

# CHE COS'E' LA CHELAZIONE

La chelazione è un processo incontrato frequentemente in natura, nel quale i metalli inorganici, come il ferro per esempio, formano complessi con la materia organica.

Uno degli esempi più comunemente citati è quello dell'emoglobina, nella quale 4 gruppi eme si legano ad un atomo di ferro. Questo processo, detto appunto di chelazione, permette il trasporto vero e proprio delle sostanze chelate (in questo caso del ferro).

## STORIA

La terapia chelante, intesa come mezzo terapeutico, ha avuto il battesimo clinico nel 1893 sulla scia di una teoria rivoluzionaria: il premio Nobel svizzero Alfred Werner ipotizzò la formazione di un anello stereotrofico, multidimensionale, ben diverso dal modello lineare di valenza, precedentemente proposto nel processo di chelazione.

L'EDTA (acido etilen-diammino tetracetico) fu sintetizzato per la prima volta nella Germania nazista alla fine degli anni Trenta, al tempo in cui il governo tentava di ridurre tutte le importazioni chimiche dall'estero.

I tedeschi avevano bisogno di un sostituto dell'acido citrico per evitarne l'importazione dall'estero. L'acido citrico veniva utilizzato in gran quantità nell'industria tessile, per rimuovere il calcio dalle acque dure. Venne presto dimostrato che l'EDTA era molto più efficace dell'acido citrico nel legare il calcio. Nel 1935 in Germania fu depositato il brevetto per l'EDTA.

Ma l'EDTA era già stato utilizzato negli Stati Uniti nel 1933 con il lavoro del chimico Frederik C. Bersworth, alla Clark Univeristy (Massachussets), che aveva aperto la strada a nuove applicazioni.

Nel 1941 Bersworth depositò un brevetto per il suo composto, l'EDTA sodico; egli scelse la combinazione dell'EDTA con il sodio per l'alta solubilità di questo prodotto e la sperimentò nel trattamento dell'avvelenamento da piombo.

Con la Seconda guerra mondiale si scatenò un grande interesse intorno all'uso dei gas all'arsenico, come mezzo bellico.

Molti scienziati, sia americani che europei, stavano cercando antidoti efficaci nel trattamento dell'intossicazione da metalli pesanti. L'EDTA fu una delle sostanze consigliate, ed, infatti, si rivelò una delle migliori.

Il dottor Martin Rubin, professore di chimica applicata avanzata presso l'Università Georgetown di Washington, era a conoscenza del lavoro del dottor Bersworth.

Si racconta che la prima applicazione medica dell'EDTA fu suggerita nel 1947 da uno dei due laureandi del dott. Rubin, che stava lavorando con la Food and Drug Administration (FDA); come risultato, l'industria chimica Bersworth istituì una borsa di studio per la Georgetown Univeristy, che permetteva al dottor Rubin ed ai suoi collaboratori di studiare gli effetti biologici dell'EDTA (1).

Nello stesso periodo, erano stati fatti degli esperimenti al Centro militare Walter Reed allo scopo di usare l'EDTA per dissolvere i calcoli renali e vescicali.

La fortunata scoperta che l'EDTA poteva migliorare i disturbi cardiovascolari fu ottenuta in

contemporanea con il trattamento con EDTA sodico nell'avvelenamento da piombo.

I marinai americani dopo la seconda guerra mondiale vennero occupati a ridipingere le navi da guerra, respirando così quintali e quintali di piombo.

Allora il concetto della relazione tra intossicazione da piombo, radicali liberi e malattie cardiovascolari era ancora sconosciuto.

Questi pazienti affetti da angina e trattati per l'avvelenamento cronico da piombo, mostrarono un marcato miglioramento nel loro "status" cardiovascolare.

Fu sulla base di quest'osservazione iniziale, che venne proposto per la prima volta l'uso dell' EDTA, nel trattamento dei fenomeni aterosclerotici sistemici.

Nel 1955, il dottor Norman E. Clarke Sr (2), informava la comunità medica dei benefici dell' EDTA nella rimozione dei depositi patologici di calcio. Un anno più tardi, egli illustrò gli effetti vantaggiosi di questa terapia sull'angina (3).

Studi successivi confermarono la sua iniziale osservazione e molti altri colleghi cominciarono ad unirsi al dottor Clarke ed agli altri pionieri nell'uso della terapia chelante con EDTA per combattere i disturbi cardiovascolari (4) (5).

Questo gruppo pionieristico formava quello che ora è conosciuto come ACAM (American College of Advancement in Medicine).

L'ACAM, istituita ufficialmente con questo nome nel 1973, è costituita oggi da oltre 1000 medici, specializzati nell'applicazione clinica della terapia chelante associata a trattamenti nutrizionali e comportamentali per il trattamento delle malattie degenerative, incluse quelle cardiovascolari.

Con l'introduzione dei beta-bloccanti e dei calcio-antagonisti e, cosa ancora più importante, con la scadenza del brevetto Abbott dell'EDTA (1969), la chelazione divenne una minaccia per molte industrie farmaceutiche.

Non solo i fondi per la ricerca vennero a mancare, ma cominciò a delinearsi una campagna diffamatoria che purtroppo dura tuttora.

La chelazione si propose come alternativa ad alcuni trattamenti di chirurgia cardiovascolare. Si metteva in competizione con interessi ben consolidati.

Fu a questo punto, nel 1961, che il dottor J. Roderick Kitchel, un ricercatore che si interessava di terapia chelante scrisse "l'articolo rivalutato". In questo lavoro, mentre nel corpo dell'articolo si mettevano in evidenza gli effetti positivi dell'EDTA nelle patologie degenerative cardiovascolari, nel sommario si giungeva alla conclusione opposta, con la condanna della terapia chelante. (6)

Il dottor J. R. Kitchel era un ricercatore i cui fondi provenivano dall'industria farmaceutica.

Sulla base di questo articolo si crearono un gran numero di giudizi negativi nei confronti della terapia chelante, sia da parte dei clinici che da parte dei ricercatori. Si contava sulla tendenza di molti clinici, oberati da incessanti valanghe di materiale da leggere, di soffermarsi solo sul riassunto.

Questa pratica comune da parte dei clinici e soprattutto l'interesse economico dell'industria farmaceutica, hanno trasformato l'articolo di Kitchel in un potente mezzo a disposizione dei detrattori della terapia chelante.

Mai una terapia ha incontrato una tale opposizione o dei seguaci più entusiasti.

Un'altra critica spesso sentita è che la terapia chelante non è mai stata sottoposta a uno studio in doppio cieco, ma neanche lo è stata la chirurgia a cuore aperto.

Dopo dieci anni di intense trattative con la Food and Drug Administration (FDA) l'ACAM, l'organizzazione per la divulgazione dell'insegnamento della terapia chelante con EDTA, tentò di fare uno studio in doppio cieco.

Questo esperimento clinico controllato in doppio cieco iniziò nel 1986 selezionando veterani con patologie vascolari periferiche non operabili, con vari gradi di *claudicatio*. Questo era in accordo con la richiesta del dott. Lepkie, capo del dipartimento cardiovascolare dell'FDA.

Lo studio veniva condotto secondo i protocolli più rigidi del doppio cieco. La ricerca cominciò al centro Medico Militare Walter Reed a Bethesda (Maryland) e in altri due ospedali militari. Il dottor Lepkie disse specificatamente ai rappresentanti dell'ACAM che la FDA era a conoscenza dell'efficacia della terapia chelante con l'EDTA nel trattamento dell'arteriopatia aterosclerotica: pertanto lo scopo del lavoro era soltanto quello di conoscere i dosaggi ottimali della sostanza. Il gruppo di controllo era diviso in tre gruppi ciechi ai quali veniva somministrato rispettivamente uno, due e tre grammi di EDTA, per venti cicli consecutivi.

Un gruppo (probabilmente quello che riceveva la più alta quantità di EDTA) presentava il miglioramento più marcato della *claudicatio*; un gruppo aveva risultati modesti ed il terzo risultati scarsi.

Non c'è stato bisogno di aprire il codice dello studio in cieco per capire quello che era successo. Il direttore generale dell'industria farmaceutica, che aveva fornito il magnesio-EDTA usato per l'esperimento, entusiasta dei risultati ottenuti, si offrì di finanziare il completamento dello studio e promise un investimento di più di sei milioni di dollari.

E' importante capire che, poiché, questa era una nuova formula di EDTA (magnesio EDTA piuttosto che EDTA sodico) questa casa farmaceutica sperava di poter guadagnare molto dal completamento dello studio. La casa farmaceutica (Wyeth) avrebbe avuto a disposizione molti anni di guadagno dopo il brevetto della nuova molecola.

Quando giunse il momento di ricevere i fondi (approvati all'unanimità dal consiglio amministrativo della Wyeth), il direttore generale fu improvvisamente sostituito da qualcuno che affermò che né lui né il suo Consiglio "avevano interesse a continuare quello studio".

La mancanza di denaro e, cosa più importante, la Guerra del Golfo che determinò lo spostamento al fronte di due degli ospedali militari adoperati per lo studio a doppio cieco mise fine allo sforzo di concludere la ricerca che era iniziata con finanziamenti raccolti tra gli stessi medici ACAM e da alcune fondazioni.

Situazioni come questa danno una chiara idea delle battaglie economiche che intralciano la medicina. La terapia chelante, per i suoi molteplici effetti, potrebbe essere una minaccia non solo per i produttori dei calcio antagonisti e di altri farmaci cardiovascolari, ma anche per tutta la medicina "tradizionale".

La terapia chelante, essendo una terapia di ringiovanimento cellulare di tutto il corpo, migliora molte altre condizioni configurandosi pertanto una vera terapia preventiva; questo potrebbe essere, in definitiva, una minaccia a lungo termine per lo *status* economico dell'industria farmaceutica e per altre attività mediche convenzionali.

Un gruppo che avrebbe molto da perdere è quello dei chirurghi cardiovascolari; infatti, nel 1992, in Danimarca i chirurghi vascolari condussero una ricerca talmente di parte che è ora sotto inchiesta da parte della commissione etica .

Questo studio aveva lo scopo di provare l'inefficacia della terapia chelante. Tra le altre cose, essi chiedevano ai pazienti di masticare compresse contenenti ferro durante le infusioni che come vedremo blocca la capacità dell'EDTA di rimuovere il calcio dalle lesioni dei vasi e dei tessuti molli.

Recentemente, comunque, sono stati effettuati un gran numero di studi positivi e i dottori Efrain Olsewer e James P. Carter, membri dell'ACAM, utilizzando criteri obiettivi su uno studio retrospettivo di 2.870 pazienti cardiopatici, trattati con terapia chelante, riportano un marcato miglioramento nel 76,9% dei casi ed un buon miglioramento nel 17% (7) (8).

Questi stessi autori condussero e pubblicarono assieme al dottor Sabbag un altro studio controllato a doppio cieco con un placebo su pazienti con claudicatio intermittente a San Paolo (Brasile). Gli autori riportano un miglioramento significativo in quelli che avevano ricevuto l'EDTA rispetto a quelli a cui era stato somministrato il placebo (9).

Attualmente nel mondo circa un milione di persone sono state trattate secondo il protocollo ufficiale dell'ACAM. senza alcun problema.

## MECCANISMO D'AZIONE

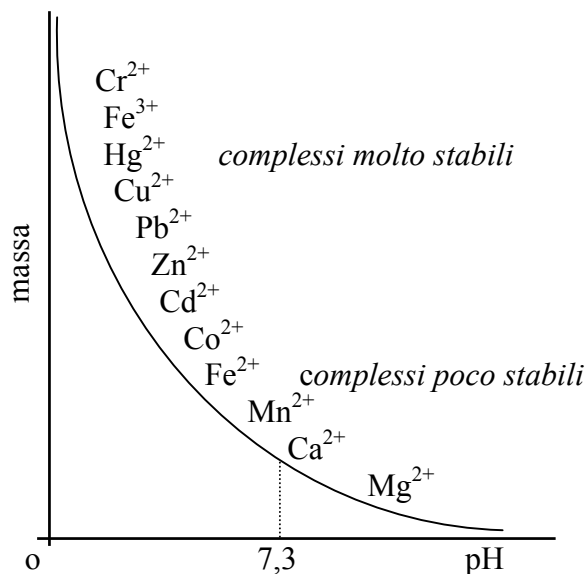
Nel 1956 Denham Harman (10) introdusse il concetto di cross-linking del collagene, della formazione della lipofuscina e del danno al DNA come nucleo della teoria del processo di invecchiamento. Tutti questi fenomeni sono il risultato del danno da radicali liberi sulle strutture vitali della cellula e dei vari tessuti.

I metalli tossici rendono molti enzimi incapaci di proteggere dagli effetti dannosi dei radicali liberi che sarebbero responsabili della maggior parte della patologia degenerativa, inclusa l'aterogenesi, il processo di invecchiamento e alcune forme di neoplasie.

Il chelante lega e rimuove i metalli tossici, potenti catalizzatori nel processo della patologia da radicali liberi implicata in molte malattie degenerative.

Il grafico mostra che l'affinità del chelante dipende principalmente dall'azione di massa. Se il sangue del paziente contiene, per esempio, grandi quantità di piombo o di alluminio, senza tenere

conto della curva di affinità, l'EDTA si lega prevalentemente con questi metalli.



Come si vede dalla curva la maggiore affinità è per il cromo.

L'affinità dell'EDTA per il ferro è molto più alta che per il calcio.

Nella ricerca danese, nel cui protocollo si richiedeva ai pazienti di assumere ferro durante il trattamento, la terapia chelante nei confronti delle patologie scelte aterosclerotiche risultava inefficace.

Diversamente questa affinità per il ferro può essere utilizzata in patologie collegate ad una ipersideremia.

L'EDTA ha un marcato effetto riparativo cellulare come anche la vitamina E ed il selenio, nel proteggere lo strato lipidico biomolecolare di tutte le membrane cellulari.

Una delle maniere in cui i metalli tossici producono processi patologici è quello di sostituirsi agli enzimi protettivi, come la Superossido dismutasi (SOD), a minerali come lo zinco, necessari per il funzionamento dell'enzima stesso inattivandoli.

Quando c'è un'eccesso di un metallo tossico c'è un'iperproduzione di radicali liberi che va ad contrastare l'azione degli enzimi anti-ossidanti. Tra questi la catalasi e la superossido-dismutasi (SOD). La SOD è un antiossidante enzimatico tra i più diffusi in tutte le cellule dell'organismo, specie in quelle epatiche. Essa contiene manganese, zinco e rame ed esiste in due forme: quella *mitocondriale* e quella *extracellulare*.

Uno dei meccanismi invocati per spiegare tutti i processi benefici della terapia chelante, è basato sul fatto che l'EDTA stimola in maniera efficace la produzione di enzimi importanti come l'adenosina trifosfato (ATP), enzima necessario per la produzione di energia cellulare.

I sistemi biologici richiedono grandi quantità di energia per controbilanciare la tendenza verso l'aumento del disordine (entropia).

Il mantenimento dell'organizzazione cellulare e delle funzioni cellulari riproduttive viene ottenuto con grande dispendio di energia.

L'accumulo energetico inizia con il processo di fotosintesi delle piante: viene quindi trasformato nei sistemi biologici in legami chimici; questo coinvolge la sintesi dell'adenosina trifosfato (ATP), la moneta energetica di scambio cellulare universale.

La degradazione dell'ATP rilascia l'energia necessaria per tutte le funzioni vitali. I prodotti tossici del metabolismo cellulare come i radicali liberi e lo stesso processo di invecchiamento alterano le funzioni enzimatiche che sovrintendono alla produzione di ATP.

La terapia chelante ristabilisce l'attività enzimatica ed è quindi, particolarmente utile nel mantenimento dell'omeostasi energetica cellulare. I mitocondri sono le batterie cellulari in cui sono accelerati i processi d'ossidazione e riduzione con produzione d'energia, per cui vanno protetti in maniera particolare.

Uno sbilancio dei tre minerali (zinco, manganese, rame) produce una diminuzione della SOD, evento che apre la strada allo stress ossidativo, che è riconosciuto come la base delle malattie degenerative e dell'invecchiamento.

Il Rame in questo contesto ha una funzione protettiva e non tossica.

Il suo eccesso, così come l'eccesso di minerali in qualsiasi altro sistema biologico, porta a squilibri patologici; nel caso specifico del rame si ha la degenerazione epato lenticolare ( Morbo di Wilson ).

Restaurare i giusti livelli di SOD è dunque d'importanza primaria.

Anche il ferro è un elemento fondamentale.

Il suo eccesso è comunque responsabile di una delle patologie da radicali liberi più pericolosa: la produzione di radicali perossidati delle membrane cellulari (lipoperossidazione).

Il meccanismo attraverso il quale l'eccesso di ferro promuove la formazione dei radicali perossidati va sotto il nome di reazione di Fenton.



È da ricordare che il cervello è il tessuto a maggiore contenuto lipidico di tutto l'organismo.

Sostanze lipidiche sono del resto in tutte le cellule del corpo, ed infatti sono contenute nella struttura a due strati (bipolare) di tutte le membrane cellulari. In questa membrana sono contenuti: trigliceridi, colesterolo, selenio e vitamina E.

Queste sono tutte sostanze di difesa, i nostri sacchetti di sabbia in prima linea.

Livelli estremamente bassi di colesterolo (al di sotto dei 150) e di trigliceridi, carenza di selenio e di vitamina E permette ai radicali perossidati di raggiungere strutture vitali come il DNA e i mitocondri, creando così danni a volte irreversibili.

Le emoglobinopatie in cui l'eccesso di emolisi libera il ferro e lo mette in circolazione in grandi quantità, sono condizioni in cui questi livelli di ferro possono scatenare processi accelerati di ossidazione a catena.

Anche queste patologie genetiche si possono comunque modulare con l'utilizzazione degli antiossidanti e della terapia chelante che lega e rimuove l'eccesso di ferro.

E' importante ricordare che l'uso oculato degli oli essenziali (acidi polinsaturi), conferisce una maggiore flessibilita' alle membrane cellulari, cosa molto importante nel caso delle emoglobinopatie.

A parte lo zinco, il manganese ed il rame che entrano nella formazione della S O D, e' da ricordare la funzione essenziale del *selenio* che fa parte della *perossidasi*.

Questo enzima e' vitale nella protezione delle sostanze lipidiche attraverso la formazione dell'enzima *glutatione perossidasi*.

La terapia chelante di per se' una potente terapia antiossidante: si avvale di tutto un corollario di integratori antiossidanti e, così facendo, risulta la migliore terapia anti radicali liberi e di conseguenza di ringiovanimento cellulare.

Tra i molti danni da radicali liberi, c'e' quello della produzione dei *legami crociati* e di accelerazione dei processi di aterosclerosi.

Se si riuscisse a bloccare tutti i processi di legami crociati del collagene ed i processi di aterosclerosi dei piccoli vasi, *si potrebbe rimanere giovani per sempre*.

La terapia chelante elimina il calcio prevalentemente dai piccoli vasi, essendo intoccabile nelle grosse placche sclerotiche di vecchia data, dove la placca calcifica è ormai organizzata e consolidata.

Dopo le prime dieci sedute si ha già un benefico effetto sui legami crociati di tutti i tessuti con aumento della elasticità dei piccoli vasi. La legge di Poiseuille stabilisce che la portata in un capillare dipende dalla quarta potenza del raggio del capillare stesso. Anche per un modesto aumento del raggio(essendo esso elevato alla quarta potenza) si ha un importante aumento del flusso ematico. Ciò spiega l'aumento della vascolarizzazione ematica di tutti i territori irrorati dal microcircolo dopo terapia.

Un nostro studio del '91, effettuato con la capillaroscopia su 90 pazienti arteriopatici trattati con la terapia chelante ha documentato *in vivo* l'attivazione del microcircolo a livello delle rilevazioni acrali e congiuntivale. (11)

La terapia chelante ha anche proprieta' antivirali. Una delle teorie sull'aterosclerosi e' basata sull'osservazione che il cytomegalovirus, il solo virus studiato in questo contesto, sia responsabile dei processi aterosclerotici danneggiando l'intima.

Un'altra teoria dell'inizio degli anni Ottanta, formulata da Daniel Steinberg, docente di medicina all'Università della California a San Diego, afferma che: "L'ossidazione, cioè la combinazione dei radicali liberi con particelle di LDL, sia la base della formazione della placca che è successivamente circondata da piastrine, fibrina ed altre sostanze con conseguente calcificazione ed intasamento dei vasi sanguigni".(12)

La terapia chelante abbassa la concentrazione del colesterolo ossidato (LDL) rispetto al colesterolo totale e può, quindi, promuovere la prevenzione dell'aterogenesi associata all'iperlipidemia.

Un nostro studio del '90' sul glutatione ha evidenziato un significativo effetto anti-radicali liberi dell'EDTA.(13)

La terapia chelante diminuisce l'aggregazione piastrinica, aumentandone il volume e cambiando le cariche ioniche.

L'effetto dell'EDTA sul metabolismo del calcio ha una grande importanza.

Una delle critiche fatte alla terapia chelante è che l'abbassamento del calcio, da essa provocato, porterebbe all'osteoporosi; in realtà si verifica l'opposto. La terapia chelante con l'EDTA aumenta la densità ossea stimolando l'attività osteoblastica attraverso la trasformazione dei preosteoblasti ( Rasmussen nel 1974 e C. J. Rudolph 1988). (14)

L'EDTA, legandosi al calcio ematico, abbassa la concentrazione del calcio ionico stimolando di conseguenza l'attività delle paratiroidi. Il paratormone aumenta la mobilizzazione del calcio, togliendolo prima di tutto dalle placche di nuova formazione. Il ricambio metabolico, con conseguente attivazione dell' AMPc (adenosinammonofosfato ciclica) a livello osseo, stimola l'attività degli osteoblasti pronti ad utilizzare il calcio circolante.

Questo meccanismo è prolungato nel tempo cosicché, l'effetto antiosteoporotico della terapia chelante, si può evidenziare alla fine e a distanza dal trattamento iniziale.

Il riassorbimento del calcio proveniente dall'assorbimento intestinale, che competerebbe con quello del calcio contenuto nelle placche ateromasiche viene limitato suggerendo ai pazienti di non assumere prima della infusione cibi ad alto contenuto calcico come i latticini.

E' stato anche provato che la terapia chelante può prevenire alcune forme neoplastiche, riducendo la quantità di piombo e di altri metalli tossici che innescano l'oncogenesi.

Il dottor Walter Blumner ed il dottor Elmer Cranton nel 1989 (15) hanno documentato una riduzione della mortalità per cancro del 90% durante un follow up di 18 anni su 59 pazienti trattati con calcio EDTA per intossicazione ambientale da metalli pesanti, il resto della popolazione che viveva nella piccola cittadina svizzera sul bordo di una strada altamente trafficata costituì il gruppo di controllo.

## MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'inizio della terapia i pazienti devono essere studiati adeguatamente con un check up ematologico, ematochimico e cardiovascolare strumentale completo.

Molto importante è lo studio della funzionalità renale con la valutazione della creatininemia e della clearance della creatinina

L'approccio al paziente deve essere completato con una valutazione clinica generale e vascolare.

Deve essere preparato anche un piano alimentare individuale per compensare eventuali chelazioni di sostanze "utili" e per compensare eventuali deficit nutrizionali spesso incontrati nei pazienti con patologie degenerative.

L'EDTA legato alle sostanze tossiche chelate viene escreto principalmente tramite la filtrazione glomerulare. L'integrità della funzionalità renale è fondamentale e pertanto va controllata frequentemente la creatininemia e la clearance della creatinina.

Tutti i pazienti sottoposti alla terapia chelante presentano, comunque, alla fine del trattamento un miglioramento della clearance della creatinina, specialmente quando si fa particolare attenzione alla protezione dei reni, regolando la quantità di EDTA e la frequenza dei trattamenti.

Nei pazienti più gravi viene spesso alternate una fleboclisi di magnesio, antiossidanti ed epatoprotettori, con una di chelante durante la stessa settimana o a settimane alterne.

In caso di situazioni gravi come la gangrena, si aumentano i trattamenti a 3-4 volte la settimana fino a che non venga migliorata la circolazione nell'arto danneggiato.

Regolando la quantità di EDTA in funzione della vitamina C non si presentano lesioni delle strutture filtranti.

L'EDTA si lega anche a sostanze "utili". E' bene ricordare che la vitamina B6, molto importante per il funzionamento cardiovascolare e per la riparazione di molti enzimi biologici viene anch'essa chelata dall'EDTA e va quindi reintegrata sia per via orale che durante l'infusione chelante. Lo stesso vale per lo zinco, il cromo e il magnesio.

E' quindi importante fare una valutazione degli elettroliti e comunque integrarli.

C'è quindi indicazione all'apporto di alcuni elementi (soprattutto magnesio e potassio) prima di iniziare la terapia chelante.

La chelazione è basata sulla infusione endovenosa di EDTA, minerali (magnesio e potassio) e vitamine.

L'effetto benefico dell'EDTA e' basato sul fatto che si lega ai metalli tossici ed al calcio tessutale.

La somministrazione dell'EDTA deve essere lenta, per due motivi: l'emivita dell'EDTA è molto breve, da 45 minuti a 1 ora e quindi gran parte dei legami avvengono durante l'infusione; dal momento che l'EDTA si lega ai metalli tossici ed al calcio ed è allontanato per il 95% dai reni e per il 5% dal fegato, pertanto una infusione lenta protegge questi organi.

L'infusione dovrebbe durare non meno di 3 ore, non solo per preservare l'integrità renale, ma anche per aumentare l'efficacia del processo chelante.

In un fisiologico sangue alcalino (pH tra 7.35 e 7.45) l'EDTA mostra la più alta affinità per il calcio; a pH più basso l'affinità è maggiore per il piombo.

La terapia chelante, a meno che non ci sia una gangrena degli arti inferiori o un'angina severa, e' meglio effettuarla 1 o 2 volte la settimana. In realtà, è più utile in vista del risultato finale prolungare il periodo che i pazienti effettuano tale terapia. Questo permette ai pazienti un maggior contatto con il medico del centro di chelazione, che così potrà insegnare loro a cambiare le abitudini alimentari e lo stile di vita.

Questo comporta un sistema di *follow-up* a lungo termine dell'equipe medica per accertare che questi cambiamenti stiano avvenendo.

Un ciclo di terapia consiste inizialmente in 20 - 30 infusioni, alle quali possono seguire dei "richiami" mensili..

Taluni casi necessitano di ulteriori cicli di "richiamo".

## INDICAZIONI

La terapia chelante non è ancora riconosciuta ufficialmente in Italia, così come all'estero, per il trattamento delle malattie vascolari, ma soltanto come terapia nella intossicazione da digitale, piombo e nella ipercalcemia.

Sono tuttavia molti gli autori che hanno documentato effetti positivi della terapia chelante con l'EDTA nei pazienti arteriopatici (16) (17) (18).

Benché la terapia chelante abbia raggiunto come trattamento notorietà nel miglioramento della circolazione con la regressione dei processi aterosclerotici, va puntualizzato che essa ha applicazioni molto più estese.

La terapia chelante è stata usata efficacemente anche nel trattamento di alcune forme di cancro in associazione ai trattamenti antitumorali convenzionali e non convenzionali.

La terapia chelante è utile nel trattamento di neoplasie come il linfoma, alcune forme di leucemia e in alcuni adenocarcinomi. La genesi di molte neoplasie è in relazione all'accumulo di metalli tossici.

Riepilogando le indicazioni della terapia chelante con EDTA bisodico sono:

- ◆ Miocardiopatie ischemiche stabilizzate non dilatative.
- ◆ Arteropatie degli arti inferiori in tutti i loro stadi.
- ◆ Vasculopatie cerebrali plurinfartuate.
- ◆ Retinopatie, in particolare degenerazione maculare della retina.
- ◆ Nefropatie in fase iniziale.
- ◆ Complicanze dell'ipertensione.
- ◆ Vasculopatie diabetiche.
- ◆ Collagenopatie.
- ◆ Epatopatie tossiche.
- ◆ Invecchiamento precoce.
- ◆ Intossicazioni da agenti ambientali (xenobiosi).
- ◆ Effetti collaterali e complicanze dei trattamenti radianti.
- ◆ Nella prevenzione delle complicanze della malattia aterosclerotica in fase preclinica.
- ◆ Intossicazioni da metalli quali: alluminio, piombo, mercurio
- ◆ Intossicazione acuta da digitale.
- ◆ La calcolosi calcica renale ed il Morbo di Dupuytren restano le indicazioni storiche.

## CONCLUSIONI

La malattia aterosclerotica è per definizione una patologia polidistrettuale ed evolutiva.

L'atto chirurgico, quando ha buon esito, è eclatante nel risolvere la sintomatologia del paziente (*claudicatio*, *angina*, T.I.A. subentranti), ma non rappresenta che una soluzione temporanea ed incompleta della storia naturale della malattia.

Le statistiche indicano che i soggetti operati in un distretto vascolare spesso muoiono, negli anni successivi, per un aggravamento di lesioni talora misconosciute in altri distretti.

Tali pazienti non solo sono stati sottoposti ad accurate indagini preoperatorie, ma dopo l'intervento hanno ricevuto anche un'adeguata copertura farmacologica, secondo schemi terapeutici comunemente accettati, atti a prevenire eventuali complicanze vascolari.

Perché allora tali complicanze sono così frequenti in questi pazienti?

Si deve ipotizzare che:

- a) il paziente non cambi le proprie abitudini di vita (motorie, alimentari, voluttuarie, lavorative);
- b) la riacquistata salute spinga il soggetto ad eccessi psico-fisici a lui non consentiti prima dell'intervento chirurgico;
- c) i farmaci assunti siano, da soli, poco efficaci nel prevenire l'evoluzione della malattia aterosclerotica;
- d) si inneschi un meccanismo di accelerazione della malattia non ancora identificato.

Per provare l'efficacia di un sistema di terapia chelante basterebbe trattare i pazienti ritenuti "inoperabili" e coloro che sono stati sottoposti più volte ad interventi chirurgici.

Riassumendo, la terapia chelante è il trattamento di scelta per la rimozione dei metalli tossici e per la prevenzione dei danni da radicali liberi.

Questo trattamento è una delle migliori possibilità terapeutiche per il rallentamento del processo di invecchiamento cellulare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rubin M, Gignac S, Bessman SP and Belknap E: Enhancement of lead excretion in humans with EDTA. *Science* 117:659, 1953.
2. Clarke NE, Clarke CN, Mosher RE: The "in vivo" dissolution of metastatic calcium. An approach to atherosclerosis. *Am J Med Sci* 229:142, 1955.
3. Clarke NE, Clarke CN, Mosher RE: Treatment of angina pectoris with disodium ethylene diamine tetraacetic acid. *Am J Med Sci* 232:654, 1956.
4. Clarke NE Sr, Clarke NE Jr, Mosher RE: Treatment of occlusive vascular disease with disodium ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) *Am J Med Sci*, 239:732, 1960.
5. Clarke NE Sr: Atherosclerosis, occlusive vascular disease and EDTA. *Am J Cardiol* 6:233, 1960.
6. Kitchell JR, Meltzer LE, and Seven MJ: Potential uses of chelation methods in the treatment of cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 3: 338, 1961.
7. Olszewer E and Carter JP: EDTA chelation therapy in chronic degenerative disease. *Med Hypotheses* 27(1):41, 1988.
8. Olszewer E and Carter JP: EDTA Chelation therapy: a retrospective study of 2,870 patients. *J Adv Med* 27:197, 1989.
9. Olszewer E, Sabbag FC, and Carter JO: A pilot double-blind study of sodium-magnesium EDTA in peripheral vascular disease. *J Natl Med Assoc* 82:173, 1990.
10. Harman D: The Aging Process . *Proceedings of the National Academy of Science*, 78, 7124-7128, 1981
11. Marchetti M, Ballo M, Frau, Mandolesi S, Santoro P, Pinelli M, Revelli L : Etude capillaroscopique des effets de l'EDTA chez les patients artèritiques. *Act. Med. Int. – Angiologie* (7) , 1096 - n°111, fevrier 1990
12. Steinberg D et al.: Antioxidants in the preventions off human atherosclerosis. >Summary of the procededings of National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. September 5-6, 1991 Bethesda, Maryland
13. Ballo M, Palazzadriano M, Scrivano V, Blood free radicals reduction during chelating therapy: its indirect valutation through glutation reductase activity. *Plzen. Lèk.Sborn Suppl.62*, 1990: 155 - 156
14. Rudolph CJ, Samuels RT and McDonagh EW: Visual field evidence of macular degeneration reversal using a combination of EDTA and multiple vitamin and trace mineral therapy. *J Adv Med* 7:203, 1994.
15. Blumer W and Cranton EM: Ninety percent reduction in cancer mortality after chelation therapy with EDTA. *J Adv Med* 2:183 1989.
16. Rudolph CJ, McDonagh EW and Barber RK: A non-surgical approach to obstructive carotid stenosis using EDTA chelation. *J Adv Med* 4:157, 1991.
17. Frau G, Ballo M, Marchetti M : Trattamento con MgNa<sub>2</sub> EDTA degli arteriopatici al III-IV stadio. *Minerva Angiologica* - 312 - marzo 1994
18. Frau G, Ballo M: L'EDTA nelle vasculopatie aterotrombotiche. *Basi scientifiche. Minerva Angiologica* – 314 suppl.4 al n°1