. 2014.
- Eventi avversi neuropsichiatrici associati alle statine: epidemiologia, fisiopatologia, prevenzione e gestione
- B.I R Edwards, K Star, Kiuru. **Statins, neuromuscular degenerative disease and an amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome: an analysis of individual case safety reports from vigibase.** *Drug Saf.* 2007.
- Statine, malattie neuromuscolari degenerative e una sindrome simile alla sclerosi laterale amiotrofica: un'analisi dei singoli casi di sicurezza da Vigibase.
- C.M Xiao, L Li, W Zhu, F Wu, B Wu. **Statin-related neurocognitive disorder: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system.** *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024.
- Disturbo neurocognitivo correlato alle statine: uno studio reale sulla farmacovigilanza basato sul sistema FDA di segnalazione degli eventi avversi.
- D.B A Golomb, T Kane, J E Dimsdale. **Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs.** *Case Reports QJM*, 2004.
- Irritabilità grave associata a farmaci anticolesterolo con statine.
- 88.S Cham, H J Koslik, B A Golomb. **Mood, Personality, and Behavior Changes During Treatment with Statins: A Case Series.** *Drug Saf Case Rep.* 2016.
- Cambiamenti dell'umore, della personalità e del comportamento durante il trattamento con statine: una serie di casi.
- 89. Basoglu A., Sevinc M, Guzelbektas. H., Civelek T. 2000. **Effect of borax on lipid profile in dogs.** *Online J. Vet. Res., 2000.*
- Effetto del borace sul profilo lipidico nei cani.
- 90. Devirian T.A., Volpe S.L. **The physiological effects of dietary boron.** *Crit. Rev. Food Sci.* 2003
- Gli effetti fisiologici del boro alimentare.
- 91. Naghii M.R., Samman S. 1997b. **The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects.** *Biol. Trace. Elem. Res.* 1997.
- L'effetto dell'integrazione di boro sulla sua escrezione urinaria e fattori di rischio cardiovascolare selezionati in soggetti maschi sani.
- 92. Kabu M., Civelek T. **The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats.** *Nutr. Res., 2012.*
- L'effetto del boro sul testosterone plasmatico e sui lipidi plasmatici nei ratti.
- 93. R Scorei, P Mitrut, I Petrisor, I Scorei. **A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis.** *Randomized Controlled Trial Biol Trace Elem Res* 2011.
- Uno studio pilota in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'effetto del fruttoborato di calcio sull'infiammazione sistemica e sui marcatori di dislipidemia in persone di mezza età con osteoartrite primaria.
- 94. A. Doğan, S. Demirci, H. Apdik, O. F. Bayra et al. **A new hope for obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/β-catenin pathway.** *Metabolism* 2017.
- Una nuova speranza per la gestione dell'obesità: il boro inibisce l'adipogenesi nelle cellule progenitrici attraverso la via Wnt/β-catenina.
- 95. X. Zhao, H. Zong, A. Abdulla, E.S.T. Yang, et al. **Inhibition of SREBP transcriptional activity by a boron-containing compound improves lipid homeostasis in diet-induced obesity** *Diabetes*, 63 (2014).
- L'inibizione dell'attività trascrizionale SREBP da parte di un composto contenente boro migliora l'omeostasi dei lipidi nell'obesità indotta.
- 96. E. Aysan, F. Sahin, D. Telci, M. Erdem, et al. **Mechanism of body weight reducing effect of oral boric Acid intake.** *Int J Endocrinol* 2013.
- Meccanismo dell'effetto di riduzione del peso corporeo con l'assunzione orale di acido bórico.
- 97. M. Hasbahceci, G. Cipe, H. Kadioglu, E. Aysan, M. Muslumanoglu. **Reverse relationship between blood boron level and body mass index in humans: does it matter for obesity?** *Biol. Trace Elem. Res.* 2013
- Relazione inversa tra livello di boro nel sangue e indice di massa corporea nell'uomo: è importante per l'obesità?
- 98. R. Kuru, S. Yilmaz, G. Balan, B.A. Tuzuner **Boron-rich diet may regulate blood lipid profile and prevent obesity: A non-drug and self-controlled clinical trial.** *J Trace Elem Med Biol* 2019.
- Una dieta ricca di boro può regolare il profilo lipidico del sangue e prevenire l'obesità: uno studio clinico non farmacologico e autocontrollato.
- 99. I. Kucukkurt, E. Akbel, F. Karabag, S. Ince **The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats.** *Toxicol. Ind. Health*, 2015.
- Gli effetti dei composti di boro nella dieta integrata sull'attività ormonale e su alcuni parametri biochimici nei ratti.

100. [E. A Fikretin Sahin](#), [D. Telci](#), [M.E. Yalvac](#), [S. Hocaoglu Emre](#), [C. Karaca](#), [M. Muslumanoglu](#). **Body weight reducing effect of oral boric acid intake.** *Int J Med Sci* 2011.
- Effetto di riduzione del peso corporeo dell'assunzione orale di acido bórico.
101. [F.H. Nielsen](#), [C.D. Hunt](#), [L. M. Mullen](#), [J.R. Hunt](#). **Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women** *Biochem Biophys Res Commun* 2009.
- Effetto del boro alimentare sul metabolismo di minerali, estrogeni e testosterone nelle donne in postmenopausa.
102. [J.H. Beattie](#), [H.S. Peace](#). **The influence of a low-boron diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women.** *Br J Nutr* 1993.
- L'influenza di una dieta a basso contenuto di boro e di un'integrazione di boro sul metabolismo delle ossa, dei principali minerali e degli steroidi sessuali nelle donne in postmenopausa.
103. [Peng Xu](#), [Wan-biao Hu](#), [Xiong Guo](#), [Yin-gang Zhang](#) et al **Therapeutic effect of dietary boron supplement on retinoic acid-induced osteoporosis in rats.** *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006.
- Effetto terapeutico dell'integratore alimentare di boro sull'osteoporosi indotta dall'acido retinoico nei ratti.
104. [F.H. Nielsen](#) **Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones.** *Review Magnes Trace Elem* 1990.
- Studi sulla relazione tra boro e magnesio che potrebbe influenzare la formazione e il mantenimento delle ossa.
105. [S.L. Volpe](#), [L.J. Taper](#), [S. Meacham](#). **The relationship between boron and magnesium status and bone mineral density in the human: a review.** *Magnes Res* 1993.
- La relazione tra lo stato di boro e magnesio e la densità minerale ossea nell'uomo.
106. D. Miljkovic, N. Miljkovic, M.F. McCarty. **Up-regulatory impact of boron on vitamin D function - Does it reflect inhibition of 24-hydroxylase?** *Med. Hypotheses*, 63 2004.
- Impatto regolatorio del boro sulla funzione della vitamina D - Riflette l'inibizione della 24-idrossilasi?
107. F. Nielsen, L. Mullen, S. Gallagher. **Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet.** *J. Trace Elem. Exp. Med.*, 1990.
- Effetto della deplezione e replezione di boro sugli indicatori ematici dello stato del calcio negli esseri umani alimentati con una dieta a basso contenuto di magnesio.
108. [M. Rondanelli](#), [M. A. Faliva](#), [G. Peroni](#) et al **Pivotal role of boron supplementation on bone health: A narrative review.** *J Trace Elem Med Biol* 2020.
- Ruolo fondamentale dell'integrazione di boro sulla salute delle ossa: una revisione narrativa.
109. [T. Ogawa](#), [K. Ohta](#), [T. Yoshimi](#), [H. Yamazaki](#), [T. Suzuki](#), [S. Ohta](#), [Y. Endo](#). **m-Carborane (C₄H₁₂B₁₀O₄) bisphenol structure as a pharmacophore for selective estrogen receptor modulators.** *Bioorg Med Chem Lett* 2006.
- Struttura del bisfenolo m-carborano (C₄H₁₂B₁₀O₄) come farmaco per modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni.
110. Hirata M, Inada M, Matsumoto C, et al. **A novel carborane analog, BE360, with a carbon-containing polyhedral boron-cluster is a new selective estrogen receptor modulator for bone.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2009.
- Un nuovo analogo del carborano, BE360, con un cluster poliedrico di boro contenente carbonio è un nuovo modulatore selettivo del recettore degli estrogeni per le ossa.
111. J. Liu, S. Zheng, V.L. Akerstrom, Yuan, C. Et al **Fulvestrant-3 boronic acid (ZB716): An orally bioavailable selective estrogen receptor downregulator (SERD).** *J. Med. Chem.* 2016.
- Acido boronico fulvestrant-3 (ZB716): un downregulator selettivo del recettore degli estrogeni biodisponibile per via orale (SERD).
112. Liu, J.; Zheng, S.; Guo, S.; Zhang, C. Et al. **Rational design of a boron-modified triphenylethylene (GLL398) as an oral selective estrogen receptor downregulator.** *ACS Med. Chem. Lett.* 2017.
- Progettazione razionale di un trifenilietilene modificato con boro (GLL398) come downregulator selettivo del recettore degli estrogeni orale.
113. [M Benderdour](#), [T Bui-Van](#), [A Dicko](#), [F Belleville](#). **In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds.** *Review J Trace Elem Med Biol* 1998.
- Effetti in vivo e in vitro di boro e composti boronati.
114. [Maria T Gallardo-Williams](#), [R. E Chapin](#), [P.E. King](#), [G.J Moser](#) et al. **Boron supplementation inhibits the growth and local expression of IGF-1 in human prostate adenocarcinoma (LNCaP) tumors in nude mice.** *Toxicol Pathol* 2004.
- L'integrazione di boro inibisce la crescita e l'espressione locale di IGF-1 nei tumori dell'adenocarcinoma prostatico umano (LNCaP) nei topi nudi.
115. Smoum R, Rubinstein A, Dembitsky VM, Srebnik M. **Boron containing compounds as protease inhibitors.** *Chem Rev.* 2012.
- Composti contenenti boro come inibitori della proteasi.
116. Diederich WE, Wegscheid-Gerlach C. **The medicinal chemistry of protease inhibitors.** *Curr Top Med Chem.* 2010.
- La chimica medicinale degli inibitori della proteasi.
117. Korolev I.N.; Panova L.N.; Bobkova A.S.; Korovkina E.G. **Morphofunctional characteristics of the thyroid and a change in the level of thyroid hormones in the blood from the internal use of boron-containing waters.** *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*, 01 May 1989. Language:rus.
- Caratteristiche morfofunzionali della tiroide e variazione del livello degli ormoni tiroidei nel sangue derivanti dall'uso interno di acque contenenti boro.
118. E Estevez-Fregoso, A Kilic, D Rodríguez-Vera, L E. Nicanor-Juárez, E M. Romero-Rizo, E D. Farfán-García, M A. Soriano-Ursúa. **Effects of Boron-Containing Compounds on Liposoluble Hormone Functions.** *Inorganics*, 2023.
- Effetti dei composti contenenti boro sulle funzioni ormonali liposolubili.
119. I Kucukkurt, E Akbel, F Karabag, S Ince. **The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats.** *Toxicology and industrial health*, 2015.
- Gli effetti dei composti alimentari di boro nella dieta integrata sull'attività ormonale e su alcuni parametri biochimici nei ratti.
120. [D.J. Fort](#), [R.L. Rogers](#), [D.W. McLaughlin](#), [C.M. Sellers](#), [C.L. Schlekat](#). **Impact of boron deficiency on Xenopus laevis: a summary of biological effects and potential biochemical roles.** *Review Biol Trace Elem Res* 2002.
- Impatto della carenza di boro su *Xenopus laevis*: una sintesi degli effetti biologici e dei potenziali ruoli biochimici.
121. RL Travers, GC Rennie, RE Newnham **Boron and arthritis: the results of a double-blind pilot study** *Journal of Nutritional Medicine*, 1990.
- Boro e artrite: i risultati di uno studio pilota in doppio cieco.
122. JM Havercroft **Boron and other elements in relation to rheumatoid arthritis.** [NI Ward](#) *Trace elements in man and animals*, 1991.
- Boro ed altri elementi in relazione all'artrite reumatoide.
123. D Miljkovic, RI Scorei. **Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition** *Journal of dietary supplements*, 2009.
- Fruttoborato di calcio: boro alimentare di origine vegetale per l'alimentazione umana.
124. [S.A. Hussain](#), [S.J. Abood](#), [F.I. Gorial](#). **The adjuvant use of calcium fructoborate and borax with etanercept in patients with rheumatoid arthritis: Pilot study.** *J Intercult Ethnopharmacol* 2016.
- L'uso adiuvante del fruttoborato di calcio e del borace con etanercept in pazienti con artrite reumatoide: studio pilota.
125. ZS Al-Rawi, FI Gorial, WA Al-Shammary, F Muhsin, AS Al-Naaimi, S Kareem. **Serum boron concentration in rheumatoid arthritis: correlation with disease activity, functional class, and rheumatoid factor.** *Journal of Experimental & Integrative Medicine*, 2013

- Concentrazione sierica di boro nell'artrite reumatoide: correlazione con l'attività della malattia, la classe funzionale e il fattore reumatoide.
- 126. R E Newnham. Clinical Trial, **Essentiality of boron for healthy bones and joints**. *Environ Health Perspect*. 1994.
- Essenzialità del boro per ossa e articolazioni sani.
- 127. [Rex Newnham](#) **Discovering the cure for arthritis** Case Reports 125. *Nutr Health* 2004.
- Alla scoperta della cura per l'artrite.
- 128. [Z Sui](#), [R Salto](#), [J Li](#), [C Craik](#), [P R Ortiz de Montellano](#). **Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes**. *Bioorg Med Chem* 1993.
- Inibizione delle proteasi HIV-1 e HIV-2 da parte della curcumina e dei complessi curcumina boro.
- 129. Deutsch M, Papatheodoridis GV. **Danoprevir, a small-molecule NS3/4A protease inhibitor for the potential oral treatment of HCV infection**. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010.
- Danoprevir, una piccola molecola inibitore della proteasi NS3/4A per il potenziale trattamento orale dell'infezione da HCV.
- 130. Seiwert SD, Andrews SW, Jiang Y, et al. **Preclinical characteristics of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 (R7227)** *Antimicrob Agents Chemother*. 2008.
- Caratteristiche precliniche dell'inibitore della proteasi NS3/4A del virus dell'epatite C ITMN-191 (R7227).
- 131. Li X, Zhang YK, Liu Y, et al. **Synthesis of new acylsulfamoyl benzoxaboroles as potent inhibitors of HCV NS3 protease**. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010.
- Sintesi di nuovi acilsulfamoyl benzoxaboroli come potenti inibitori della proteasi NS3 dell'HCV.
- 132. Li X, Zhang YK, Liu Y, et al. **Synthesis and evaluation of novel alpha-amino cyclic boronates as inhibitors of HCV NS3 protease**. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010.
- Sintesi e valutazione di nuovi boronati ciclici alfa-amminici come inibitori della proteasi NS3 dell'HCV.
- 133. Venkatraman S, Wu W, Prongay A, Girijavallabhan V, George Njoroge F. **Potent inhibitors of HCV-NS3 protease derived from boronic acids**. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009.
- Potenti inibitori della proteasi HCV-NS3 derivati da acidi boronici.
- 134. Scorei I.R., Biță A., Mogoșanu G.D. Letter to the Editor: **Boron enhances the antiviral activity of the curcumin against SARS-CoV-2**. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2020.
- Il boro potenzia l'attività antivirale della curcumina contro SARS-CoV-2.
- 135. [D.G. Jackson](#), [L.A. Cardwell](#), [E. Oussedik](#), [S.R. Feldman](#). **Utility of boron in dermatology**. *Review J Dermatolog Treat* 2020.
- Utilità del boro in dermatologia.
- 136. Baker SJ, Zhang YK, Akama T, et al. **Discovery of a new boron-containing antifungal agent, 5-fluoro-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborole (AN2690), for the potential treatment of onychomycosis**. *J Med Chem*. 2006.
- Scoperta di un nuovo agente antifungino contenente boro, 5-fluoro-1,3-diidro-1-idrossi-2,1-benzossaborolo (AN2690), per il potenziale trattamento dell'onicomicosi.
- 137. Seiradake E, Mao W, Hernandez V, et al. **Crystal structures of the human and fungal cytosolic Leucyl-tRNA synthetase editing domains: a structural basis for the rational design of antifungal benzoxaboroles**. *J Mol Biol*. 2009.
- Strutture cristalline dei domini di modifica della leucil-tRNA sintetasi citosolica umana e fungina: una base strutturale per la progettazione razionale dei benzoxaboroli antifungini.
- 138. Gupta AK, Simpson FC. **New therapeutic options for onychomycosis**. *Expert Opin Pharmacother*. 2012.
- Nuove opzioni terapeutiche per l'onicomicosi.
- 139. Hicks JW, Kyle CB, Vogels CM, et al. **Synthesis, characterization, and antifungal activity of boron-containing thiosemicarbazones**. *Chem Biodivers*. 2008.
- Sintesi, caratterizzazione e attività antifungina dei tiosemicarbazoni contenenti boro.
- 140. [C. Iavazzo](#), [I.D. Gkegkes](#), [I.M. Zarkada](#), [M.E. Falagas](#) **Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence**. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011.
- Acido borico per candidosi vulvovaginale ricorrente: l'evidenza clinica.
- 141. F. De Seta, M. Schmidt, Bao Vu, M. Essmann, B. Larsen **Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of Candida vaginitis** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009.
- Meccanismi antifungini a supporto della terapia con acido borico della vaginite da Candida.
- 142. [D. Ray](#), [R. Goswami](#), [U. Banerjee](#), [V. Dadhwal](#) et al. **Prevalence of Candida glabrata and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis**. *Randomized Controlled Trial Diabetes Care* 2007.
- Prevalenza di Candida glabrata e sua risposta alle supposte vaginali di acido borico rispetto al fluconazolo orale in pazienti con diabete e candidosi vulvovaginale.
- 143. [Y T Shinohara](#), [S A Tasker](#) **Successful use of boric acid to control azole-refractory Candida vaginitis in a woman with AIDS**. Case Reports *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997 Nov 1.
- Utilizzo efficace dell'acido borico per controllare la vaginite da Candida refrattaria agli azoli in una donna con AIDS.
- 144. [Vincent Hernandez](#) et al. **Discovery of a novel class of boron-based antibacterials with activity against gram-negative bacteria**. *Antimicrob Agents Chemother* 2013.
- Scoperta di una nuova classe di antibatterici a base di boro con attività contro i batteri gram-negativi.
- 145. Bailey PJ, Cousins G, Snow GA, White AJ. **Boron-containing antibacterial agents: effects on growth and morphology of bacteria under various culture conditions**. *Antimicrob Agents Chemother*. 1980.
- Agenti antibatterici contenenti boro: effetti sulla crescita e sulla morfologia dei batteri in varie condizioni di coltura.
- 146. **BARDA bets on boron to bust bacteria**. <http://cenblog.org/the-haystack/2011/09/barda-boron-bacteria>.
- 147. Zervosen A, Bouillez A, Herman A, et al. **Synthesis and evaluation of boronic acids as inhibitors of penicillin binding proteins of classes A, B and C**. *Bioorg Med Chem*. 2012.
- Sintesi e valutazione degli acidi boronici come inibitori delle proteine leganti la penicillina delle classi A, B e C.
- 148. [O. Celebi](#), [D. Celebi](#), [S. Baser](#), Elif Aydın, E. Rakıcı, S. Uğraş et al. **Antibacterial Activity of Boron Compounds Against Biofilm-Forming Pathogens**. *Biol Trace Elem Res* 2024.
- Attività antibatterica dei composti del boro contro gli agenti patogeni che formano biofilm.
- 149. [R Hütter](#), [W Keller-Schierlein](#), [F Knüsel](#), [V Prelog](#), [G C Rodgers Jr](#), [P Suter](#), [G Vogel](#), [W Voser](#), [H Zähler](#) **The metabolic products of microorganisms. Boromycin**. *Helv Chim Acta* 1967.
- I prodotti metabolici dei microrganismi. Boromicina.
- 150. [D. Schummer](#), H. Irshik, H. Reichenbach, G. Höfle. **Antibiotics from gliding bacteria, LVII. Tartrolons: New boron-containing macrodiolides from Sorangium cellulosum**. *Liebigs Annalen der Chemie Article*, First published: 11. März 1994.
- Antibiotici da batteri scivolanti, LVII. Tartrolon: nuovi macrodiolidi contenenti boro provenienti dal *Sorangium cellulosum*.
- 151. [K Sato](#), [T Okazaki](#), [K Maeda](#), [Y Okami](#). **New antibiotics, aplasmomycins B and C**. *J Antibiot (Tokyo)* 1978.
- Nuovi antibiotici, aplasmomicine B e C.
- 152. [P.S. Coghi](#), [Y. Zhu](#), [Hongming Xie](#), [N.S. Hosmane](#) and [Y. Zhang](#). **Organoboron Compounds: Effective Antibacterial and Antiparasitic Agents**. *Molecules*. 2021 Jun; 26(11): 3309. Published online 2021.

- Composti organoboro: agenti antibatterici e antiparassitari efficaci.
- 153. Bai and C. D. Hunt, **Dietary boron (B) increases serum antibody concentrations in rats immunized with heat-killed Mycobacterium Tuberculosis**. *FASEB J*. 1996.
- Il boro alimentare (B) aumenta le concentrazioni di anticorpi sierici nei ratti immunizzati con Mycobacterium Tuberculosis ucciso dal calore.
- 154. [I. Adrizzina](#), [L. Irwani Adenin](#) and [Y.M. Lubis](#). **Efficacy of Boric Acid as a Treatment of Choice for Chronic Suppurative Otitis Media and Its Ototoxicity**. Published online 2018 Jan 23, *Korean J Fam Med*. 2018.
- Efficacia dell'acido borico come trattamento di scelta per l'otite media cronica suppurativa e la sua ototossicità.
- 155. [R. Zan](#), İ. Hubbezoglu, +3 authors. **Antibacterial Effect of Different Concentration of Boric acid against Enterococcus Faecalis Biofilms in Root Canal** *Oğuzhan Alici Published* 2013 Medicine.
- Effetto antibatterico di diverse concentrazioni di acido borico contro i biofilm di Enterococcus Faecalis nel canale radicolare.
- 156. [Z. Savin](#), [U. Sait Ucan](#), [A. Sakmanoglu](#) **Antibacterial and Antibiofilm Effects of Boron on Different Bacteria**. *Biol Trace Elem Res* 2016.
- Effetti antibatterici e antibiofilm del boro su diversi batteri.
- 157. Jacobs RT, Nare B, Wring SA, et al. **SCYX-7158, an orally-active benzoxaborole for the treatment of stage 2 human African trypanosomiasis**. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011.
- Un benzoxaborole attivo per via orale per il trattamento della tripanosomiasi africana umana di stadio 2.
- 158. [H. Turkez](#), [F. Geyikoglu](#). **Boric acid: a potential chemoprotective agent against aflatoxin b1 toxicity in human blood**. *Cytotechnology*. 2010.
- Acido borico: un potenziale agente chemioprotettivo contro la tossicità dell'aflatossina b1 nel sangue umano.
- 159. [H. Turkez](#), [F. Geyikoglu](#), [E. Dirican](#), [A. Tatar](#). **In vitro studies on chemoprotective effect of borax against aflatoxin B1-induced genetic damage in human lymphocytes**. *Cytotechnology* 2012.
- Studi in vitro sull'effetto chemioprotettivo del borace contro il danno genetico indotto dall'aflatossina B1 nei linfociti umani.
- 160. [I. Taramu](#), [D. E Marin](#), [G. Manda](#), [M. Motiu](#), [I. Neagoe](#), [C. Tabuc](#), [M. Stancu](#), [M. Olteanu](#). **Assessment of the potential of a boron-fructose additive in counteracting the toxic effect of Fusarium mycotoxins** *Br J Nutr* 2011.
- Valutazione del potenziale di un additivo boro-fruttosio nel contrastare l'effetto tossico delle micotossine del Fusarium.
- 161. [H. Turkez](#), [F. Geyikoglu](#), [A. Tatar](#), [M.S. Keles](#), [I. Kaplan](#). **The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood**. *Exp Toxicol Pathol* 2012.
- Gli effetti di alcuni composti del boro contro la tossicità dei metalli pesanti nel sangue umano.
- 162. [Hasan Turkez](#) et al. **Boron Compounds Exhibit Protective Effects against Aluminum-Induced Neurotoxicity and Genotoxicity: In Vitro and In Vivo Study**. *Toxics* 2022.
- I composti del boro mostrano effetti protettivi contro la neurotossicità e la genotossicità indotte dall'alluminio: studio in vitro e in vivo.
- 163. Shreyas J., Kashyap A., Ravi Sankannavar. **Fluoride sources, toxicity and fluorosis management techniques – A brief review**. *Journal of Hazardous Materials Letters* **Volume 2**, November 2021.
- Fonti di fluoro, tossicità e tecniche di gestione della fluorosi – Una breve rassegna.
- 164. V.K.Bharti- **Boron as an Antidote to Fluoride Toxicity**. September 2007 Conference: International Society for Environmental Epidemiology At: Mexico City, Mexico.
- Boro come antidoto alla tossicità del fluoro.
- 165. N. Gowda, D. Rajendran, + 5 autors. **Boron and calcium chloride as possible ameliorators of fluoride toxicity in Wistar rats**. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2017.
- Boro e cloruro di calcio come possibili miglioratori della tossicità del fluoro nei ratti Wistar.
- 166. Nandwana V., Nandwana N.K., Das Y., Saito M. Et al. **The role of microbiome in brain development and neurodegenerative diseases**. *Molecules*. 2022.
- Il ruolo del microbioma nello sviluppo del cervello e nelle malattie neurodegenerative.
- 167. Trinh P., Zaneveld J.R., Safranek S., Rabinowitz P.M. **One health relationships between human, animal, and environmental microbiomes: A mini-review**. *Front. Public Health*.
- Una relazione di salute tra microbiomi umani, animali e ambientali.
- 168. [E Zakaria Goma](#) **Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review**. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2020.
- Microbiota/microbioma intestinale umano nella salute e nelle malattie: una revisione.
- 169. Ahlawat S., Sharma K.K. **Gut–organ axis: A microbial outreach and networking**. *Lett. Appl. Microbiol*. 2021.
- Asse intestino-organo: sensibilizzazione e networking microbico.
- 170. Sun P.P., Luo Y., Wu X.T., Ansari A.R., Wang J., Yang K.L., Xiao K., Peng K.M. **Effects of supplemental boron on intestinal proliferation and apoptosis in African ostrich chicks**. *Int. J. Morphol*. 2016.
- Effetti del boro supplementare sulla proliferazione intestinale e sull'apoptosi nei pulcini di struzzo africano.
- 171. N B Sentürk, B Kasapoglu, E Sahin, O Ozcan, M Ozansoy, M B Ozansoy, Pi Siyah, U Sezerman, F Sahin. **The Potential Role of Boron in the Modulation of Gut Microbiota Composition: An In Vivo Pilot Study**. *Pharmaceuticals*, 2024.
- Il potenziale ruolo del boro nella modulazione della composizione del microbiota intestinale: uno studio pilota in vivo.
- 172. Andrei Biță. **The impact of prebiotic boron complexes on the microbiota: Diester chlorogenoborate complex**. *Nutrition* 2023.
- L'impatto dei complessi prebiotici di boro sul microbiota: complesso di Dioester clorogenoborato.
- 172. Andrei Biță. **The impact of prebiotic boron complexes on the microbiota: Diester chlorogenoborate complex**. *Nutrition* 2023.
- L'impatto dei complessi prebiotici di boro sul microbiota: complesso di Dioester clorogenoborato.
- 173. N B Sentürk, B Kasapoglu, E Sahin, O Ozcan, M Ozansoy, M B Ozansoy, P Siyah, U Sezerman, F Sahin. **The Potential Role of Boron in the Modulation of Gut Microbiota Composition: An In Vivo Pilot Study**. *Pharmaceuticals*, 2024.
- Il ruolo potenziale del boro nella modulazione della composizione del microbiota intestinale: uno studio pilota in vivo.
- 174. Sizmaz O., Koksall B.H., Yildiz G. **Rumen microbial fermentation, protozoan abundance and boron availability in yearling rams fed diets with different boron concentrations**. *J. Anim. Feed Sci*. 2017.
- Fermentazione microbica nel rumine, abbondanza di protozoi e disponibilità di boro in montoni di un anno alimentati con diete con diverse concentrazioni di boro.
- 175. DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E. **Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models**. *Inflamm. Bowel Dis*. 2016.
- Comprensione attuale della disbiosi nella malattia in modelli umani e animali.
- 176. Durack J., Lynch S.V. **The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy**. *J. Exp. Med*. 2019.
- Il microbioma intestinale: relazioni con la malattia e opportunità di terapia.
- 177. Forrest H. Nielsen. **Boron in Aging and Longevity**. *Trace Elements and Minerals in Health and Longevity*. 2018
- Boro nell'invecchiamento e nella longevità.
- 178. [L.Lanoue](#), [M.W. Taubeneck](#), [J. Muniz](#) et al. **Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems**. *Biol Trace Elem Res* 1998.
- Valutazione degli effetti delle diete a basso contenuto di boro sullo sviluppo embrionale e fetale nei roditori utilizzando sistemi modello in vitro e in vivo.
- 179. [L. Bolaños](#), [K. Lukaszewski](#), [I. Bonilla](#), [D. Blevins](#)- **Why boron?** *Plant Physiol Biochem*. 2004.

- Perché il boro?

180. R Bala, R Verma, S Budhwar, N Prakash, S Sachan. **Fetal hyperhomocysteinemia is associated with placental inflammation and early breakdown of maternal-fetal tolerance in pre-term birth.** *Am J Reprod Immunol.* 2022.

- L'iperomocisteinemia fetale è associata a un'inflammatione placentare e alla precoce rottura della tolleranza materno-fetale nel parto prematuro.

181. I. Mitruț, M.O. Cojocaru, I.R. Scorei, A. Biță, G. Dan Mogoșanu et al- **Preclinical and histological study of boron-containing compounds hydrogels on experimental model of periodontal disease.** *Rom J Morphol Embryol* 2021.

- Studio preclinico e istologico di idrogel di composti contenenti boro su modello sperimentale di malattia parodontale.

182. Ruva Kuru, Gulsah Balan, S. Yilmaz, Pakize N. Tash et al. **The level of two trace elements in carious, non-carious, primary, and permanent teeth.** *Eur Oral Res* 2020.

- Il livello di due oligoelementi in vari denti non cariati, primari e permanenti.

183. X. Peng, Z. Lingxia, G.N. Schrauzer, G. Xiong. **Selenium, boron, and germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease.** *Biol Trace Elem Res* 2000.

- Carezza di selenio, boro e germanio nell'eziologia della malattia di Kashin-Beck.

184. Weixuan Fang, Pengwu Wu, Ruizhong Hu, Zhuaning Huang. **Environmental Se-Mo-B deficiency and its possible effects on crops and Keshan-Beck disease (KBD) in the Chousang area, Yao County, Shaanxi Province, China.** *Environ Geochem Health* 2003.

- Carezza ambientale di Se-Mo-B e suoi possibili effetti sulle colture e sulla malattia di Keshan-Beck (KBD) nell'area di Chosang, Cina.

185. B Zhivotovsky, S Orrenius. **Calcium and cell death mechanisms: a perspective from the cell death community.** *Review Cell Calcium.* 2011.

- Calcio e meccanismi di morte cellulare: una prospettiva dalla comunità della morte cellulare.

186. Adrianna Giełecińska, Mateusz Kciuk, Renata Kontek, **The Impact of Calcium Overload on Cellular Processes: Exploring Calcicoptosis and Its Therapeutic Potential in Cancer.** *International Journal of Molecular Sciences* 2024.

- L'impatto del sovraccarico di calcio sui processi cellulari: esplorare la calcicoptosi e il suo potenziale terapeutico nel cancro.

187. S Orrenius, V Gogvadze, B Zhivotovsky. **Calcium and mitochondria in the regulation of cell death.** *Review Biochem Biophys Res Commun.* 2015

- Calcio e mitocondri nella regolazione della morte cellulare.

188. V Rahi, RK Kaundal. **Exploring the intricacies of calcium dysregulation in ischemic stroke: Insights into neuronal cell death and therapeutic strategies.** *Life Sciences*, 2024

- Esplorare le complessità della disregolazione calciale nell'ictus ischemico: approfondimenti sulla morte cellulare neuronale e strategie terapeutiche

189. Barr, M. Bottger, and F. L. Crane. **The effect of boron on plasma membrane electron transport and associated proton secretion by cultured carrot cells.** *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1993.

- L'effetto del boro sul trasporto degli elettroni della membrana plasmatica e sulla secrezione di protoni associata da parte di cellule di carota in coltura.

190. Wimmer MA, Lochnit G, Bassil E, et al. **Membrane-associated, boron-interacting proteins isolated by boronate affinity chromatography.** *Plant Cell Physiol.* 2009.

- Proteine che interagiscono con il boro, associate alla membrana, isolate mediante cromatografia di affinità con boronato.

191. Tara A. Devirian & Stella L. Volpe. **The Physiological Effects of Dietary Boron.** *Food Science and Nutrition*, 2010.

- Gli effetti fisiologici del boro dietetico.

192. R M Nzietchueng, B Dousset, P Franck, M Benderdour, P Nabet, K Hess.

Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing. *J Trace Elem Med Biol.* 2002.

- Meccanismi implicati negli effetti del boro sulla guarigione delle ferite.

193. I.R. Scorei. **Boron-containing compounds, regulation of therapeutic potential.** *Encyclopedia of Metalloproteins*, pp 301–308.

- Composti contenenti boro, regolazione del potenziale terapeutico.

194. Bent-al-hoda M Najafabadi, M H Abnosi. **Boron Induces Early Matrix Mineralization via Calcium Deposition and Elevation of Alkaline Phosphatase Activity in Differentiated Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells.** *Cell J.* 2016.

- Il boro induce la mineralizzazione precoce della matrice tramite deposizione di calcio e aumento dell'attività della fosfatasi alcalina nelle cellule staminali mesenchimali differenziate del midollo osseo del ratto.

195. <https://www.earthclinic.com/remedies/borax.html>

196. F H Nielsen. **The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron.** *Review Biol Trace Elem Res* 1998.

- La giustificazione per fornire una guida dietetica per l'apporto nutrizionale di boro.

197. M. Reza Naghi, M. Mofid, A. Reza Asgari, M. Hedayati, Maryam-Saddat Daneshpou. **Comparative effects of daily and weekly boron supplementation on plasma steroid hormones and proinflammatory cytokines.** *Comparative Study J Trace Elem Med Biol* 2011.

- Effetti comparativi dell'integrazione giornaliera e settimanale di boro sugli ormoni steroidei plasmatici e sulle citochine proinfiammatorie.

Bibliografia capitolo IV: Iodio

1. Abraham GE. **Iodine supplementation markedly increases urinary excretion of fluoride and bromide** - Letters to the Editor - Townsend Letter for Doctors and Patients. May 2003
- L'integrazione di iodio aumenta notevolmente l'escrezione urinaria di fluoro e bromuro.
2. Nan Kathryn Fuchs, PhD. **The Health Detective's 456 Most Powerful Healing Secrets**, 2009
- I 465 segreti di guarigione più potenti di The Health Detective.
3. Abraham GE, Fl echas JD e Hakal a JC. **"Orthoiodosupplementation: Iodine sufficiency of the whole human body."** L'Internista originale, 2002;
- "Ortoiodosupplementazione: sufficienza di iodio dell'intero corpo umano".
4. Bernecker C. **Intermittent therapy with potassium iodide in chronic obstructive disease of the airways. A review of 10 years' experience.** *Acta Allergol.* 1969
- Terapia intermittente con ioduro di potassio nella malattia ostruttiva cronica delle vie aeree.
5. F C Kelly. **Iodine in Medicine and Pharmacy Since its Discovery-1811-1961.** *Proc R Soc Med.* 1961
- Lo iodio in medicina e farmacia dalla sua scoperta
6. Donald W. Miller, Jr., M.D. **Extrathyroidal Benefits of Iodine** *Journal of American Physicians and Surgeons* 2006.
Benefici extratiroidali dello iodio.
7. Braverman LE. **"Iodine and the Thyroid: A 33-Year Study."** *Thyroid*, 1994
- "Iodio e tiroide: 33 anni di studio." (questo è sparito, chissà perché...)
8. K Redman, T Ruffman, P Fitzgerald, S Skeaff. **Iodine Deficiency and the Brain: Effects and Mechanisms-Review** *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016
- Carenza di iodio e cervello: effetti e meccanismi
9. BG Biban, C Lichiardopol. **Iodine Deficiency, Still a Global Problem?** *Curr Health Sci J.* 2017 Jun 29;43(2):103–111.
- La carenza di iodio, ancora un problema globale?
10. Ray Cavanaugh. **The ongoing quest for worldwide iodine sufficiency.** *Editorial Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024.
- La continua ricerca della sufficienza di iodio in tutto il mondo
11. Delange, F.M., **Iodine Deficiency.** In Werner and Ingbar's The Thyroid – Braverman LE and Utiger R-D. *Editors Lippincott*, 2000.
- Carenza di iodio.
12. Hollowell J., Staehling N., Hannon W., Flanders D., Gunter E., Maberly G., **Iodine Nutrition in the United States. Trends and Public Health Implications: Iodine Excretion Data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994)** *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998.
- Nutrizione a base di iodio negli Stati Uniti. Tendenze e implicazioni per la salute pubblica: dati sull'escrezione di iodio tratti dalle indagini nazionali sulla salute e la nutrizione I e III.
13. Delange **The disorders induced by iodine deficiency.** *Review Thyroid.* 1994
- I disturbi indotti dalla carenza di iodio
14. Dunn, J., **Iodine Supplementation and the Prevention of Cretinism.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, 678: 158-168, 1993.
15. Remington: **the science and practice of pharmacy.** 19th ed. / Alfonso R. Gennaro, chairman of the editorial board and editor.
- la scienza e la pratica della farmacia.
16. J WOLFF, I L CHAIKOFF. **Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function.** *J Biol Chem.* 1948 Jun;174(2):555-64
- Ioduro inorganico plasmatico come regolatore omeostatico della funzione tiroidea
17. J WOLFF, I L CHAIKOFF, et al. **The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid.** *Endocrinology.* 1949.
- La natura temporanea dell'azione inibitoria dell'eccesso di iodio sulla sintesi di iodio organico nella tiroide normale
18. Abraham GE. **"The Wolff-Chaikoff effect: Crying wolf?"** *The Original Internist*, 2005; 12(3):112-118.
- L'effetto Wolff Chaikof: Gridare al lupo?
19. London WT, Vought RL, and Brown FA. **"Bread—a dietary source of large quantities of iodine"** *The New England Journal of Medicine* 1965.
- Pane: una fonte alimentare di grandi quantità di iodio
20. Hollowell JG, Staehling NW, , et al. **Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: Iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994).** *J of Clin Endocr & Metab*, 1998.
- Nutrizione a base di iodio negli Stati Uniti. Tendenze e implicazioni per la salute pubblica: dati sull'escrezione di iodio tratti dalle indagini nazionali sulla salute e la nutrizione I e III
21. John T. Dunn. .1-Editorial: **What's Happening to Our Iodine?** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998.
- Cosa sta succedendo al nostro iodio? Kkk
22. B A Kilfoy, T Zheng, T R Holford, X Han, M H Ward, A Sjodin, Y Zhang, Y Bai, C Zhu, G L Guo, N Rothman, Y Zhang **International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002.** *Cancer Causes Control.* 2009
- Modelli e tendenze internazionali nell'incidenza del cancro alla tiroide
23. D W. Chen & M R. Haymart. **Unravelling the rise in thyroid cancer incidence and addressing overdiagnosis.** *Nature Reviews Endocrinology* 2025.
- Svelare l'aumento dell'incidenza del cancro alla tiroide e affrontare la sovradiagnosi
24. S M Nielsen, MG White, S Hong, B Aschebrook-Kilfoy, E L Kaplan, P Angelos, S A Kulkarni, O I Olopade, R H Grogan **The Breast-Thyroid Cancer Link: A Systematic Review and Meta-Analysis** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016.
- Il legame tra cancro al seno e alla tiroide: una revisione sistematica e una meta-analisi
25. L Davies, H G Welch. **Current thyroid cancer trends in the United States.** *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014.
- Tendenze attuali del cancro alla tiroide negli Stati Uniti
26. **Effect of radioiodine on long-term quality of life in patients recovered from Graves' disease.** *The Endocrinologist*, 2020.
- Effetto del radioiodio sulla qualità di vita a lungo termine nei pazienti guariti dal Morbo di Graves-Basedow.
27. O Törning, T Watt, G Sjölin, K Byström, M Abraham-Nordling, J Calissendorff, P Karkov Cramon, H Filipsson Nyström, B Hallengren, M Holmberg, S Khamisi, M Lantz, G Wallin **Impaired Quality of Life After Radioiodine Therapy Compared to Antithyroid Drugs or Surgical Treatment for Graves' Hyperthyroidism: A Long-Term Follow-Up with the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey.** *Comparative Study Thyroid.* 2019
- Qualità della vita compromessa dopo terapia con radioiodio rispetto ai farmaci antitiroidei o al trattamento chirurgico per l'ipertiroidismo di Graves: un follow-up a lungo termine con il questionario sugli esiti riferiti dai pazienti correlati alla tiroide e un sondaggio breve sullo stato di salute di 36 domande.
28. Cooper DS. **"Treatment of thyrotoxicosis"** In: *The Thyroid* by Werner and Ingbar. Braverman, 2000; 691-715
- Trattamento della tireotossicosi."
29. Eskin, B.A., J.A. Parker, J.G. Bassett, et al, **Human Breast Uptake of Radioactive Iodine.** *Comparative Study Obstet Gynecol.* 1974
- Assorbimento di iodio radioattivo nel seno umano.

30. Wartofsky L. **Has the Use of Antithyroid Drugs for Graves' Disease Become Obsolete?** *Thyroid*, vol3, n 4 1993.
- L'uso dei farmaci antitiroidei per il morbo di Graves è diventato obsoleto?
31. Werner & Ingbar's **The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text**, 2012, pag 691-715
- La tiroide di Werner & Ingbar: un testo fondamentale e clinico.
32. Ghandrakant, C., Kapdim MD, Wolfe, J.N., **Breast Cancer. Relationship to Thyroid Supplements for Hypothyroidism.** *JAMA*, 1976.
- Cancro al seno. Relazione con gli integratori tiroidei per l'ipotiroidismo.
33. L A Brinton · D A Hoffman · R Hoover · J F Fraumeni, Jr. **Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk** *Variance and dissent*, 1984.
- Relazione tra la malattia della tiroide e l'uso di integratori (farmaci) tiroidei con il rischio di cancro al seno.
34. Linda Koch. **Therapy Propylthiouracil use associated with severe hepatotoxicity in children.** *Nature*, 2010.
- L'uso di propiltiouracile è associato a grave epatotossicità nei bambini.
35. Rivkees SA & Szarfman A **Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children.** *J. Clin. Endocrinol.* 2010.
- Profili di epatotossicità dissimili di propiltiouracile e metimazolo nei bambini.
36. J M Yamamoto, J L Benham, K A Nerenberg, L E Donovan. **Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** *Meta-Analysis BMJ Open*, 2018.
- Impatto della terapia con levotiroxina sugli esiti ostetrici, neonatali e infantili nelle donne con ipotiroidismo subclinico diagnosticato in gravidanza: una revisione sistematica e una meta-analisi di studi randomizzati controllati.
37. A F Leger, J P Massin, M F Laurent, M Vincens, M Aurioi, O B Helal, G Chomette, J C Savoie. **Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases.** *Eur J Clin Invest.* 1984.
- Tireotossicosi indotta da iodio: analisi di ottantacinque casi consecutivi.
38. K Markou, N Georgopoulos, V Kyriazopoulou, A G Vagenakis. Review. **Iodine-Induced hypothyroidism.** *Thyroid*. 2001.
- Ipotiroidismo indotto da iodio.
39. B A Eskin. **Clinical Trial Iodine and mammary cancer.** *Adv Exp Med Biol.* 1977;91:293-304.
- Iodio e cancro mammario
40. Ghent WR, Eskin BA, Low DA, Hill LP. **Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast.** *Canadian journal of surgery* 1993.
- Sostituzione dello iodio nella malattia fibrocistica della mammella.
41. Ph.D. Dr. David Derry M.D. **Breast cancer and iodine: How to prevent and how to survive breast cancer.** *Paperback*, 2001.
- Cancro al seno e iodio: come prevenire e sopravvivere al cancro al seno.
- 42.: Low DE, Ghent WR, Hill LD. **Diatomic iodine treatment for fibrocystic disease: special report of efficacy and safety results.** 1995.
- Trattamento con iodio diatomico per la malattia fibrocistica: rapporto speciale sui risultati di efficacia e sicurezza.
43. Brownstein D. **Iodine: why you need it why you can't live without it.** West Bloomfield, Michigan: *Medical Alternatives Press*; 2004.
- Iodio: perché ne hai bisogno, perché non puoi farne a meno.
44. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH. et al. **Benign breast disease and the risk of breast cancer.** *N Engl J Med.* 2005.
- Malattia benigna della mammella e rischio di cancro al seno.
45. A. De la Vieja e P. Santisteban, **Role of iodide metabolism in physiology and cancer.**, in *Endocr Relat Cancer*, vol. 25, n. 4, 2008.
- Ruolo del metabolismo dello ioduro nella fisiologia e nel cancro.
46. Venturi S., Donati, F.M.; Venturi, A.; Venturi, M.; **Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach.** *Adv Clin Path.*, 2000.
- Ruolo dello iodio nell'evoluzione e nella cancerogenesi della tiroide, della mammella e dello stomaco.
47. F. R. Stoddard II, Brooks, A. D.; Eskin, B. A.; Johannes, G. J., **Iodine Alters Gene Expression in the MCF7 Breast Cancer Cell Line: Evidence for an Anti-Estrogen Effect of Iodine.** *International Journal of Medical Science*, 2008.
- Lo iodio altera l'espressione genica nella linea cellulare di carcinoma mammario MCF7: prove di un effetto anti-estrogeno dello iodio
48. Grotkowski, C. E.; Connolly, C. P.; Ghent W. R. **Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands,** *Biological Trace Elements Research*, 1995.
- Diverse risposte tissutali per iodio e ioduro nella tiroide e nelle ghiandole mammarie di ratto.
49. S. Venturi, CE Grotkowski, CP Connolly e WR Ghent, **Is there a role for iodine in breast diseases?** *The Breast*, 2001.
- C'è un ruolo per lo iodio nelle malattie del seno?
50. Peter P A Smyth **-The thyroid, iodine and breast cancer.** *Review Breast Cancer Res.* 2003.
- La tiroide, lo iodio e il cancro al seno.
51. Eskin B., Bartuska D., Dunn M., Jacob G., Dratman M., **Mammary Gland Dysplasia in Iodine Deficiency,** *JAMA*, 1967.
- Displasia della ghiandola mammaria in carenza di iodio. Studi sui ratti.
52. A McTiernan, N S Weiss, J R Daling. **Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer.** *Cancer Res.* 1987.
- Incidenza del cancro della tiroide nelle donne in relazione a fattori di rischio noti o sospetti per il cancro al seno.
53. Finley JW, Bogardus, GM. **Breast cancer and thyroid disease.** *Q. Rev. Surg Obstet Gyn*, 1960.
- Cancro al seno e malattie della tiroide.
54. Turken O, Narin Y, Demirbas S, Onde ME, Sayan O, Kandemir EG, Yalaci M, Ozturk A. **Breast cancer in association with thyroid disorders.** *Breast Cancer Res.* 2003.
- Cancro al seno associato a disturbi della tiroide.
55. E Baldini, A Lauro, D Tripodi, D Pironi, M I Amabile, I C Ferent, E Lori, F Gagliardi, M I Bellini, F Forte, P Pacini, V Cantisani, V D'Andrea, S Sorrenti, S Ulisse. **Thyroid Diseases and Breast Cancer.** *J Pers Med.* 2022.
- Malattie della tiroide e cancro al seno.
56. P García-Solís, Y Alfaro, B Anguiano, G Delgado, R C Guzman, S Nandi, M Díaz-Muñoz, O Vázquez-Martínez, C Aceves **Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I2) but not by iodide (I-) treatment Evidence that I2 prevents cancer promotion.** *Mol Cell Endocrinol.* 2005.
- Inibizione della carcinogenesi mammaria indotta da N-metil-N-nitrosourea mediante iodio molecolare (I2) ma non mediante trattamento con ioduro (I): evidenza che [I2] previene la promozione del cancro.
57. Russo, J e Russo, I. **Differentiation and breast cancer,** *Medicin* (Buenos Aires), 1997.
- Differenziazione e cancro al seno,
58. V Vishniakova, N I Murav'eva. **On the treatment of dysbionical hyperplasia of mammary glands.** *Vestn Akad Med Nauk SSSR.* 1966.
- Sul trattamento dell'iperplasia disormonale delle ghiandole mammarie.
59. G. E. Abraham, J. D. Flechas e J. C. Hakala. **Urine Iodine, Estrogen, and Breast Disease.** *The Original Internist*, Vol. 11, No. 4, 2004.
- Iodio urinario, estrogeni e malattie della mammella.
60. A E. Poor, B A. Eskin, C Georgiadis, B Hamzavi, Ari D. Brooks. **Measuring Urinary Iodide Levels by Ion-Selective Electrode: Improving Sensitivity and Specificity by Anion-Exchange Resin Chromatography.**

- Misurazione dei livelli di ioduro urinario mediante elettrodo iono-selettivo: miglioramento della sensibilità e della specificità mediante cromatografia su resina a scambio anionico.
- 61. Eskin, B., Grotkowski, C.E., Connolly, C.P., et al, **Different Tissue Responses for Iodine and Iodide in Rat Thyroid and Mammary Glands.** *Biological Trace Element Research*, 1995.
- Diverse risposte tissutali per iodio e ioduro nella tiroide e nelle ghiandole mammarie di ratto.
- 62. G. E. Abraham, J. D. Flechas and J. C. Hakala, **Measurement of Urinary Iodide Levels by Ion-Selective Electrode: Improved Sensitivity and Specificity by Chromatography on Anion-Exchange Resin.** *The Original Internist*, Vol. 11, No. 4, 2004, pp. 19-32.
- Misurazione dei livelli di ioduro urinario mediante elettrodo ionoselettivo: sensibilità e specificità migliorate mediante cromatografia su resina a scambio anionico.
- 63. Alexander E. Poor, Bernard A. Eskin, Christine Georgiadis, Brian Hamzavi, Ari D. Brooks. **Urine Iodine, Estrogen, and Breast Disease** *Journal of Cancer Therapy*, 2012.
- Iodio urinario, estrogeni e malattia della mammella.
- 64. L. A. Brinton · D. A. Hoffman · RHoover · J. F. Fraumeni, Jr. **Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk.** *J Chronic Dis*. 1984.
- Relazione tra la malattia della tiroide e l'uso di integratori (farmaci) tiroidei con il rischio di cancro al seno.
- 65. M. Josefsson e E. Ekblad, **Sodium Iodide Symporter (NIS) in Gastric Mucosa: Gastric Iodide Secretion**, *Comprehensive Handbook of Iodine: Nutritional, Biochemical, Pathological and Therapeutic Aspects*, 2009.
- Co-trasportatore di ioduro di sodio (NIS) nella mucosa gastrica: secrezione di ioduro gastrico.
- 66. Abnet CC, Fan JH, Kamangar F, Sun XD, Taylor PR, Ren JS, Mark SD, Zhao P, Fraumeni JF Jr, Qiao YL, Dawsey SM. **Self-reported goiter is associated with a significantly increased risk of gastric noncardia adenocarcinoma in a large population-based Chinese cohort.** *International Journal of Cancer*, 2006.
- Il gozzo auto-riferito è associato a un rischio significativamente aumentato di adenocarcinoma non cardiaco gastrico in un'ampia coorte cinese basata sulla popolazione.
- 67. R. Behrouzian e N. Aghdami, **Urinary iodine/creatinine ratio in patients with stomach cancer in Urmia.** Islamic Republic of Iran, *East Mediterr Health J.*, 2004.
- Rapporto iodio/creatinina urinario in pazienti con carcinoma dello stomaco a Urmia, Repubblica islamica dell'Iran.
- 68. Golkowski F, Szybinski Z, Rachtan J, Sokolowski A, Buziak-Bereza M, Trofimiuk M, Hubalewska-Dydejczyk A, Przybylik-Mazurek E, Huszno B. **Iodine prophylaxis--the protective factor against stomach cancer in iodine deficient.** *Eur J Nutr*. 2007.
- Profilassi con iodio: il fattore protettivo contro il cancro allo stomaco nelle aree carenti di iodio.
- 69. L Zhang, S Sharma, L X Zhu, T Kogai, J M Hershman, G A Brent, S M Dubinett, M Huang. **Nonradioactive iodide effectively induces apoptosis in genetically modified lung cancer cells.** *Cancer Res*. 2003.
- Lo ioduro non radioattivo induce efficacemente l'apoptosi nelle cellule di cancro del polmone geneticamente modificate.
- 70. Sonali Mohrils. **Comparative efficacy of iodine supplementation vs levothyroxine in goiter management: A systematic review.** *International Journal of Endocrinology Research*, 2024.
- 71. Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental & Clinical Text, 9th Edition 67. **Treatment of Hypothyroidism.** 2000.
- Trattamento dell'ipotiroidismo.
- 72. Marine D e Kimball OP. **PREVENTION OF SIMPLE GOITER IN MAN.** 1920 Published by *American Medical Association (AMA)* in Archives of internal medicine (1908), Vol. 25 (6), 661-672.
- Prevenzione del gozzo semplice nell'uomo.
- 73. Marine D. **Prevention and Treatment of Simple Goiter.** *Atlanta University Medical School*, 1923; 26:437-442
- Prevenzione e trattamento del gozzo semplice.
- 74. Thompson, W.O., Brailey, A.G., Thompson, P.K., et al, **The Range of Effective Iodine Dosage in Exophthalmic Goiter.** *Arch. Int. Med.*, 1930.
- La gamma di dosaggio efficace di iodio nel gozzo esoftalmico.
- 75. Hintze, G., Emrich, D., Kobberling, J. **Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial.** *European Journal of Clinical Investigation*, 19:527-534, 1989.
- Trattamento del gozzo endemico da carenza di iodio con iodio, levotiroxina o entrambi: risultati di uno studio multicentrico.
- 76. Plummer, H.S., **Results of Administering Iodine to Patients having Exophthalmic Goiter.** *JAMA*, 80:1955, 1923.
- Risultati della somministrazione di iodio a pazienti affetti da gozzo esoftalmico.
- 77. Beebe SP. **Iodine in the Treatment of Goiter.** *M Ric.*, 1921; 99:996-999.
- Iodio nel trattamento del gozzo.
- 78. Joseph L DeCourcy. **THE USE OF LUGOL'S SOLUTION IN EXOPHTHALMIC GOITRE AN EXPLANATION FOR THE BENEFICIAL RESULTS OF PRE-OPERATIVE MEDICATION.** *Ann Surg*. 1927.
- L'uso della soluzione di Lugol nel gozzo esoftalmico, una spiegazione dei risultati benefici dei farmaci preoperatori.
- 79. PAUL STARR, M.D.; HENRY P. WALCOTT, M.D.; HAROLD N. SEGALL, M.D. et al. **THE EFFECT OF IODINE IN EXOPHTHALMIC GOITER.** *JAMA Internal Medicine* 1924.
- L'EFFETTO DELLO IODIO NEL GOZZO ESOFALMICO.
- 80. Plummer HS e Boothby WM. **The Value of Iodine in Exophthalmic Goiter.** *J Iowa Med Society*, 1924.
- Il valore dello iodio nel gozzo esoftalmico.
- 81. Plummer WA. **Iodine in the Treatment of Goiter.** *MedCl North America*, 1925; 8:1145-1151.
- Iodio nel trattamento del gozzo.
- 82. FRANK H. LAHEY, M.D **The Use of Iodine in Goitre.** *The New England Journal of Medicine*. Published September 10, 1925 *Boston Med Surg*.
- L'uso dello iodio nel gozzo.
- 83. Coindet J. **Découverte d'un nouveau remède contre le goitre.** *Bibliothèque Universelle, Sciences et Arts*, Genève 1820.
- Scoperta di una nuova cura per il gozzo.
- 84. Coindet J. **Nouvelles études sur l'iode et sur les précautions à prendre dans le traitement du goitre par ce nouveau remède.** *Bibliothèque Universelle, Sciences et Arts*, Genève 1821.
- Nuovi studi sullo iodio e le precauzioni da prendere nel trattamento del gozzo con questo nuovo farmaco.
- 85. A S Jackson. **THE EFFECT OF THE ADMINISTRATION OF IODINE UPON EXOPHTHALMIC GOITRE: A STUDY OF SEVENTY CASES THUS TREATED.** *Ann Surg*. 1925.
- L'effetto della somministrazione di iodio sul gozzo esoftalmico: uno studio di settanta casi così trattati.
- 86. R E Goldsmith, M L Eisele. **The effect of iodide on the release of thyroid hormone in hyperthyroidism.** *J Clin Endocrinol Metab*. 1956.
- L'effetto dello ioduro sul rilascio dell'ormone tiroideo nell'ipertiroidismo.
- 87. S Nagataki, K Shizume, K Nakao. **Effect of iodide on thyroidal iodine turnover in hyperthyroid subjects.** *J Clin Endocrinol Metab*. 1970.
- Effetto dello ioduro sul turnover dello iodio tiroideo in soggetti ipertiroidici.

88. L Wartofsky, B J Ransil, S H Ingbar. **Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis.** *J Clin Invest.* 1970.
- Inibizione da parte dello iodio del rilascio di tiroxina dalle ghiandole tiroidee di pazienti con tireotossicosi.
89. Thompson WO, Brailey AG, Thompson PK, et al. **The Effective Dosage Range of Iodine in Exophthalmic Goiter III.** *Arch Int Med*, 1930.
- L'intervallo di dosaggio efficace di iodio nel gozzo esoftalmico III.
90. **The effect of iodine on hyperthyroidism in man** by Cowell, S. J. (Stuart Jasper). Book, 1924-1925; 18:1-18.
- L'effetto dello iodio sull'ipertiroidismo nell'uomo.
91. Fraser FR. **Iodine in exophthalmic goiter.** *BMJ*, 1925
- Iodio nel gozzo esoftalmico.
92. G Lanzolla, M Marinò, Francesca M. **Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options.** *Review Nat Rev Endocrinol.* 2024.
- Morbo di Graves: le più recenti conoscenze sulla patogenesi e le opzioni di trattamento.
93. T F Davies, S Andersen, R Latif, Y Nagayama, G Barbesino, Maria Brito, A K Eckstein, A Stagnaro-Green, J Kahaly. **Graves' disease.** *Review Nat Rev Dis Primers.* 2020.
- Malattia di Graves.
94. Rivkees SA & Szarfman. **A Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children.** *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2010.
- Profili di epatotossicità dissimili di propiltiouracile e metimazolo nei bambini.
95. Cooper DS & Rivkees SA **Putting propylthiouracil in perspective.** *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2009.
- Mettere il propiltiouracile in prospettiva.
96. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. **Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association".** *Thyroid.* 2012.
- Linee guida per la pratica clinica dell'ipotiroidismo negli adulti: co-sponsorizzate dall'American Association of Clinical Endocrinologists e dall'American Thyroid Association.
97. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. **Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation.** *Public Health Nutr.* 2007.
- Prevenzione e controllo della carenza di iodio nelle donne in gravidanza e in allattamento e nei bambini di età inferiore ai 2 anni: conclusioni e raccomandazioni della Consultazione Tecnica.
98. Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya B. Review. **Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities.** *Drug Design, Development and Therapy.* 2012.
- Trattamento dell'ipotiroidismo primario: approcci attuali e possibilità future.
99. Katharine B. Harris, Kenneth A. **Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States.** *Pass. Molecular Genetics and Metabolism* 2007.
- Aumento dell'ipotiroidismo congenito nello Stato di New York e negli Stati Uniti.
100. S. Y Lee, E. N Pearce. **Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period.** *Nat Rev Endocrinol.* 2022.
- Valutazione e trattamento dei disturbi della tiroide in gravidanza e nel periodo postpartum.
101. Leung AM, Pearce EN & Braverman LE. **Iodine nutrition in pregnancy and lactation.** *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011.
- Nutrizione di iodio in gravidanza e allattamento.
102. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. **Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.** National Academies Press (US) 2001.
- Gruppo di esperti sui micronutrienti. Assunzioni dietetiche di riferimento per vitamina A, vitamina K, arsenico, boro, cromo, rame, iodio, ferro, manganese, molibdeno, nichel, silicio, vanadio e zinco.
103. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F & Zupan J. **Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation.** *Public Health Nutr.*, 2007.
- Prevenzione e controllo della carenza di iodio nelle donne in gravidanza e in allattamento e nei bambini di età inferiore ai 2 anni: conclusioni e raccomandazioni della Consultazione Tecnica.
104. Yarrington C & Pearce EN. **Iodine and pregnancy.** *J. Thyroid Res.* 2011.
- Iodio e gravidanza.
105. Abuye C & Berhane Y. **The goitre rate, its association with reproductive failure, and the knowledge of iodine deficiency disorders (IDD) among women in Ethiopia: cross-section community based study.** *BMC Public Health.* 2007.
- Tasso di gozzo, sua associazione con l'insufficienza riproduttiva e conoscenza dei disturbi da carenza di iodio (IDD) tra le donne in Etiopia: studio trasversale basato sulla comunità.
106. Pearce EN. **Effects of iodine deficiency in pregnancy.** *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2012.
- Effetti della carenza di iodio in gravidanza.
107. Glinoe D. **The importance of iodine nutrition during pregnancy.** *Public Health Nutr.* 2007.
- L'importanza dell'apporto di iodio durante la gravidanza.
108. Pharoah PO, Ellis SM, Ekins RP & Williams ES. **Maternal thyroid function, iodine deficiency and fetal development.** *Clin Endocrinol (Oxf).* 1976.
- Funzione tiroidea materna, carenza di iodio e sviluppo fetale.
109. Pharoah PO, Butfield IH & Hetzel BS. **Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy.** *Lancet* 1, 308-310 (1971).
- Danni neurologici al feto derivanti da grave carenza di iodio durante la gravidanza.
110. Bougma K, Aboud FE, Harding KB & Marquis GS. **Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis.** *Nutrients*, 2013.
- Iodio e sviluppo mentale dei bambini di età pari o inferiore a 5 anni: una revisione sistematica e una meta-analisi.
111. Qian M et al. **The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China.** *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2005.
- Gli effetti dello iodio sull'intelligenza nei bambini: una meta-analisi di studi condotti in Cina.
112. Jiskra J et al. **Mild iodine deficiency in women after spontaneous abortions living in an iodine-sufficient area of Czech Republic: prevalence and impact on reproductive health.** *Clin. Endocrinol.* 2014.
- Lieve carenza di iodio nelle donne dopo aborti spontanei residenti in un'area della Repubblica Ceca con un apporto sufficiente di iodio: prevalenza e impatto sulla salute riproduttiva.
113. Charoenratana C, Leelapat P, Traisrisilp K & Tongsong T **Maternal iodine insufficiency and adverse pregnancy outcomes.** *Matern. Child Nutr.* 2016.
- Carenza materna di iodio ed esiti avversi della gravidanza.
114. Abel MH et al. **Insufficient maternal iodine intake is associated with subfecundity, reduced foetal growth, and adverse pregnancy outcomes in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study.** *BMC Med.*, 2020.

- Un apporto insufficiente di iodio materno è associato a subfecondità, ridotta crescita fetale e risultati avversi della gravidanza nella madre norvegese.
- 115.** Gargari SS et al. **Maternal and neonatal outcomes and determinants of iodine deficiency in third trimester of pregnancy in an iodine sufficient area.** *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020.
- Esiti materni e neonatali e fattori determinanti della carenza di iodio nel terzo trimestre di gravidanza in un'area con quantità sufficiente di iodio.
- 116.** Brownstein D. **Clinical experience with inorganic, non-radioactive iodine/iodide.** *The Original Internist* 2005.
- Esperienza clinica con iodio/ioduro inorganico non radioattivo.
- 117.** G Hintze, D Emrich, J Köbberling. **Clinical Trial, Treatment of endemic goitre due to iodine deficiency with iodine, levothyroxine or both: results of a multicentre trial.** *Eur J Clin Invest.* 1989.
- Trattamento del gozzo endemico da carenza di iodio con iodio, levotiroxina o entrambi: risultati di uno studio multicentrico.
- 118.** B Solomon, D Glinioer, R Lagasse, L Wartofsky. **Current trends in the management of Graves' disease.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1990.
- Tendenze attuali nella gestione della malattia di Graves.
- 119.** Huda, S. N., Grantham-McGregor, S. M., Rahman, K. M. and Tomkins, A. **Biochemical hypothyroidism secondary to iodine deficiency is associated with poor school achievement and cognition in Bangladeshi children.** *J. Nutr.* (1999).
- L'ipotiroidismo biochimico secondario alla carenza di iodio è associato a scarsi risultati scolastici e cognitivi nei bambini del Bangladesh.
- 120.** Hynes, K. L., P. Otaah, I. Hay and J. R. Burgess. **Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013.
- Una lieve carenza di iodio durante la gravidanza è associata a risultati educativi ridotti nella prole: follow-up a 9 anni della coorte di iodio gestazionale.
- 121.** Mano, M. T., Potter, B. J., Belling, G. B., Chavde, J. and Hetzel, B. S. **Fetal brain development in response to iodine deficiency in a primate model (Callithrix jacchus jacchus).** *J. Neurol. Sci.* 1987.
- Sviluppo del cervello fetale in risposta alla carenza di iodio in un modello di primate (Callithrix jacchus jacchus).
- 122.** Martínez-Galán, J. R., Pedrazza, P., Santacana, M., Escobar del Ray, F., Morreale de Escobar, G. and Ruiz-Marcos, A. **Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus: A model of neurological cretinism.** *J. Clin. Invest.* (1997).
- Effetti precoci della carenza di iodio sulle cellule gliali radiali dell'ippocampo del feto di ratto: un modello di cretinismo neurologico.
- 123.** Santiago-Fernandez, P., Torres-Barahona, R., Muela-Martínez, A., Rojo-Martínez, G., García-Fuentes, E., Garriga, M. J., León, G. and Soriguer, F. **Intelligence quotient and iodine intake: A cross-sectional study in children.** *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004.
- Quoziente di intelligenza e assunzione di iodio: uno studio trasversale nei bambini.
- 124.** Tang, Z., Lui, W., Yin, H., Wang, P., Dong, J., Wang, Y. and Chen, J. **Investigation of intelligence quotient and psychomotor development in schoolchildren in areas with different degrees of iodine deficiency.** *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007.
- Studio del quoziente intellettivo e dello sviluppo psicomotorio in scolari in aree con diversi gradi di carenza di iodio.
- 125.** Tiwari, B. D., Godbole, M. M., Chattopadhyay, N., Mandal, A. and Mithal, A. **Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged iodine deficiency.** *Am. J. Clin. Nutr.* 1996.
- Difficoltà di apprendimento e scarsa motivazione al raggiungimento degli obiettivi dovuti a una carenza prolungata di iodio.
- 126.** DeLong-GR; Stanbury-JB; Fierro-Benitez-R. **Neurological signs in congenital iodine-deficiency disorder (endemic cretinism).** *Dev-Med-Child-Neurol.* 1985.
- Segni neurologici nel disturbo congenito da carenza di iodio (cretinismo endemico).
- 127.** Chaouk -ML; Maoui R; Benmiloud M. **Comparative study of neurological and myxoedematous cretinism associated with severe iodine deficiency.** *Clin-Endocrinol-Oxf.* 1988.
- Studio comparativo del cretinismo neurologico e mixoedematoso associato a grave carenza di iodio.
- 128.** Held KR; Cruz ME; Moncayo F. **Clinical pattern and the genetics of the fetal iodine deficiency disorder (endemic cretinism): results of a field study in Highland Ecuador.** *Am-J-Med-Genet.* 1990.
- Pattern clinico e genetico del disturbo da carenza di iodio fetale (cretinismo endemico): risultati di uno studio di campo nelle Highlands Ecuador.
- 129.** Vitti P; Aghini Lombardi F; Antonangeli L; et al. **Mild iodine deficiency in fetal/neonatal life and neuropsychological performances.** *Acta-Med-Austriaca.* 1992.
- Lieve carenza di iodio nella vita fetale/neonatale e nelle prestazioni neuropsicologiche.
- 130.** Fierro-Benitez R; Cazar R; Stanbury JB; et al. **Effects on school children of prophylaxis of mothers with iodized oil in an area of iodine deficiency.** *J-Endocrinol-Invest.* 1988.
- Effetti sui bambini in età scolare della profilassi delle madri con olio iodato in un'area di carenza di iodio.
- 131.** Valeix P; Preziosi P; Rossignol C; et al. **Relationship between urinary iodine concentration and hearing capacity in children.** *Eur-J-Clin-Nutr.* 1994.
- Relazione tra concentrazione urinaria di iodio e capacità uditiva nei bambini.
- 132.** Akinci, A., Sarac, K., Güngör, S., Mungan, I. and Aydin, O. **Brain MR spectroscopy findings in neonates with hypothyroidism born to mothers living in iodine-deficient areas.** *Am. J. Neuroradiol.* 2006.
- Risultati della spettroscopia RM cerebrale in neonati con ipotiroidismo nati da madri che vivono in aree carenti di iodio.
- 133.** Azizi, F., Kalani, H., Kimiagar, M., Ghazi, A., Sarshar, A., Nafarabadi, M., Rahbar, N., Noohi, S., Mohajer, M. and Yassi, M. **Physical, neuromotor and intellectual impairment in non-cretinous school children with iodine deficiency.** *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* (1995).
- Compromissione fisica, neuromotoria e intellettuale in bambini in età scolare non cretina con carenza di iodio.
- 134.** Bath, S. C., Steer, C. D., Golding, J., Emmett, P. e Rayman, M. P. **Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC).** *Lancet.* 2013.
- Effetto dello stato di iodio inadeguato nelle donne incinte del Regno Unito sugli esiti cognitivi nei loro figli: risultati dello studio longitudinale Avon su genitori e bambini.
- 135.** Berbel, P., Mestre, J. L., Santamaria, A., Palazón, I., Franco, A., Graells, M., González-Torga, A. and Morreale de Escobar, G. **Delayed neurobehavioural development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: The importance of early iodine supplementation.** *Thyroid.* 2009.
- Ritardo nello sviluppo neurocomportamentale nei bambini nati da donne in gravidanza con ipotiroidismo lieve durante il primo mese di gestazione: l'importanza di un'integrazione precoce di iodio.
- 136.** Boyages, S. C., Collins, J. K., Maberly, G. F., Jupp, J. J., Moris, J. and Eastman, C. J. **Iodine deficiency impairs intellectual and neuromotor development in apparently normal persons. A study of rural inhabitants of north-central China.** *Med. J. Australia.* (1989).
- La carenza di iodio compromette lo sviluppo intellettuale e neuromotorio in persone apparentemente normali. Uno studio sugli abitanti rurali della Cina centro-settentrionale.
- 137.** Cao, X., Xin-Min, J., Zhi-Hong, D., Rakeman, M. A., Ming-Li, Z., O'Donnell, K., Tai, M., Amette, K., DeLong, N. e DeLong, G. R. **Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism.** *New Engl. J. Med.* 1994.

- Tempistica della vulnerabilità del cervello alla carenza di iodio nel cretinismo endemico.
- 138.** Delange, F. **Iodine deficiency as a cause of brain damage.** *Postgrad. Med. J.* 2001.
- Carenza di iodio come causa di danno cerebrale.
- 139.** Glinoe, D. **The regulation of thyroid function during normal pregnancy: Importance of the iodine nutrition status.** *Best Pract. Res. Cl En.* 2004.
- La regolazione della funzione tiroidea durante la gravidanza normale: importanza dello stato nutrizionale dello iodio.
- 140.** Gong, J., Lui, W., Dong, J., Wang, Y., Xu, H., Wei, W., Zhong, J., Xi, Q. and Chen, J. **Developmental iodine deficiency and hypothyroidism impair neural development in rat hippocampus: Involvement of doublecortin and NCAM-180.** *BMC Neurosci.* 2010.
- La carenza di iodio nello sviluppo e l'ipotiroidismo compromettono lo sviluppo neurale nell'ippocampo di ratto: coinvolgimento della doppia cortina e di NCAM-180.
- 141.** Gordon, R. C., Rose, M. C., Skeaff, S. A., Gray, A. R., Morgan, K. and Ruffman, T. **Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children.** *Am. J. Clin. Nutr.* 2009.
- L'integrazione di iodio migliora la cognizione nei bambini con lieve carenza di iodio.
- 142.** Hetzel, B. S. **Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication.** *Lancet.* 1983.
- Disturbi da carenza di iodio (IDD) e loro eradicazione.
- 143.** Delange, F.M., **Endemic Cretinism.** In Werner and Ingbar's The Thyroid – Braverman LE and Utiger R D. Editors Lippincott, 743-751, 2000. Cretinismo endemico.
- 144.** Van den Briel, T., West, C. E., Bleichrodt, N., van de Vijler, J. J. M., Ategbo, E. A. e Hautvast, J. G. A. J. **Improved iodine status is associated with improved mental performance of schoolchildren in Benin.** *Am. J. Clin. Nutr.* 2000.
- Il miglioramento dello stato di iodio è associato a un miglioramento delle prestazioni mentali degli scolari in Benin.
- 145.** Velasco, I., Carreira, M., Santiago, P., Muela, J. A., García-Fuentes, E., Sánchez-Munoz, B., Garriga, M. J., Gonzalez-Fernandez, M. C., Rodreiguez, A., Caballero, F. F., Machado, A., Gonzalez-Romero, S., Anarte, M. T. and Soriguer, F. **Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life.** *J. Clin. Endocr. Metab.* 2009.
- Effetto della profilassi con iodio durante la gravidanza sullo sviluppo neurocognitivo dei bambini durante i primi due anni di vita.
- 146.** Vermiglio, F., Sidoti, M., Finocchiaro, M. D., Battiato, S., Lo Presti, V. P., Benvenga, S. and Trimarchi, F. **Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient schoolchildren of an endemic goiter region in Sicily.** *J. Clin. Endocr. Metab.* 1990.
- Difetto delle capacità neuromotorie e cognitive in scolari con carenza di iodio di una regione endemica del gozzo in Sicilia.
- 147.** Ginevra, Svizzera: OMS. World Health Organisation, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (2007). **Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination**, 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO.
- Valutazione dei disturbi da carenza di iodio e monitoraggio della loro eliminazione.
- 148.** Zimmermann, M. B. **Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries.** *J. Nutr.*, 2008.
- Ricerca sulla carenza di iodio e sul gozzo nel XIX e all'inizio del XX secolo.
- 149.** Zimmermann, M. B. (2009). **Iodine deficiency.** *Endocr. Rev.* 2009.
- Carenza di iodio.
- 150.** Zimmermann, M. B., Connolly, K., Bozo, M., Bridon, J., Rohner, F. and Grimci, L. **Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: A randomized, controlled, double-blind study.** *Am. J. Clin. Nutr.* 2006.
- L'integrazione di iodio migliora la cognizione negli scolari con carenza di iodio in Albania: uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco.
- 151.** Zimmermann, M. B., Jooste, P. L. and Pandav, C. S. **Iodine deficiency disorders.** *Lancet.* 2008.
- Disturbi da carenza di iodio.
- 152.** I. Ilias, C. Milonis, L. Zabulienė, M. Rizzo. **Does Iodine Influence the Metabolism of Glucose?** *Medicina (Kaunas)*, 2023.
- Lo iodio influenza il metabolismo del glucosio?
- 153.** Bell G.A., Männistö T., Liu A., Kannan K., Yeung E.H., Kim U.J., Suvanto E., Surcel H.M., Gissler M., Mills J.L. **The joint role of thyroid function and iodine concentration on gestational diabetes risk in a population-based study.** *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019.
- Il ruolo congiunto della funzione tiroidea e della concentrazione di iodio sul rischio di diabete gestazionale in uno studio basato sulla popolazione.
- 154.** Zhuo Y., Ling L., Sun Z., Huang W., Hong Z., Zhang Y., Peng X., Liu X., Yuan W., Xu W.Y. **Vitamin D and iodine status was associated with the risk and complication of type 2 diabetes mellitus in China.** *Open Life Sci.* 2021.
- In Cina, i livelli di vitamina D e iodio sono stati associati al rischio e alle complicazioni del diabete mellito di tipo 2.
- 155.** Wang D, Wan S, Liu, Meng F., Zhang X, Ren., Qu M., Wu H., Shen H., Liu L. **Relationship between excess iodine, thyroid function, blood pressure, and blood glucose level in adults, pregnant women, and lactating women: A cross-sectional study.** *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021.
- Relazione tra eccesso di iodio, funzionalità tiroidea, pressione sanguigna e livello di glucosio nel sangue negli adulti, nelle donne in gravidanza e nelle donne che allattano: uno studio trasversale.
- 156.** Chen C., Chen Y., Zhai H., Xia F., Han B., Zhang W., Wang Y., Wan H., Wang N., Lu Y. **Iodine nutrition status and its association with microvascular complications in urban dwellers with type 2 diabetes.** *Nutr. Metab.* 2020.
- Stato nutrizionale dello iodio e sua associazione con complicazioni microvascolari negli abitanti delle città affetti da diabete di tipo 2.
- 157.** Perros P., McCrimmon R.J., Shaw G., Frier B.M. **Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: Value of annual screening.** *Diabet. Med.* 1995.
- Frequenza della disfunzione tiroidea nei pazienti diabetici: valore dello screening annuale.
- 158.** Neven K.Y., Cox B., Cossemans C., Gyselaers W., Penders J., Plusquin M., Roels H.A., Vrijens K., Ruttens A., Nawrot T.S. **Lower iodine storage in the placenta is associated with gestational diabetes mellitus.** *BMC Med.* 2021.
- Un ridotto accumulo di iodio nella placenta è associato al diabete mellito gestazionale.
- 159.** M. Y Bilal, S. Dambaeva, J. Kwak-Kim, A. Gilman-Sachs, K. D Beaman. **A Role for Iodide and Thyroglobulin in Modulating the Function of Human Immune Cells.** *Front Immunol.* 2017.
- Un ruolo dello ioduro e della tireoglobulina nella modulazione della funzione delle cellule immunitarie umane.
- 160.** S. YOSHIDA, M. OJINO, T. OZAKI, T. HATANAKA, K. NOMURA, M. ISHII, K. KORIYAMA, M. AKASHI. **Guidelines for Iodine Prophylaxis as a Protective Measure: Information for Physicians.** *Japan Med Assoc J.* 2014.
- Linee guida per la profilassi con iodio come misura protettiva: informazioni per i medici.
- 161.** Report No. 055 NCRP, Washington, DC, 1977. **Protection of the Thyroid Gland in the Event of Releases of Radioiodine**, Consiglio nazionale per la protezione e le misurazioni delle radiazioni: Protezione della tiroide in caso di rilascio di radioiodio.

162. B Geoffroy, P Verger, B Le Guen. **Pharmacocinétique de l'iode: revue des connaissances utiles en radioprotection accidentelle** Published online by *Cambridge University Press*: 17 June 2005.
- Farmacocinetica dello iodio: revisione delle conoscenze utili nella protezione dalle radiazioni accidentali.
163. World Health Organization 2017. **Iodine thyroid blocking Guidelines for use in planning for and responding to radiological and nuclear emergencies**.
- Linee guida per l'uso nella pianificazione e nella risposta alle emergenze radiologiche e nucleari.
164. Gillispie, Charles Coulston. **Dictionary of scientific biography**. *American Council of Learned Societies*. 1970.
- Dizionario di biografia scientifica.
165. Casimir Davaine (1812-1882) et la thérapeutique du charbon et de la septicémie du bétail. Jean Théodoridès. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, 1973.
- Casimir Davaine (1812-1882) e la terapia dell'antrace e della setticemia nei bovini.
166. Carrick, L. **Cutaneous cryptococcosis**. *AMA Arch Dermatol*. 1957.
- Criptococcosi cutanea.
167. Krishnan, S · Sentamilselvi, G · Kamalam, A. **Entomophthoromycosis in India: a 4-year study**. *Mycosis*. 1998.
- Entomofitomicosi in India.
168. P Imwidthaya. Review **Human pythiosis in Thailand**. *Postgrad Med J*. 1994.
- P. Pitiosi umana in Thailandia.
169. Restrepo A. Review **Treatment of tropical mycoses**. *J Am Acad Dermatol*. 1994.
- Trattamento delle micosi tropicali.
170. Mercurio, MG · Elewski, BE. **Therapy for sporotrichosis**. *Semin Dermatol*. 1993.
- Terapia per la sporotricosi *Semin Dermatol*.
171. Kauffman, C. **Old and new therapies for sporotrichosis**. *Clin Infect Dis*. 1995.
- Vecchie e nuove terapie per la sporotricosi.
172. Cabezas, C · Bustamante, B · Holgado, W. **Treatment of cutaneous sporotrichosis with one daily dose of potassium iodide**. *Pediatr Infect Dis J*. 1996.
- Trattamento della sporotricosi cutanea con una dose giornaliera di ioduro di potassio.
173. Rafal, ES · Rasmussen, JE. **An unusual presentation of fixed cutaneous sporotrichosis: a case report and review of the literature**. *J Am Acad Dermatol*. 1991.
- Una presentazione insolita di sporotricosi cutanea fissa: un caso clinico e revisione della letteratura.
174. Dr. David Derry M.D. **Breast Cancer and Iodine: How to Prevent and How to Survive Breast Cancer (2e)**. *Paperback* – 2001.
- Cancro al seno e iodio: come prevenire e come sopravvivere al cancro al seno (2e).
175. J B Sterling I, W R Heymann. Review **Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications**. *J Am Acad Dermatol*. 2000.
- Ioduro di potassio in dermatologia: un farmaco del XIX secolo per il XXI secolo: usi, farmacologia, effetti avversi e controindicazioni.
176. T Horio, K Danno, H Okamoto, Y Miyachi, S Imamura. **Potassium iodide in erythema nodosum and other erythematous dermatoses**. *J Am Acad Dermatol*. 1983.
- Ioduro di potassio nell'eritema nodoso e in altre dermatosi eritematose.
177. Horio, T · Imamura, S · Danno, K. **Potassium iodide in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis**. *Arch Dermatol*. 1981.
- Ioduro di potassio nel trattamento dell'eritema nodoso e della vasculite nodulare.
178. Smith, H · Ashton, R · Beer, **Neutrophil-poor Sweet's syndrome with response to potassium iodide**. *Br J Dermatol*. 1998.
- Sindrome di Sweet con neutrofili poveri e risposta allo ioduro di potassio.
179. Richardson, JB · Callen, JP. **Pyoderma gangrenosum treated successfully with potassium iodide**. *J Am Acad Dermatol*. 1993.
- Pioderma gangrenoso trattato con successo con ioduro di potassio.
180. Schulz, EJ · Whiting, DA. **Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodide**. *Br J Dermatol*. 1976.
- Trattamento dell'eritema nodoso e della vasculite nodulare con ioduro di potassio.
181. Boussingault JB. **Recherches sur la cause qui produit le goître dans les Cordillieres de la Nouvelle-Grenade**. *Ann Chim Fisica*, 1831.
- Ricerca sulla causa che produce il gozzo nelle Cordigliere della Nuova Granada.
182. Michael B. Zimmer M. **Research on Iodine Deficiency and Goiter in the 19th and Early 20th Centuries**12. *The Journal of Nutrition*, 2008.
- Ricerca sulla carenza di iodio e gozzo nel XIX e all'inizio del XX secolo.
183. Hartsock CL. M.D. **Iodized salt in the prevention of goiter is it a safe measure for general use?** *JAMA*, 1926.
- Sale iodato nella prevenzione del gozzo, è una misura sicura per l'uso generale?
184. G. FREUND, W. C. THOMAS, JR., E. D. BIRD, R. N. KINMAN, A. P. BLACK. **Effect of Iodinated Water Supplies on Thyroid Function** *Get access Arrow*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1966.
- Forniture di acqua sulla funzionalità tiroidea.
185. O E Byrd, H M Malkin, G B Reed, H W Wilson. **Safety of iodine as a disinfectant in swimming pools**. *Public Health Rep* (1896). 1963 May;78(5):393-7.1963.
- Sicurezza dello iodio come disinfettante nelle piscine “Rapporti sulla salute pubblica, 1963”.
186. W C Thomas Jr, A P Black, G Freund, R N Kinman. **Iodine disinfection of water**. *Arch Environ Health*. 1969
- Disinfezione dell'acqua con iodio.
187. Guy E. Abraham MD. **The Safe and Effective Implementation of Orthoiodosupplementation In Medical Practice**, *THE ORIGINAL INTERNIST*. 2004.
- L'attuazione sicura ed efficace dei ortoiodosupplementazione nella pratica medica.
188. Guy E. Abraham, **The Concept of Orthodontiosupplementation and Its Clinical Implications**. *THE ORIGINAL INTERNIST* 2004.
- Il concetto di ortoiodosupplementazione e le sue implicazioni cliniche.
189. Kenneth J. Carpenter. **David Marine and the Problem of Goiter**. *The Journal of Nutrition*, 2005.
- David Marine e il problema del gozzo.
190. Remington, **The Science and Practice of Pharmacy** [19th Ed) Mack Publishing Co., 1995.
- la scienza e la pratica della farmacia.
191. Ringsdorf WM, Chraskin E and Medfbird FH. **The "Ideal" Daily Human Iodine Requirement**. University of Alabama in Birmingham, University Station, 1980.
- Il fabbisogno giornaliero "ideale" di iodio umano.
192. Dreifuss JJ. Genève 1820-1836: **L'Affaire de l'iode**. *Revue Médicale Suisse*, 2005.
- L'affare dello iodio.

193. Coindet JF. **Notice sur l'administration de l'iode par friction et de l'application de ce médicament dans les scrofules et quelques maladies du système lymphatique.** *Bibliothèque Universelle des Sciences*, 1821.
- Nota sulla somministrazione di iodio per sfregamento e l'applicazione di questo medicinale nella scrofula e in alcune malattie del sistema linfatico.
194. Balivo J.G.F. FD **Enquête sur le goître et le crétinisme. Pt. 2.** Recueil des Travaux du Comité Consultatif d'Hygiène Publique de France, Baillière et fils, France, 1973.
- Indagine su gozzo e cretinismo. Parte 2.
195. Goitre. **A Contribution to the Study of the Pathology and Treatment of the Diseases of the Thyroid Gland.** Quervain - 1924 – Quervain, F. de (Fritz), 1868-1940. nr 92011614 nr 92011614.
- Gozzo: un contributo allo studio della patologia e del trattamento delle malattie della ghiandola tiroidea.
196. William Theomas Salter. **The Endocrine Function Of Iodine.** Publication date 1940.
197. A. G. Abraham **The Historical Background of the Iodine Project.** *Original Internist*, 2005.
- Il contesto storico del progetto Iodio.
198. G. Abraham, **Serum Inorganic Iodide Levels Following Ingestion of a Tablet Form of Lugol Solution: Evidence for an Enterohepatic Circulation of Iodine.** *Original Internist*, 2004.
- Livelli sierici di ioduro inorganico dopo l'ingestione di una compressa di soluzione di Lugol: evidenza di una circolazione enteroepatica dello iodio.
199. **Iodine for Health** by Donald W. Miller, Jr., MD, 2006.
- Iodio per la salute.
200. Abraham GE, Flechas JD, and Hakala JC. **Optimum levels of iodine for greatest mental and physical health.** *The Original Internist*, 2002;
- Livelli ottimali di iodio per la migliore salute mentale e fisica.
201. Abraham GE and Brownstein D. **Evidence that the administration of Vitamin C improves a defective cellular transport mechanism for iodine: A case report.** *The Original Internist*, 2005;
- Prove che la somministrazione di vitamina C migliora un meccanismo di trasporto cellulare difettoso per lo iodio: un caso clinico.
202. Abraham GE, Brownstein D, and Flechas JD. **The saliva/serum iodide ratio as an index of sodium/iodide symporter efficiency.** *The Original Internist*, 2005;
- Il rapporto saliva/ioduro sierico come indice dell'efficienza del simportatore sodio/ioduro.
203. Abraham GE and Brownstein D. **Validation of the orthiodosupplementation program: A rebuttal of Dr. Gaby's editorial on iodine.** *The Original Internist*, 2005;
- Validazione del programma di ortoiodosupplementazione: una confutazione dell'editoriale del dott. Gaby sullo iodio.
204. David Brownstein, M.D. **Clinical Experience with Inorganic Non-radioactive Iodine/Iodide.** 2007.
- Esperienza clinica con iodio/iodio inorganico non radioattivo.
205. Flechas, JD. **Orthiodosupplementation in a primary care practice.** *The Original Internist* 2005.
- Ortoiodosupplementazione in uno studio di medicina generale.
206. Miller DW. **Iodine in Health and Civil Defense.** Presented at the 24th Annual Meeting of Doctors for Disaster Preparedness in Portland, Oregon, August 6, 2006.
- Lo iodio nella salute e nella protezione civile.
207. Suzuki N, Yoshimura Noh J, Sugisawa C, Hoshiyama A, Hiruma M, et al. **Therapeutic efficacy and limitations of potassium iodide for patients newly diagnosed with Graves' disease.** *Endocr J*, 2020.
- Efficacia terapeutica e limiti dello ioduro di potassio per i pazienti con nuova diagnosi di malattia di Graves.
208. Uchida T, Goto H, Kasai T, Komiya K, Takeno K, et al. (2014) **Therapeutic effectiveness of potassium iodine in drug-naïve patients with Graves' disease: a single-center experience.** *Endocrine* 47: 506–511.
Efficacia terapeutica dello iodio di potassio in pazienti naïve ai farmaci con malattia di Graves: un'esperienza monocentrica
209. Honda A, Uchida T, Komiya K, Goto H, Takeno K, et al. **Relationship between the effectiveness of inorganic iodine and the severity of Graves thyrotoxicosis: a retrospective study.** *Endocr Pract*, 2017.
- Relazione tra l'efficacia dello iodio inorganico e la gravità della tireossicosi di Graves: uno studio retrospettivo.
210. Okamura K, Sato K, Fujikawa M, Bandai S, Ikenoue H, et al. **Iodide-sensitive Graves' hyperthyroidism and the strategy for resistant or escaped patients during potassium iodide treatment.** *Endocr J*. 2022.
- L'ipertiroidismo di Graves ioduro-sensibile e la strategia per i pazienti resistenti o fuggiti durante il trattamento con ioduro di potassio
211. Calissendorff J, Falhammar H. **Lugol's solution and other iodide preparations: perspectives and research directions in Graves' disease.** *Endocrine*, 2017.
- La soluzione di Lugol e altri preparati ioduri: prospettive e direzioni di ricerca nella malattia di Graves.
212. Okamura K, Sato K, Fujikawa M, Bandai S, Ikenoue H, et al. **Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2014.
- Remissione dopo terapia con ioduro di potassio in pazienti con ipertiroidismo di Graves che presentano effetti collaterali associati alla tionamide.
213. Paul C. Bucy, M.D.; Thomas A. Weaver, M.D.; Edward H. Camp, M.D. **Bromide intoxication of unusual severity and chronicity resulting from self medication with Bromo-Seltzer.** *JAMA*, 1941.
- Intossicazione da bromuro di insolita gravità e cronicità derivante dall'automedicazione con Bromo-Seltz.
214. R Sosa, MD, W J. Stone, MD **Bromide Toxicity from Consumption of Dead Sea Salt.** CLINICAL COMMUNICATION TO THE EDITOR. *The American Journal of Medicine*, 2010. Department of Internal Medicine Vanderbilt University, Nashville, Tenn.
- Tossicità del bromuro derivante dal consumo di sale del Mar Morto.
215. K Shimomura, M G Mullinix, T Kakunaga, H Fujiki, T Sugimura. **Comparative Study, Bromine residue at hydrophilic region influences biological activity of aplysiatoxin, a tumor promoter.** *Science*. 1983.
- Il residuo di bromo nella regione idrofila influenza l'attività biologica dell'aplysiatoxina, un promotore del tumore.
216. M J van Logten, M Wolthuis, A G Rauws, R Kroes, E M den Tonkelaar, H Berkvens, G J van Esch. **Semichronic toxicity study of sodium bromide in rats.** *Toxicology*, 1974.
- Studio di tossicità semicronica del bromuro di sodio nei ratti.
217. IARC. 1999. **Potassium Bromate – Summary of Data Reported and Evaluation.** Vol 73: p. 481.
- Sintesi dei dati comunicati e valutazione Bromato di potassio.
218. Geter DR, Ward WO, Knapp GW. **Kidney Toxicogenomics of Chronic Potassium Bromate Exposure in F344 Male Rats.** *Transl Oncogenomics*, 2006.
- Tossicogenomica renale dell'esposizione cronica al bromato di potassio nei ratti maschi f344.
219. Zhang Y, Jiang L, Jiang L, et al. **Possible involvement of oxidative stress in potassium bromate-induced genotoxicity in human HepG2 cells.** *Chem Biol Interact*. 2011.
- Possibile coinvolgimento dello stress ossidativo nella genotossicità indotta dal bromato di potassio in cellule HepG2 umane.

220. Spassova MA, Miller DJ, Eastmond DA, et al. **Dose-response analysis of bromate-induced DNA damage and mutagenicity is consistent with low-dose linear, nonthreshold processes.** *Environ Mol Mutagen.* 2013.
 - L'analisi dose-risposta del danno al DNA indotto dal bromato e della mutagenicità è coerente con i processi lineari e non soglia a basse dosi.
221. K Shimomura, M G Mullinix, T Kakunaga, H Fujiki, T Sugimura. Comparative Study, **Bromine residue at hydrophilic region influences biological activity of aplysiatoxin, a tumor promoter.** *Science.* 1983.
 - Il residuo di bromo nella regione idrofila influenza l'attività biologica dell'aplysiatossina, un promotore del tumore.
222. Kurokawa Y, Aoki S, Matsushima Y, et al. **Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration.** *J Natl Cancer Inst.* 1986.
 - Studi dose-risposta sulla cancerogenicità del bromato di potassio nei ratti F344 dopo somministrazione orale a lungo termine.
223. DeAngelo AB, George MH, Kilburn SR, et al. **Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats.** *Toxicol Pathol.* 1998.
 - Cancerogenicità del bromato di potassio somministrato nell'acqua potabile a topi maschi B6C3F1 e ratti F344/N.
224. J Velický, M Titlbach, J Dušková, M Vobecký, V Štrbák, I Raška. **Potassium bromide and the thyroid gland of the rat: morphology and immunohistochemistry, RIA and INAA analysis.** *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger.* 1997.
 - Bromuro di potassio e tiroide del ratto: morfologia e immunoistochimica, analisi RIA e INAA.
225. Van Leeuwen FXR, Hanemaauer R e Loeber JG. The Target Organ and the Toxic Process. **The Effect of Sodium Bromide on Thyroid Function.** *Arch. Toxicol., Suppl.* 12, 93-97 (1988).
 - L'effetto del bromuro di sodio sulla funzione tiroidea.
226. Statutory Instruments, 1990 No. 399. **The Potassium Bromate (Prohibition as a Flour Improver) Regulations 1990**)
 - Regolamento del 1990 sul bromato di potassio (divieto di miglioratore della farina).
227. <https://www.greenme.it/salute-e-alimentazione/salute/fda-vieta-additivo-bibite/>
228. M Vobecký, A Babický. **Effect of enhanced bromide intake on the concentration ratio I/Br in the rat thyroid gland.** *Biol Trace Elem Res.* 1994.
 - Effetto dell'assunzione aumentata di bromuro sul rapporto di concentrazione I/Br nella ghiandola tiroidea del ratto. Ricerca sugli elementi traccia biologici.
229. Van Leeuwen FXR, Hanemaauer R e Loeber JG. **The Effect of Sodium Bromide on Thyroid Function.** *Suppl. di Arch Toxicol*, 1988.
 - L'effetto del bromuro di sodio sulla funzione tiroide.
230. <https://lifeshealthiest.com/collections/the-iodine-protocol>

Bibliografia capitolo V: vitamina D3

1. E.V. McCollum, Nina Simmonds, J.Ernestine Becker, P.G. Shipley. **Studies on experimental rickets: XXI an experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition.** *Journal of Biological Chemistry*. 1922.
-Studi sul rachitismo sperimentale: XXI. Una dimostrazione sperimentale dell'esistenza di una vitamina che promuove la deposizione di calcio.
2. Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. **Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study.** *Br J Nutr*. 2012.
-Stato della vitamina D tra gli adolescenti in Europa: lo stile di vita sano in Europa da parte dello studio Nutrition in Adolescence.
3. A Mithal, D A Wahl, J-P Bonjour, P Burckhardt, B Dawson-Hughes, J A Eisman, G El-Hajj Fuleihan, R G Josse, P Lips, J Morales-Torres; **Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D.** *Review Osteoporos Int*. 2009.
-Stato globale della vitamina D e determinanti dell'ipovitaminosi
4. K D Cashman, E G van den Heuvel, R Jw Schoemaker, D P Prévraud, H M Macdonald, J Arcot.
25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Review Adv Nutr*. 2017.
- 25-idrossivitamin D come biomarcatore dello stato della vitamina D e sua modellazione per informare le strategie di prevenzione della carenza di vitamina D nella popolazione.
5. [H Wang](#), [W Chen](#), [D Li](#), [X Yin](#), [X Zhang](#), [N Olsen](#), [S Guo Zheng](#). **Vitamin D and Chronic Diseases.** *Aging Dis*. 2017.
-Vitamina D e malattie/patologie croniche.
6. F Haider, H Ghafour, O F Hassan, K Farooqui, A O Mohamed Bel Khair, F Shoaib. **Vitamin D and Cardiovascular Diseases: An Update.** *Cureus*. 2023.
-Vitamina D e malattie cardiovascolari: un aggiornamento.
7. SPilz, Tomaschitz, W März, C Drechsler, E Ritz, A Zittermann, E Cavalier, T R Pieber, J M Lappe, W B Grant, M F Holick, J M Dekker. **Vitamin D, cardiovascular disease and mortality.** *Review Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011.
-Vitamina D, malattie cardiovascolari e mortalità.
8. [Deepika](#), [A Kumari](#), [S Singh](#), [Md F Ahmad](#), et al. **Vitamin D: recent advances, associated factors, and its role in combating non-communicable diseases.** *npj Science of Food*, 2025.
-Vitamina D: recenti progressi, fattori associati e il suo ruolo nella lotta alle malattie non trasmissibili
9. K.M. Tomlinson. **Calcium content of skin in lupus vulgaris treated with calciferol.** *Lancet*, 1948.
-Contenuto di calcio nella pelle nel lupus vulgaris trattato con calciferolo
10. G.B. Dowling, EW Prosser Thomas. **Treatment of lupus vulgaris with calciferol.** *Lancet*. 1946.
-Trattamento del lupus vulgaris con calciferolo.
11. I. Dreyer, C I Red. **The treatment of arthritis with massive doses of vitamin D.** *Arch. Phys. Ther.* 1935.
-Il trattamento dell'artrite con dosi massicce di vitamina D.
12. G.B. Dowling, E W P Thomas, H J Wallace. **Lupus vulgaris treated with calciferol.** *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1946
-Lupus vulgaris trattato con calciferolo
13. I. Dreyer, C. I. Reed. **The treatment of arthritis with massive doses of vitamin D.** *Medicine*. 1935.
-Il trattamento dell'artrite con dosi massicce di vitamina D.
14. H.E. Michelson, R Steves. **Treatment of cutaneous tuberculosis with large doses of vitamin D.** *AMA Archives of Dermatology*, 1947.
-Trattamento della tubercolosi cutanea con grandi dosi di vitamina D.
15. J M Geleijnse, C Vermeer, D E Grobbee, L J Schurgers, M H J Knapen, I M van der Meer, A Hofman, J C M Witteman. **Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study.** *J Nutr*. 2004.
- L'assunzione alimentare di menachinone è associata a un rischio ridotto di malattia coronarica: lo studio di Rotterdam.
16. L E T Vissers, G W Dalmeyer, J M A Boer, W M M Verschuren, Y T van der Schouw, J W J Beulens. **The relationship between vitamin K and peripheral arterial disease.** *Atherosclerosis*, 2016.
- La relazione tra vitamina K e malattia arteriosa periferica.
17. R Caluwé, L Pyfferoen, K De Boeck, An S De Vriese. **The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: ongoing randomized controlled trials.** *Clin Kidney J*. 2015.
- Effetti dell'integrazione di vitamina K e degli antagonisti della vitamina K sulla progressione della calcificazione vascolare: studi clinici randomizzati in corso.
18. J H O'Keefe, N Bergman, P Carrera-Bastos, M Fontes-Villalba, J J DiNicolantonio, L Cordain.
Nutritional strategies for skeletal and cardiovascular health: hard bones, soft arteries, rather than vice versa. *Review Open Heart*.
-Strategie nutrizionali per la salute scheletrica e cardiovascolare: ossa dure, arterie morbide, piuttosto che viceversa.
19. J W J Beulens, M L Bots, F Atsma, M-L E L Bartelink, M Prokop, J M Geleijnse, J C M Witteman, D E Grobbee, Y T van der Schouw. **High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification.** *Atherosclerosis*, 2009.
- Un elevato apporto alimentare di menachinone è associato a una ridotta calcificazione coronarica.
20. F De Vries, K Maresz, F Machuron, J F Jeanne, L Schurgers. **Beneficial effects of one-year menaquinone-7 supplementation on vascular stiffness and blood pressure in post-menopausal women.** *European Heart Journal*, 2023.
-Effetti benefici dell'integrazione di menaquinone-7 a un anno sulla rigidità vascolare e sulla pressione sanguigna nelle donne post-menopausate.
21. M H J Knapen, N E Drummen, E Smit, C Vermeer, E Theuwsen. Randomized Controlled Trial. **Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women.** *Osteoporos Int*. 2013.
L'integrazione di menaquinone-7 a basso dosaggio di tre anni aiuta a ridurre la perdita ossea nelle donne sane in postmenopausa.
22. J K D Villa, M Alves Nogueira Diaz, V Ramos Pizzolo, H Stampini Duarte Martino. **Review Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences.** *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017.
- Effetto della vitamina K sul metabolismo osseo e sulla calcificazione vascolare: una revisione dei meccanismi d'azione e delle prove.
23. M Zhou, S Han, W Zhang, D Wu. **Efficacy and safety of vitamin K2 for postmenopausal women with osteoporosis at a long-term follow-up: meta-analysis and systematic review.** *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2022.
-Efficacia e sicurezza della vitamina K2 per donne postmenopausate con osteoporosi a lungo termine: meta-analisi e revisione sistematica
24. D W Lamson, S M Plaza. *Review. The anticancer effects of vitamin K.* *Altern Med Rev*. 2003.
- Gli effetti antitumorali della vitamina K.
25. A Markowska, M Antoszczak, J Markowska, A Huczyński. **Role of Vitamin K in Selected Malignant Neoplasms in Women.** *Nutrients*, 2022
-Ruolo della vitamina K in neoplasie maligne selezionate nelle donne.
26. M Juanola-Falgarona, J Salas-Salvadó, M Á Martínez-González, D Corella, R Estruch, E Ros, M Fitó, F Arós, E Gómez-Gracia, M Fiol, J Lapetra, J Basora, R M Lamuela-Raventós, L Serra-Majem, X Pintó, M Á Muñoz, V Ruiz-Gutiérrez, J Fernández-Ballart, M Bulló. **Randomized Controlled Trial. Dietary intake of vitamin K is inversely associated with mortality risk.** *J Nutr*. 2014
-L'apporto alimentare di vitamina K è inversamente associato al rischio di mortalità).

27. Kate Rhéaume-Bleue. **La vitamina che ti farà vivere 100 anni.** Newton Compton 2017.
28. S Pilz, H Dobnig, G Nijpels, R J Heine, C D A Stehouwer, M B Snijder, R M van Dam, J M Dekker. **Vitamin D and mortality in older men and women.** *Clin Endocrinol* (Oxf). 2009.
-Vitamina D e mortalità negli uomini e nelle donne anziani. *Clinical Endocrinology*, PubMed
29. M L Melamed, E D Michos, W Post, B Astor. **25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population.** *Arch Intern Med*. 2008.
-Livelli di 25-idrossivitamina D e rischio di mortalità nella popolazione generale.
30. Kilkkinen, A., Knekt, P., Aro, A. et al. **Vitamin D status and risk of death from cardiovascular disease.** *American Journal of Epidemiology*, 2009.
-Stato della vitamina D e rischio di morte da malattie cardiovascolari.
31. K Michaëlsson, J A Baron, G Snellman, R Gedeberg, L Byberg, J Sundström, L Berglund, J Amlöv, P Hellman, R Blomhoff, A Wolk, H Garmo, L Holmberg, H Melhus. **Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study.** *Am J Clin Nutr*. 2010.
-Vitamina D plasmatica e mortalità negli uomini anziani: uno studio di coorte prospettico basato sulla comunità.
32. J M Ordóñez-Mena, H Maalimi, Schöttker, K-U Saum, B Holleczeck, T J Wang, B Burwinkel, H Brenner. **Genetic Variants in the Vitamin D Pathway, 25(OH)D Levels, and Mortality in a Large Population-Based Cohort Study.** *J Clin Endocrinol Metab*. 2017.
-Varianti genetiche nel percorso della vitamina D, livelli di 25(OH)D e mortalità in un ampio studio di coorte basato sulla popolazione.
33. R D Semba, D K Houston, S Bandinelli, K Sun, A Cherubini, A R Cappola, J M Guralnik, L Ferrucci. **Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults.** *Eur J Clin Nutr*. 2010.
-Relazione tra 25-idrossivitamina D e mortalità per tutte le cause e malattie cardiovascolari negli anziani residenti nella comunità
34. M Strand Hutchinson, G Grimnes, R Martin Joakimsen, Y Figenschau, R Jorde. **Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study.** *Eur J Endocrinol*. 2010
-Bassi livelli sierici di 25-idrossivitamina D sono associati a un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause in una popolazione generale: lo studio di Tromsø.
35. K Fiscella, P Franks. **Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from a national US sample.** *Ann Fam Med*. 2010.
-Vitamina D, razza e mortalità cardiovascolare: risultati da un campione nazionale negli Stati Uniti.
36. JK Virtanen, T Nurmi, S Voutilainen, J Mursu, TP Tuomainen. **Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland.** *European journal of nutrition*, 2011
-Associazione del siero 25-idrossivitamina D con il rischio di morte in una popolazione anziana generale in Finlandia.
37. **Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography.** *J Clin Endocrinol Metab*. 2008.
-Associazione della carenza di vitamina D con insufficienza cardiaca e morte cardiaca improvvisa in un ampio studio trasversale su pazienti inviati per l'angiografia coronarica.
38. C Drechsler, S Pilz, B Obermayer-Pietsch, M Verduijn, A Tomaschitz, V Krane, K Espe, F Dekker, V Brandenburg, W März, E Ritz, C Wanner. **Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients.** *Eur Heart J*. 2010.
-La carenza di vitamina D è associata a morte cardiaca improvvisa, eventi cardiovascolari combinati e mortalità nei pazienti con emodialisi.
39. Mark K.A., Dumas K.J., Bhaumik D., Schilling B., Davis S., Oron T., Sorensen D.J., Lucanic M., Brem R.B., Melov S., et al. **Vitamin D Promotes Protein Homeostasis and Longevity via the Stress Response Pathway Genes Skn-1, Ire-1, and Xbp-1.** *Cell Rep*. 2016.
-La vitamina D promuove l'omeostasi e la longevità delle proteine tramite i geni della via di risposta allo stress skn-1, ire-1 e xbp-1.
40. Caristia S., Filigheddu N., Barone-Adesi F., Sarro A., Testa T., Magnani C., Aimaretti G., Faggiano F., Marzullo P. **Vitamin D as a Biomarker of Ill Health among the Over-50s: A Systematic Review of Cohort Studies.** *Nutrients*. 2019.
-La vitamina D come biomarcatore di cattiva salute tra gli over 50: una revisione sistematica degli studi di coorte.
41. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. **Vitamin D Status and Ill Health: A Systematic Review.** *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014.
-Stato della vitamina D e cattiva salute: una revisione sistematica.
42. P B-Jacobsen, M Benn, G B. Jensen, B G. Nordestgaard. **25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012.
- Livelli di 25-Idrossivitamina D e rischio di cardiopatia ischemica, infarto miocardico e morte precoce: studio basato sulla popolazione e meta-analisi di 18 e 17 studi.
43. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. **Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction.** *Am J Cardiol*. 2011.
-Prevalenza della carenza di vitamina D nei pazienti con infarto miocardico acuto
44. J D McNally, K Menon. **Vitamin D deficiency in surgical congenital heart disease: prevalence and relevance.** *Translation Pediatrics*, 2013.
-Carenza di vitamina D nelle cardiopatie congenite chirurgiche: prevalenza e rilevanza.
45. Zhou R, Huang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. **Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis.** *Nutrients*. 2018.
-Un livello inferiore di vitamina D è associato a un aumento del rischio di ictus ischemico: una revisione sistematica e una meta-analisi.
46. Judd SE, Morgan CJ, Panwar B, et al. **Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults.** *Int J Stroke*. 2016.
- Carenza di vitamina D e rischio di ictus negli adulti neri e bianchi che vivono nella comunità.
47. A J van Ballegooijen, S Pilz, A Tomaschitz, M R Gröbler, N Verheyen. Review. **The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health.** *Int J Endocrinol*. 2017.
- L'interazione sinergica tra le vitamine D e K per la salute delle ossa e cardiovascolare.
48. Amanda L Bennett, Carl J Lavie. Review **Vitamin D Metabolism and the Implications for Atherosclerosis.** *Adv Exp Med Biol*. 2017.
-Metabolismo della vitamina D e implicazioni per l'aterosclerosi.
49. Skaaby, B H Thuesen, A Linneberg. **Vitamin D, Cardiovascular Disease and Risk Factors.** Review. *Adv Exp Med Biol*. 2017.
-Vitamina D, malattie cardiovascolari e fattori di rischio.
50. Wu W-X, He D-R. **Low vitamin D levels are associated with the development of deep venous thromboembolic events in patients with ischemic stroke.** *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2018.
-Bassi livelli di vitamina D sono associati allo sviluppo di eventi tromboembolici venosi profondi nei pazienti con ictus ischemico.
51. Khademvatani K, Seyyed-Mohammadzad MH, Akbari M, Rezaei Y, Eskandari R, Rostamzadeh A. **The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis.** *Int J Gen Med*. 2014
-La relazione tra lo stato di vitamina D e la trombosi profonda idiopatica degli arti inferiori.
52. Michael F Holick. Review **Vitamin D deficiency.** *N Engl J Med*. 2007.
-Carenza di vitamina D.
53. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. **Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies.** *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012.

- Circolazione della 25-idrossivitamina D e rischio di malattie cardiovascolari: una meta-analisi di studi prospettivi.
54. Bahrami LS, Ranjbar G, Norouzy A, Arabi SM. **Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis.** *Sci Rep.* 2020.
- Effetti dell'integrazione di vitamina D sugli esiti clinici dei pazienti con cardiopatia coronarica: una revisione sistematica e meta-analisi.
55. C J Glueck, V Jetty, M Rothschild, G Duhon, P Shah, M Prince, K Lee, M Goldenberg, A Kumar, N Goldenberg, P Wang. **Associations between Serum 25-hydroxyvitamin D and Lipids, Lipoprotein Cholesterols, and Homocysteine.** *N Am J Med Sci.* 2016.
- Associazioni tra 25-idrossivitamina D sierica e lipidi, colesterolo lipoproteico e omocisteina.
56. D Feldman, A V Krishnan, S Swami, E Giovannucci, B J Feldman. Review **The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression.** *Nat Rev Cancer.* 2014.
- Il ruolo della vitamina D nella riduzione del rischio e della progressione del cancro.
57. Deepika, A Kumari, S Singh, Md F Ahmad, D Chaki, V Poria, S Kumar, N Saini, N Yadav, N Sangwan, M N. BinMowyna, Z D. Alsharari, N Kambal, J Han Min, A Raposo. **Vitamin D: recent advances, associated factors, and its role in combating non-communicable diseases.** *Nature* 2025.
- Vitamina D: recenti progressi, fattori associati e il suo ruolo nella lotta alle malattie non trasmissibili.
58. A V Krishnan, D L Trump, C S Johnson, D Feldman. **The role of vitamin D in cancer prevention and treatment.** Review *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010.
- Il ruolo della vitamina D nella prevenzione e nel trattamento del cancro.
59. Haddad, J J Weise, S Wagenpfeil, T Vogt, J Reichrath. **Malignant Melanoma: Vitamin D Status as a Risk and Prognostic Factor - Meta-analyses and Systematic Review.** *Meta-Analysis Anticancer Res.* 2025.
- Melanoma maligno: Stato della vitamina D come fattore di rischio e prognostico - Meta-analisi e revisione sistematica.
60. B Kanwal, S Saba Shah, F Shaheen, M Sisay Shiferaw, D Maury, Yujie Li, S Pounraj, Z Kovacevic, **The Effects of Vitamin D on the Breast Cancer Tumor Microenvironment.** *Cancers* (Basel). 2025.
- Gli effetti della vitamina D sul microambiente del tumore al seno.
61. Trump, D. L., Deeb, K. K., Johnson, C. S. **Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy.** *Cancer J.*, 2010.
- Vitamina D: considerazioni nello sviluppo continuo come agente per la prevenzione e la terapia del cancro.
62. Welsh, J. **Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis.** *Arch. Biochem. Biophys.* 2012.
- Meccanismi delle azioni antitumorale e antinfiammatorie della vitamina D3.
63. Leyssens, C., Verlinden, L., Verstuyf, A. **Antineoplastic effects of 1,25(OH)2D3 and its analogs in breast, prostate and colorectal cancer.** *Endocr. Relat. Cancer.* 2013.
- Effetti antineoplastici di 1,25(OH)2D3 e suoi analoghi nel cancro al seno, prostata e colorettale.
64. Pereira, F, Larriba, M. J. Munoz, A. **Vitamin D and colon cancer.** *Endocr. Relat. Cancer* 2012.
- Vitamina D e cancro al colon.
65. Tuohimaa, P. et al. **Vitamin D and prostate cancer.** *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2001.
- Vitamina D e cancro alla prostata.
66. Lee, J. E. et al. **Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies.** *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 2011.
- Livelli circolanti di vitamina D e cancro al colon e retto: lo studio Physicians' Health e una meta-analisi di studi prospettivi.
67. Giovannucci, E. et al. **Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men.** *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006.
- Studio prospettico sui predittori dello stato della vitamina D e dell'incidenza e mortalità del cancro negli uomini.
68. Fang, F. et al. **Prediagnostic plasma vitamin D metabolites and mortality among patients with prostate cancer.** *PLoS ONE*, 2011.
- Metaboliti prediagnostici plasmatici della vitamina D e mortalità tra i pazienti con cancro alla prostata.
69. J Han, X Guo, X Yu, S Liu, X Cui, B Zhang, H Liang. **25-Hydroxyvitamin D and Total Cancer Incidence and Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies.** *Nutrients*, 2019
- 25-idrossivitamina D e incidenza totale del cancro e mortalità: una meta-analisi di studi di coorte prospettici.
70. S Liu, Y Song, E S Ford, J Ann E Manson, J E Buring, P M Ridker. **Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women.** Multicenter Study. *Diabetes Care.* 2005.
- Calcio alimentare, vitamina D e prevalenza della sindrome metabolica nelle donne statunitensi di mezza età e anziane.
71. A G Pittas, B D-Hughes, T Li, R M Van Dam, W C Willett, J E Manson, F B Hu. **Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women.** *Diabetes Care.* 2006
- Assunzione di vitamina D e calcio in relazione al diabete di tipo 2 nelle donne.
72. P Knekt, M Laaksonen, C Mattila, T Härkänen, J Mämiemi, M Heliövaara, H Rissanen, J Montonen, A Reunanen. **Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes.** *Epidemiology*, 2008.
- Vitamina D sierica e successiva comparsa di diabete di tipo 2.
73. G-T Pan, J-F Guo, S-L Mei, M-X Zhang, Z-Y Hu, C-K Zhong, C-Y Zeng, X-H Liu, Q-H Ma, B-Y Li, L-Q Qin, Z-L Zhang. **Vitamin D Deficiency in Relation to the Risk of Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.** *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo). 2016.
- Carenza di vitamina D in relazione al rischio di sindrome metabolica in pazienti di mezza età e anziani con diabete mellito di tipo 2.
74. *J Clin Med Res.* 2017. **Association of Glycosylated Hemoglobin Levels With Vitamin D Status.** B Mahmood Buhary, O Almohareb, N Aljohani, S Alrajhi, S Elkaissi, S Sherbeeni, A Almaghami, S Abdulhamid Khan, M H Al Malki.
- Associazione dei livelli di emoglobina glicosilata con lo stato della vitamina D.
75. N G. Mourelatou, D Kounatidis, E B. Jude, E Rebelos. Review **Vitamin D Supplementation as a Therapeutic Strategy in Autoimmune Diabetes: Insights and Implications for LADA Management.** *Nutrients*, 2024.
- Integrazione di vitamina D come strategia terapeutica nel diabete autoimmune: approfondimenti e implicazioni per la gestione del LADA.
76. S B Mohr, C F Garland, E D Gorham, F C Garland. **The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide.** *Diabetologia*, 2008.
- L'associazione tra irradianza ultravioletta B, stato di vitamina D e tassi di incidenza del diabete di tipo 1 in 51 regioni a livello mondiale.
77. A M Vaiserman, B Carstensen, V P Voitenko, M D Tronko, V I Kravchenko, M D Khalangot, L V Mechova, **Seasonality of birth in children and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes in Ukraine.** *Diabetologia*. 2007.
- Stagionalità della nascita in bambini e giovani adulti (0-29 anni) con diabete di tipo 1 in Ucraina.
78. B Christau, H Kromann, O O Andersen, M Christy, K Buschard, K Arnung, I H Kristensen, B Peitersen, J Steinrud, J Nerup. **Incidence, seasonal and geographical patterns of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark.** *Diabetologia*. 1977.
- Incidenza, modelli stagionali e geografici del diabete mellito insulinodipendente a insorgenza giovanile in Danimarca.

79. H A Fishbein, R E LaPorte, T J Orchard, A L Drash, L H Kuller, D K Wagener. **The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus registry: seasonal incidence.** *Diabetologia*. 1982
-Il registro del diabete mellito insulinoindipendente di Pittsburgh: incidenza stagionale.
80. A Nasser, D Papandreou, Sousana K. Papadopoulou, L Ismail. **The Role of Vitamin D Supplementation in Type 1, Type 2, and Gestational Diabetes: A Comprehensive Updated Narrative Review.** *Clinic and practice*, 2025.
-Il ruolo dell'integrazione di vitamina D nel diabete di tipo 1, di tipo 2 e gestazionale: una revisione narrativa completa e aggiornata.
81. C Argano, L Mirarchi, S Amodeo, V Orlando, A Torres, S Corrao. **The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art.** Review *Int J Mol Sci*. 2023.
-Il ruolo della vitamina D e delle sue basi molecolari nella resistenza all'insulina, nel diabete, nella sindrome metabolica e nelle malattie cardiovascolari: stato dell'arte.
82. R C Strange, K E Shipman, S Ramachandran. **Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome.** *World J Diabetes*. 2015.
-Sindrome metabolica: una revisione del ruolo della vitamina D nella mediazione della suscettibilità e dell'esito.
83. Pittas AG, Dawson-Hughes B. **Vitamin D and diabetes.** *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010.
-Vitamina D e diabete.
84. P R von Hurst, W Stonehouse, J Coad. **Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial.** *Br J Nutr*. 2010.
-L'integrazione di vitamina D riduce la resistenza all'insulina nelle donne sudasiatiche che vivono in Nuova Zelanda e sono resistenti all'insulina e carenti di vitamina D - uno studio randomizzato controllato con placebo.
85. R C Strange, K E Shipman, S Ramachandran. **Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome.** *World J Diabetes*. 2015.
-Sindrome metabolica: una revisione del ruolo della vitamina D nella mediazione della suscettibilità e dell'esito.
86. P Vestergaard, Ole-Gunnar Støen, J E Swenson, L Mosekilde, L Heickendorff, O Frøbert. **Vitamin D status and bone and connective tissue turnover in brown bears (Ursus arctos) during hibernation and the active state.** *PLoS One*. 2011.
-Stato della vitamina D e turnover osseo e del tessuto connettivo negli orsi bruni (Ursus arctos) durante il letargo e lo stato attivo.
87. L Cheng. Review. **The Convergence of Two Epidemics: Vitamin D Deficiency in Obese School-aged Children.** *J Pediatr Nurs*. 2018.
-La convergenza di due epidemie: carenza di vitamina D nei bambini obesi in età scolare.
88. Cantorna MT, Snyder L, Lin Y-D, Yang L. **Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells.** *Nutrients*. 2015.
-Regolazione della vitamina D e 1,25(OH)₂D delle cellule T.
89. J S, Pantalea LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, Ichiyama K, Yoshimura A, Steinman L, Christakos S, Youssef S. **1,25-dihydroxyvitamin D (3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A.** *Mol Cell Biol*. 2011.
-La 1,25-diidrossivitamin D(3) migliora l'autoimmunità Th17 tramite la modulazione trascrizionale dell'interleuchina-17A
90. S H Chang, Y Chung, C Dong. **Vitamin D Suppresses Th17 Cytokine Production by Inducing C/EBP Homologous Protein (CHOP) Expression.** *J Biol Chem*. 2010.
-La vitamina D sopprime la produzione di citochine Th17 inducendo l'espressione della proteina omologa C/EBP (CHOP).
91. Jason R Goldsmith **Vitamin D as an Immunomodulator: Risks with Deficiencies and Benefits of Supplementation.** *Healthcare*, 2015.
-Vitamina D come immunomodulatore: rischi delle carenze e benefici dell'integrazione.
92. **Vitamin D Actions on CD4(+) T Cells in Autoimmune Disease.** Review *Front Immunol*. 2015. C E Hayes, S L Hubler, J R Moore, L E Barta, C E Praska, F E Nashold.
-Azioni della vitamina D sulle cellule T CD4(+) nelle malattie autoimmuni.
93. Mathieu C. **Vitamin D and diabetes: where do we stand?** *Diabetes Res Clin Pract.*, 2015.
-Vitamina D e diabete: a che punto siamo?
94. Bizzaro G, Shoenfeld Y. **Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions.** *Immunol Res*. 2015.
-Vitamina D e malattie autoimmuni della tiroide: fatti e domande irrisolte.
95. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Danko K, Szekanez Z, Langevitz P, Shoenfeld Y. **Vitamin D and autoimmune thyroid diseases.** *Cell Mol Immunol*. 2011
-Vitamina D e malattie autoimmuni della tiroide.
96. Cantorna MT. **Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease.** *Arch Biochem Biophys*. 2012.
-Vitamina D, sclerosi multipla e malattie infiammatorie intestinali.
97. O R Predescu, F A Vreju, S C Dinescu, C E Bitu, A E Musetescu, A Florescu, P L Ciurea. **Vitamin D as an Immune Modulator in Systemic Lupus Erythematosus: A Narrative Review.** Review *Life (Basel)*. 2025
-La vitamina D come modulatore immunitario nel lupus eritematoso sistemico: una recensione narrativa.
98. Cutolo M, Otsa K. Review: **vitamin D, immunity and lupus.** *Lupus*, 2008.
-Recensione: vitamina D, immunità e lupus.
99. R Magro, C Saliba, L Camilleri, C Scerri, A A Borg. **Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression.** *BMC Rheumatol*. 2021.
-Integrazione di vitamina D nel lupus eritematoso sistemico: relazione con l'attività della malattia, la stanchezza e l'espressione genica di firma dell'interferone.
100. A Bieda, M Kondracka, M Bielecki, A Zapalowska, K Kondracki, M Szczepanska, W Kozłowski. **The role of vitamin D and its supplementation in sarcoidosis – current status.** *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2025.
- Il ruolo della vitamina D e la sua integrazione nella sarcoidosi – stato attuale.
101. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. **Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application.** *Nat Rev Rheumatol*. 2016.
-Vitamina D nell'artrite reumatoide - verso l'applicazione clinica.
102. S R Harrison, Danyang Li, L E Jeffery, K Raza, M Hewison. **Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis.** *Calcif Tissue Int*. 2019.
-Vitamina D, malattie autoimmuni e artrite reumatoide.
103. Finamor D.C., Sinigaglia-Coimbra R., Neves L.C.M., Gutierrez M., Silva J.J., Torres L.D., Surano F., Neto D.J., Novo N.F., Juliano Y., et al. **A Pilot Study Assessing the Effect of Prolonged Administration of High Daily Doses of Vitamin D on the Clinical Course of Vitiligo and Psoriasis.** *Dermato-Endocrinology*, 2013.
-Uno studio pilota che valuta l'effetto della somministrazione prolungata di dosi giornaliere elevate di vitamina D sul corso clinico di vitiligine e psoriasi.
104. **Il Protocollo di Coimbra:** <https://www.coimbraprotocol.com/the-protocol-1>
105. Lemke D., Klement R.J., Schweiger F., Schweiger B., Spitz J. **Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol.** *Front. Immunol*. 2021.

- Resistenza alla vitamina D come possibile causa di malattie autoimmuni: un'ipotesi confermata da un protocollo terapeutico ad alte dosi di vitamina D.
- 105A https://coimbraprotokoll.de/coimbraprotokoll_aerzte/ **Medici del Protocollo di Coimbra – Protocollo di Coimbra** in Germania
106. Libro: DIVERSAMENTE SANI, 2024, 1, Massimo Citro Della Riva, capitoli 13 e 14.
107. P Goldberg, M C Fleming, E H Picard. **Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D.** *Clinical Trial Med Hypotheses*. 1986.
- Sclerosi multipla: riduzione del tasso di ricadute grazie all'integrazione alimentare di calcio, magnesio e vitamina D.
108. Eric Thouvenot, MD, D Laplaud, C Lebrun-Frenay, et al. Randomized Clinical Trial **High-Dose Vitamin D in Clinically Isolated Syndrome Typical of Multiple Sclerosis.** *JAMA*, 2025.
- Vitamina D ad alta dose nella sindrome clinicamente isolata tipica della sclerosi multipla.
109. L McLaughlin, L Clarke, E Khalilidehkordi, H Butzkueven, B Taylor, SA Broadley. **Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis.** *Journal of neurology*, 2018.
- Vitamina D per il trattamento della sclerosi multipla: una meta-analisi.
110. H Derakhshandi, M Etemadifar, A Feizi, SH Abtahi, A Minagar, MA Abtahi, ZA Abtahi. **Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled.** *Acta neurologica Belgica*, 2013.
- Effetto preventivo dell'integrazione di vitamina D3 sulla conversione della neurite ottica in sclerosi multipla clinicamente definita: un doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo.
111. K L Munger, L I Levin, B W Hollis, N S Howard, A Ascherio. **Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis.** *JAMA*, 2006.
- Livelli sierici di 25-idrossivitamina D e rischio di sclerosi multipla.
112. K L Munger, S M Zhang, E O'Reilly, M A Hernán, M J Olek, W C Willett, A Ascherio. **Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis.** *Neurology*. 2004.
- Assunzione di vitamina D e incidenza della sclerosi multipla.
113. M Soilu-Hänninen, L Airas, I Mononen, A Heikkilä, M Viljanen, A Hänninen. **25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis.** *Mult Scler*. 2005.
- Livelli di 25-Idrossivitamina D nel siero all'inizio della sclerosi multipla.
114. M S-Hänninen, M Laaksonen, I Laitinen, J-P Erälinna, E-M Lilius, I Mononen. **A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis.** Randomized Controlled Trial *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008.
- Uno studio longitudinale sui livelli sierici di 25-idrossivitamina D e PTH intatti indica l'importanza della regolazione dell'omeostasi della vitamina D e del calcio nella sclerosi multipla.
115. J Smolders, P Menheere, A Kessels, J Damoiseaux, R Hupperts. **Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis.** *Mult Scler*. 2008.
- Associazione dei livelli di metaboliti della vitamina D con il tasso di ricaduta e la disabilità nella sclerosi multipla.
116. Patrick, R. P., Ames, B. N. **Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism.** *FASEB J.*, 2014.
- L'ormone vitamina D regola la sintesi della serotonina. Parte 1: rilevanza per l'autismo.
117. Z Z Bostan, M Ş Bulut, M G Karadağ. **REVIEW. Can Vitamin D Reduce the Need for SSRI by Modulating Serotonin Synthesis? A Review of Recent Literature.** *Current Nutrition Reports*. 2025.
- La vitamina D può ridurre la necessità di SSRI modulando la sintesi della serotonina? una revisione della letteratura recente.
118. R E S Anglin, Z Samaan, S D Walter, S D McDonald. **Meta-Analysis Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis.** *Br J Psychiatry*. 2013.
- Carenza di vitamina D e depressione negli adulti: revisione sistematica e meta-analisi.
119. S Penckofer, M Byrn, W Adams, M A Emanuele, P Mumby, J Kouba, D E Wallis. **Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes.** *J Diabetes Res*. 2017. -L'integrazione di vitamina D migliora l'umore nelle donne con diabete di tipo 2.
120. H Jamilian, E Amirani, A Milajerdi, F Kolahdooz, H Mirzaei, M Zaroudi, A Ghaderi, Z Asemi. **The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019.
- Gli effetti dell'integrazione di vitamina D sulla salute mentale e i biomarcatori di infiammazione e stress ossidativo nei pazienti con disturbi psichiatrici: una revisione sistematica e meta-analisi di studi randomizzati controllati.
121. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, Kilby MD, Moss PA, Chakraverty R. **Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells.** *J Immunol*. 2003.
- Regolazione differenziale del recettore della vitamina D e del suo ligando nelle cellule dendritiche derivate da monociti umani.
122. Penna G, Adorini L. Alpha, **25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired all or reactive T cell activation.** *J Immunol* (Baltimore, Md.: 1950). 2014.
- 25-diidrossivitamina D3 inibisce la differenziazione, la maturazione, l'attivazione e la sopravvivenza delle cellule dendritiche portando a una compromessa attivazione all'oreattiva delle cellule T.
123. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R, Baier K, Pietschmann P, Reinisch W, Scheiner O, Peterlik M. **Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes.** *J Clin Endocrinol Metab*. 1999.
- Effetti regolatori della 1alfa,25-diidrossivitamina D3 sulla produzione di citochine dei linfociti del sangue periferico umano.
124. Hewison M. **Vitamin D and the intracrinology of innate immunity.** *Mol Cell Endocrinol*. 2010.
- Vitamina D e l'intracrinologia dell'immunità innata.
125. Adams JS, Rafison B, Witzel S, Reyes RE, Shieh A, Chun R, Zavala K, Hewison M, Liu PT. **Regulation of the extrarenal CYP27B1-hydroxylase.** *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014. ;
- Regolazione dell'idrossilasi extrarenale CYP27B1.
126. Bartels LE, Jørgensen SP, Agnholt J, Kelsen J, Hvas CL, Dahlerup JF. **1,25-dihydroxyvitamin D3 and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn's disease.** *Int Immunopharmacol*. 2007.
- 1,25-diidrossivitamina D3 e desametasone aumentano la produzione di interleuchina-10 nelle cellule T CD4+ da pazienti con morbo di Crohn.
127. Walter A Raab M. **Vitamin D—Its Bactericidal Action.** *Diseases of the Chest*, 1946.
- Vitamina D: la sua azione battericida.
128. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, Allavena P, Di Carlo V. **Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells.** *J Immunol*, 1950.
- La vitamina D3 influisce sulla differenziazione, maturazione e funzione delle cellule dendritiche derivate da monociti umani.
129. Szeles L, Keresztes G, Torocsik D, Balajthy Z, Krenacs L, Poliska S, Steinmeyer A, Zuegel U, Pruenster M, Rot A, Nagy L. **1,25-dihydroxyvitamin D3 is an autonomous regulator of the transcriptional changes leading to a tolerogenic dendritic cell phenotype.** *J Immunol.*, 1950.
- La -1,25-diidrossivitamina D3 è un regolatore autonomo dei cambiamenti trascrizionali che portano a un fenotipo cellulare dendritico tollerogenico.

130. Zhang Y-G, Wu S, Lu R, Zhou D, Zhou J, Carmeliet G, Petrof E, Claud EC, Sun J. **Tight junction CLDN2 gene is a direct target of the vitamin D receptor.** *Sci Rep.* 2015.
-Il gene CLDN2 a giunzione stretta è un bersaglio diretto del recettore della vitamina D.
131. He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, Chen Y, Bissonnette M, Li YC. **Gut epithelial vitamin d receptor regulates microbiota-dependent mucosal inflammation by suppressing intestinal epithelial cell apoptosis.** *Endocrinology.* 2018.
-Il recettore epiteliale intestinale della vitamina D regola l'infiammazione mucosa dipendente dal microbiota sopprimendo l'apoptosi delle cellule epiteliali intestinali.
132. A R Martineau, D A Jolliffe, R L Hooper, L Greenberg, J F Aloia, P Bergman et al. **Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.** *Meta-Analysis BMJ.* 2017.
-Integrazione di vitamina D per prevenire le infezioni acute del tratto respiratorio: revisione sistematica e meta-analisi dei dati dei singoli partecipanti.
133. T-T Wang, F P Nestel, V Bourdeau, Y Nagai, Q Wang, J Liao, L Tavera-Mendoza, R Lin, J W Hanrahan, S Mader, J H White. **Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression.** *J Immunol.* 2004.
-All'avanguardia: la 1,25-diidrossivitamina D3 è un induttore diretto dell'espressione genica del peptide antimicrobico.
134. A R Martineau, D A Jolliffe, R L Hooper, L Greenberg, J F Aloia, P Bergman et al. **Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.** *Meta-Analysis BMJ.* 2017.
-Integrazione di vitamina D per prevenire le infezioni acute del tratto respiratorio: revisione sistematica e meta-analisi dei dati dei singoli partecipanti.
135. Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. **Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer.** *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016.
-Ruolo della vitamina D nell'immunità dei linfociti T citotossici contro patogeni e cancro.
136. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, Diaz JFA, Miranda JL, Bouillon R, et al. **Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study.** *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020.
-Effetto del trattamento con calcifediolo (pre ormone prodotto nel fegato dalla vitamina D3, ndr) e della migliore terapia disponibile rispetto alla migliore terapia disponibile sul ricovero in terapia intensiva e sulla mortalità tra i pazienti ricoverati per COVID-19: uno studio clinico pilota randomizzato.
137. Isaia G., D'Avolio A. et al. **Vitamina D nella prevenzione e nel trattamento del COVID-19: nuove evidenze.** *Accademia di Medicina di Torino,* 2020.
- Vitamina D nella prevenzione e nel trattamento del COVID-19: nuove evidenze.
138. B Hosseini, A El Abd, F M Ducharme. **Effects of Vitamin D Supplementation on COVID-19 Related Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients* 2022.
-Effetti dell'integrazione di vitamina D sugli esiti correlati al COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi.
139. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. **Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.** *BMJ.* 2017.
-Integrazione di vitamina D per prevenire infezioni acute delle vie respiratorie: revisione sistematica e meta-analisi dei dati individuali dei partecipanti.
140. U Amon, R Yaguboglu, M Ennis, M F Holick, J Amon. **Safety Data in Patients with Autoimmune Diseases during Treatment with High Doses of Vitamin D3 According to the "Coimbra Protocol".** *Nutrients.* 2022.
-Dati di sicurezza nei pazienti con malattie autoimmuni durante il trattamento con dosi elevate di vitamina D3 secondo il "Protocollo di Coimbra".
141. Qing Li, Hung Chan. **Vitamin D and skin disorders: bridging molecular insights to clinical innovations.** *Mol Med.* 2025.
-Vitamina D e disturbi della pelle: collegare le intuizioni molecolari alle innovazioni cliniche.
142. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. **Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application.** *Nat Rev Rheumatol.* 2016.
-Vitamina D nell'artrite reumatoide: verso l'applicazione clinica.
143. Wacker M., Holick M. **Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation.** *Nutrients.* 2013.
-Vitamina D: effetti sulla salute scheletrica ed extrascheletrica e necessità di integrazione.
144. Norman A.W., Bouillon R. **Vitamin D Nutritional Policy Needs a Vision for the Future.** *Exp. Biol. Med.* 2010.
-La politica nutrizionale sulla vitamina D ha bisogno di una visione per il futuro.
145. Sí Fernandes, A Etcheto, D van der Heijde, R Landewé, F van den Bosch, M Dougados, A Moltó. **Vitamin D status in spondyloarthritis: results of the ASAS-COMOSPA international study.** *Clin Exp Rheumatol.* 2018.
-Stato della vitamina D nella spondiloartrite: risultati dello studio internazionale ASAS-COMOSPA.
146. Kaufman H.W., Niles J.K., Kroll M.H., Bi C., Holick M.F. **SARS-CoV-2 Positivity Rates Associated with Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels.** *PLoS ONE,* 2020.
-Tassi di positività al SARS-CoV-2 associati ai livelli circolanti di 25-idrossivitamina D.
147. I Lazúrová, J Figurová, I Dravecká. **Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome [Article in Czech].** *Vnitř Lek.* 2016.
-Vitamina D e sindrome dell'ovaio policistico.
148. A Mohan, R Haider, H Fakhori, F Hina, V Kumar, A Jawed, K Majumder, A Ayaz, P Mohan Lal, U Tejwani, N Ram, S Kazeem. **Vitamin D and polycystic ovary syndrome (PCOS): a review.** *Ann Med Surg (Lond).* 2023.
-Vitamina D e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS): una revisione.
149. C. Karadağ, T. Yoldemir, Dilek Gogas Yavuz. **Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients.** *J Obstet Gynaecol Res.* 2018.
-Effetti dell'integrazione di vitamina D sulla sensibilità all'insulina e sui livelli di androgeni nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico con carenza di vitamina D.
150. D Siniscalco, J Jeffrey Bradstreet, A Cirillo, N Antonucci. **The in vitro GcMAF effects on endocannabinoid system transcriptionomics, receptor formation, and cell activity of autism-derived macrophages.** *J Neuroinflammation.* 2014.
-Effetti in vitro del GcMAF sulla trascrizionalità del sistema endocannabinoide, sulla formazione dei recettori e sull'attività cellulare dei macrofagi derivati dall'autismo.
151. Zuqun Wang, Rui Ding, Juan Wang. **The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients.* 2020.
-L'associazione tra lo stato di vitamina D e il disturbo dello spettro autistico (ASD): una revisione sistematica e meta-analisi.
152. [Xiao-Yue Song](#), [Hong-Ning He](#), [Lin-Jing Tuo](#), [Bo Wang](#), [Heng Zhang](#), [De-Xiang Xu](#). **The impact of maternal vitamin D deficiency during pregnancy and lactation on autism-like behavior in offspring.** *Mol Cell Endocrinol.* 2026.
-L'impatto della carenza materna di vitamina D durante la gravidanza e l'allattamento sul comportamento simile all'autismo nella prole.
153. Q Li, J Zhang, X Lyu, L Zou, M Yuan, J Yan, X Wan, Y Yang, W Xu, J Xie. **Combined Maternal and Offspring Vitamin D3 Supplementation Ameliorates Autism-Like Behaviors via VDR Pathway Activation, Neuroinflammatory Suppression, and Metabolic Homeostasis Restoration.** 2025.
-L'integrazione combinata di vitamina D3 materna e prole migliora comportamenti simili all'autismo tramite l'attivazione della via VDR, la soppressione neuroinfiammatoria e il ripristino dell'omeostasi metabolica.
154. Y Huang, Y Chen, Y Wu, Y Wu, X Dai, J Feng, X Li. **Association of vitamin D with risk of dementia: a dose-response meta-analysis of observational studies.** *Front. Neurol.,* 2025.
-Associazione della vitamina D con il rischio di demenza: una meta-analisi dose-risposta di studi osservazionali.

155. T J Littlejohns, W E Henley, I A Lang, C Annweiler, O Beauchet, P H M Chaves, L Fried, B R Kestenbaum, L H Kuller, K M Langa, O L Lopez, K Kos, M Soni, D J Llewellyn. **Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease.** *Neurology*. 2014.
-Vitamina D e rischio di demenza e malattia di Alzheimer.
156. C Annweiler, D J Llewellyn, O Beauchet. **Meta-Analysis Low serumvitamin D concentrations in Alzheimer'sdisease: a systematic review and meta-analysis.** *J AlzheimersDis*. 2013.
-Basse concentrazioni sieriche di vitamina D nella malattia di Alzheimer: una revisione sistematica e una meta-analisi.
157. J Anwar, S K Alenezi, A Hamad Alhowail. Review. **Molecular insights into the pathogenic impact of vitamin D deficiency in neurological disorders.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023.
-Approfondimenti molecolari sull'impatto patogeno della carenza di vitamina D nei disturbi neurologici.
158. Lili Tan, Hongyan Li, Linya Zhao. **Impact of vitamin D supplementation on cognitive impairment in elderly individuals with hypertension.** *Frontiers in Neurology* 2025.
-Impatto dell'integrazione di vitamina D sul deficit cognitivo negli anziani con ipertensione.
159. Micah Nyabiba Asamba. **Evidence of Dementia Treatment usingVitamin D: A Systematic Review.** *East African Journal of Health and Science*, January 2025.
-Evidenze del trattamento della demenza con la vitamina D: una revisione sistematica.
160. A M Goodwill, S Campbell, S Simpson Jr, M Bisignano, C Chiang, L Dennerstein, C Szoek. **Vitamin D status isassociated with executive function a decade later: Data from the Women'sHealthyAgeing Project.** *Maturitas*. 2018.
-Lo stato della vitamina D è associato alla funzione esecutiva un decennio dopo: dati del Women'sHealthyAgeing Project.
161. A Tasegian, F Curcio, L Dalla Ragione, F Rossetti, S Cataldi, M Codini, F S Ambesi-Impiombato, T Beccari, E Albi. **Hypovitaminosis D3, Leukopenia, and Human SerotoninTransporterPolymorphism in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa.** *Mediators Inflamm*. 2016.
-Ipoovitaminosi D3, leucopenia e polimorfismo del trasportatore della serotonina umana nell'anoressia nervosa e nella bulimia nervosa.
162. Gaudet M, Plesa M, Mogas A, Jalaeddine N, Hamid Q, Heialy S. **Recentadvances in vitamin D implications in chronicrespiratorydiseases.** *Respiratory Research*. 2022.
-Recenti progressi nelle implicazioni della vitamina D nelle malattie respiratorie croniche.
163. Haiying Niu a, Huijie He a, Zilong Zhao a, Xuemei Lu b, Gang Zhao. **Asthmatic patients with vitamin D deficiency: Can vitamin D supplementation make a difference.** *Technol Health Care*, 2024.
-Pazienti asmatici con carenza di vitamina D: l'integrazione di vitamina D può fare la differenza.
164. P Solidoro, M Bellocchia, I Aredano, A Mattei, E Pivetta, F Patrucco, M Boita, F de Blasio, L Brussino, G Rolla, C Bucca. **AsthmaticPatients with Vitamin D Deficiencyhave Decreased Exacerbations after Vitamin Replacement.** *Observational Study Nutrients*. 2017.
-I pazienti asmatici con carenza di vitamina D hanno ridotto le riacutizzazioni dopo la sostituzione vitaminica.
165. Yadav M, Mittal K. **Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchialasthma.** *Indian J Pediatr*, 2014.
-Effetto dell'integrazione di vitamina D sull'asma bronchiale da moderata a grave.
166. E M Hollams, S Mei Teo, M Kusel, B J Holt, K E Holt, M Inouye, N H De Klerk, G Zhang, P D Sly, P H Hart, P G Holt. **Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma.** *J Allergy Clin Immunol*, 2017.
-Vitamina D nel primo decennio e suscettibilità alle allergie e all'asma infantili.
167. M Miraglia Del Giudice, A. Allegorico. **The Role of Vitamin D in AllergicDiseases in Children.** *J ClinGastroenterol.*, 2016.
-Il ruolo della vitamina D nelle malattie allergiche nei bambini.
168. K Hufnagl, E Jensen-Jarolim. **Vitamin A and D in allergy: from experimentalanimal models and cellular studies to human disease.**Review,*Allergo J Int*. 2018.
- Vitamina A e D nelle allergie: da modelli animali sperimentali e studi cellulari alle malattie umane.
169. Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman EJ. **Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis.** *J Urol*. 2013.
-Le mutazioni di perdita di funzione della *CYP24A1*, il gene della vitamina D 24-idrossilasi, causano nefrolitiasi ipercalciurica di lunga data e nefrocalcinosi.
170. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, et al. **Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia.** *N Engl J Med*. 2011.
-Mutazioni nella *CYP24A1* e ipercalcemia infantile idiopatica.
171. Meusburger E, Mündlein A, Zitt E, Obermayer-Pietsch B, Kotzot D, Lhotta K. **Medullary nephrocalcinosis in an adult patient with idiopathic infantile hypercalcaemia and a novel CYP24A1 mutation.** *Clin Kidney J*. 2013.
-Nefrocalcinosi midollare in un paziente adulto con ipercalcemia infantile idiopatica e una nuova mutazione *CYP24A1*.
172. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, et al. **1,25-(OH)2D-24 Hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis.** *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013.
-Deficit di idrossilasi (*CYP24A1*) come causa di nefrolitiasi.
173. Amir E, Simmons CE, Freedman OC, et al. **A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases.** *Cancer* 2010
-Uno studio di fase 2 che esplora gli effetti della vitamina D(3) ad alto dosaggio (10.000 UI/giorno) in pazienti con cancro al seno con metastasi ossee.
174. Haddock L, Corcino J, Vasquez MD. **25(OH)D serum levels in normal Puerto Rican population and in subjects with tropical sprue and parathyroid disease.** *Puerto Rico Health Sci J*. 1982.
-Livelli sierici di 25(OH)D nella popolazione portoricana normale e nei soggetti con sprue tropicale e malattia paratiroidea.
175. Gertner JM, Domenech M. **25-Hydroxyvitamin D levels in patients treated with high-dosage ergo- and colecalciferol.** *J Clin Pathol*. 1977.
-Livelli di 25-Idrossivitamina D nei pazienti trattati con alti dosaggi di ergo- e colecalciferolo.
176. P J McCullough, D S Lehrer, J Amend. **Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience.** *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019.
-Dosaggio orale giornaliero di vitamina D3 utilizzando da 5000 A 50.000 unità internazionali al giorno in pazienti ricoverati a lungo termine: approfondimenti da un'esperienza di sette anni
177. JN Hathcock, A Shao, R Vieth, R Heaney. **Risk assessment for vitamin D.** *The American journal of clinical nutrition*, 2007.
-Valutazione del rischio per la vitamina D.
178. Rhaney K, Mitchell RG. **Idiopathic hypercalcaemia of infants.** *Lancet*. 1956.
-Ipercalcemia idiopatica dei neonati
179. Hollis Bruce W. Symposium: **Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Indicative of Vitamin D Sufficiency: Implications for Establishing a New Effective Dietary Intake Recommendation for Vitamin D.** *The Journal of Nutrition*, 2005.
-Livelli circolanti di 25-idrossivitamina D indicativi di un'adeguata assunzione di vitamina D: implicazioni per la definizione di una nuova raccomandazione efficace sull'assunzione dietetica di vitamina D.
180. R Vieth. **Vitamin D toxicity, policy, and science.** *Journal of Bone and Mineral Research*, 2007.
-Tossicità della vitamina D, politica e scienza.

181. RP Heaney, KM Davies, TC Chen, [MF Holick](#), MJ Barger-Lux. **Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol.** *The American journal of clinical nutrition*, 2003.
-Risposta del siero umano 25-idrossicolecalciferolo a dosaggio orale prolungato di colecalciferolo.
182. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. **Circulating vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to define adequate nutritional vitamin D status.** *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007.
-Vitamina D3 e 25-idrossivitamin D circolanti negli esseri umani: uno strumento importante per definire lo stato nutrizionale adeguato della vitamina D.
183. S Gallo, K Comeau, C Vanstone, S Agellon, A Sharma, G Jones, M L'Abbé, A Khamessan, C Rodd, Hope Weiler. **Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial.** *JAMA*. 2013.
-Effetto delle diverse dosi di integrazione orale di vitamina D sullo stato della vitamina D nei neonati sani allattati al seno: uno studio randomizzato.
184. E Holmlund-Suila, H Viljakainen, T Hytinen, C Lamberg-Allardt, S Andersson, O Mäkitie. **High-dose vitamin D intervention in infants--effects on vitamin D status, calcium homeostasis, and bone strength.** Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012.
-Intervento ad alto dosaggio di vitamina D nei neonati: effetti sullo stato della vitamina D, sull'omeostasi del calcio e sulla resistenza delle ossa.
185. M F Holick, N C Binkley, H A Bischoff-Ferrari, C M Gordon, D A Hanley, R P Heaney, M H Murad, C M Weaver. **Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011.
-Valutazione, trattamento e prevenzione della carenza di vitamina D: una guida clinica della Endocrine Society.
186. P J Tebben, R J Singh, R Kumar. **Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment.** *Endocr Rev*. 2016.
-Ipercalcemia mediata dalla vitamina D: meccanismi, diagnosi e trattamento.
187. Harry Bakwin. **Prophylactic Vitamin D Dosage after Infancy.** *Pediatrics*, 1963.
-Dosaggio profilattico di vitamina D dopo l'infanzia.
188. Mallet E, Philippe F, Castanet M, Basuyau JP. **Administration of a single Winter oral dose of 200,000 IU of vitamin D3 in adolescents in Normandy: evaluation of the safety and vitamin D status obtained** (Article in French) *Arch Pediatr*. 2010.
-Somministrazione di una singola dose orale invernale di 200.000 UI di vitamina D3 negli adolescenti in Normandia: valutazione della sicurezza e dello stato della vitamina D ottenuta.
189. Emel T, Doğan DA, Erdem G, Faruk O. **Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy.** *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012.
-Strategie terapeutiche nella carenza di vitamina D con o senza rachitismo: efficacia della terapia a basso dosaggio.
190. C Munns, M R Zacharin, C P Rodda, J A Batch, R Morley, N E Cranswick, M E Craig, W S Cutfield, P L Hofman, B J Taylor, S R Grover, J A Pasco, D Burgner, C T Cowell. Paediatric Endocrine Group. **Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement.** *Med J Aust*. 2006.
-Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D infantile e infantile in Australia e Nuova Zelanda: una dichiarazione di consenso.
191. Michael Wakeman. **A Literature Review of the Potential Impact of Medication on Vitamin D Status.** *Risk Manag Healthc Policy*. 2021.
-Una revisione della letteratura sul potenziale impatto dei farmaci sullo stato della vitamina D.
192. Reinhold Vieth. **The Pharmacology of Vitamin D.** *Vitamin D* (Third Edition), 2011, Pages 1041-1066. Chapter 57.

05 Aprile 2026

Graziella Cordeddu: cordeddugraziella3@gmail.com