Dr. Neubrander sulla MB12

Cari Genitori,
Oggi ho ricevuto dalla Dott.ssa McCandless domande e dubbi estratti da svariati messaggi di genitori che sono stati
raccolti da lei. La stessa voleva più chiarezza ed ha pensato che fossse stato meglio per me rispondere a direttamente a
tutti quanti, in modo tale che io potessi chiarire un pò se non la maggior parte della confusione che esiste intorno alla
MeB12, il TMG, l'acido folinico, i test genomici ed i vari supplementi.
Prima di tutto è importante per tutti sapere che il Dr. James, Dr. Deth ed il sottoscritto sono d'accordo circa i percorsi
biochimici ed il coinvolgimento degli enzimi e/o la mancanza di questi. Comunque tanta della confusione esiste a causa
del fatto che noi crediamo a ciò che altri credono o al fatto che noi diamo suggerimenti sulla base di ciò che altri credono.
Avendo fatto questa premessa, è importante capire un pò di più su come le cose si sono evolute fino ad oggi in relazione
agli argomenti che sono stati mensionati sopra nel secondo paragrafo. Come è comunemente noto, io ho trovato che
clinicamente la MeB12 aiutava un numero significativo di bambini, sebbene non fosse senza effetti collaterali. Ho fatto il
mio primo rapporto a Filadelfia nel Maggio 2002. Durante quel meeting, il Dr. Paul Cutler, un medico di Buffalo (NY), che
non avevo mai incontrato prima di allora, si mostrò interessato in quanto lui stava lavorando con il Dr. Jill James (che
anche non avevo mai inconrato prima) su uno studio sull'uso del TMB ed acido folinico in bambini con lo spettro auistico.
Come volle il fato, lo studio era quasi concluso quando il Dr. Cutler ascoltò la mia presentazione. Pertanto dal momento
che il Dr. James aveva già un gruppo di studio disponibile, fu relativemante semplice aggiungere la MeB12 allo stidio per
vedere se la MeB12 avesse qualche effetto. Come il Dr. James ed il Dr. Cutler riportarono in Portland più tardi lo stesso
anno, non solo la MeB12 migliorò ulteriormente il ciclo metabolico metionina-omocisteina, ma alzò i livelli di glutatione a
liveli normali di conrollo e normalizzò i "reversed oxidized to reduced glutathione levels". Allo stesso tempo il Dr. Cutler fu
in grado di riporodurre la stessa capacità di risposta clinica approssimativamente ai livelli che io avevo riportato in
Filadelfia molti mesi addietro.
E' a seguito di questa serie di eventi che siamo arrivati allo stato un pò confuso di oggi. Per capire la logica della
trattazione seguente è importante che si rivedano i percorsi biochimici coinvolti. La metionina, un aminoacido essenziale,
rapresenta il substrato iniziale che porta alle reazioni di metilazione, cioè a quelle reazioni che coinvolgono la SAM (S-
adenosilmetionina), e le reazioni di transsulfurazione come quelle che coinvolgono la cisteina nel suo percorso di
trasformazione in glutatione.
La metionina, la cui minore parte arriva da ciò che mangiamo mentre la parte maggiore arriva da un processo di riciclo
metabolico pilotato da enzimi, passa il suo gruppo "metile" e diventa conseguentemente SAM (scoperta in Italia nel 1952
da Cantoni). La SAM di contro passa il suo gruppo metile a tanti importanti elementi biochimici come neurotrasmettitori,
fosfolipidi, RNA e DNA, mielina e creatina. Una volta che il gruppo metile lascia la SAM, questa diventa SAH (S-
adenosilomocisteina). La SAH ha bisogno di perdere il gruppo adenosilico per diventare omocisteina. E' importante
capire che la omocosteina giace ad un bivio: una certa parte di omocisteina verrà rigenerata in metionina mentre un'altra
parte di omocisteina andrà a produrre cisteina sulla strada della sintesi del glutatione (NdT: la figura è stata presa dalla
presentazione di Bradstreet e non è presente nella comunicazione originale).
Â
Per far si che l'omocisteina possa rigenerare la metonina o che possa alla fine sintetizzare il glutatione, due differenti
meccanismi possono entrare in gioco. Il primo è il "meccanismo principale", ed è rappresentato dall'enzima "metionina
synthase" che in presenza di MeB12 la spinge a donare il gruppo metile all'omocisteina. Il secondo meccanismo, che
chiameremo "secondario" è indotto dal'enzima "betaina homocisteine metiltrasferasi" che in presenza di TMG la spingerà
a donare il suo gruppo metile all'omocisteina. E' importante notare che la ragione per cui la "metionina synthase" è il
meccanismo principale, è perchè questa è presente in tutte le cellule del corpo, compresa una presenza significativa nel
tessuto del sistema nervoso centrale (CNS), laddove invece il secondo meccanismo è da considerare minore in quanto
la "betaina homocisteine metiltrasferasi" si trova in quantità significative solo nel fegato e nei reni.
Dal momento che ogni molecola di omocisteina può ricevere un solo gruppo metile per volta, è illogico pensare che
http://www.genitoricontroautismo.org - Genitori Contro Autismo
Powered by Mambo
Generato:17 May, 2024, 13:00

l'aggiunta di TMG (co-fattore per il meccanismo secondario) possa indurre una risposta clinica migliore, specialmente nel
cervello, qualora sia presente assieme alla MeB12 (co-fattore nel ciclo principale, già presente nel cervello in quantità
significative) a meno che la MeB12 sia sottodosata, o esista un difetto enzimatico per cui la MeB12 non può trasferire il
suo gruppo metile all'omocisteina.
La prima causa, il sottodosaggio, è frequente. La seconda, un significativo difetto enzimatico in questa specifica
trasformazione chimica, non è comune. Comunque, per non essere malinteso e per provare ad aggiungere chiarezza a
questo percorso biochimico sia per i genitori che per i clinici, voglio aggiungere che quando i difetti enzimatici vengono
studati nei singoli bambini, molti di questi potranno presentare uno o più funzioni enzimatiche con un polimorfismo
eterozigotico o omozigotico ("SNP" = inversioni). Sfortunatamente troppi clinici hanno speculato lungamente sul
significato di che questi SNP possono avere, e pertanto i genitori ed i clinici sono stati portati a trarre delle conclusioni sul
dove e come trattare questi bambini, quando in realtà i principali esperti nel campo possono solo offrire delle larghe
generalizzazioni. Al momento attuale è stato verificato che solo il polimorfismo della MTHFR mosra una risposta positiva
al trattamento con i nutrienti.
Prima di continuare, è bene chiarire tutta la confusione esistente sull'acido folico, l'acido folinico, l'acido 5-
metiltetraidrofolico e la "trappola folica". Molto ha a che vedere con la semantica ed un insieme complesso di reazioni
biochimiche. I folati sono i principali donatori di gruppi metile del corpo e vengono dalla verdura ("foliage") che i bambini
dello spettro autistico sembrano non mangiare molto. L'acido folico cambia metabolicamente in una molecola intermedia
chiamata acido 5-metiltetraidrofolico. E' il gruppo metile di questa molecola che viene prelevato dalla hydroxy-B12, che
così si converte in metil-B12 creando allo stesso tempo una molecola di "acido folico attivo" chiamato acido
tetraidrofolico, derivante dal 5-metiltetraidrofolico dopo aver perduto il suo gruppo metile.
Se questa reazione non può avvenire, come succede quando l'enzima che entra in gioco tra la hydroxy-B12 ed l'acido 5-
metiltetraidrofolico non c'è, la metil-B12 non viene sintetizzata e l'acido folico viene "intrappolato". (Ciò che veramente
accade è che il trasferimento di un gruppo carbo-metilico da parte di un membro della famiglia degli acidi folici, il 5-
metiltetraidrofolico, viene bloccato, cosa di solito chiamata come "trappola folica"). Nella stessa maniera, la metil-B12
non verà formata se l'enzima metilenetetraidrofolato reduttasi (MTHFR) manca come è comune ai bambini dello spettro
autistico.
Da questa introduzione nel seguito della tratazione dovreste essere in grado di capire la mia logica e il motivo per cui ciò
che ho osservato possa essere clinicamente vero la maggior parte dei casi. E' anche molto importante per ogni genitore
e medico capire come quelli di noi coinvolti più da vicino con questi percorsi biochimici e tutti i difetti enzimatici e
polimorfismi, abbiano ben presente che abbiamo ancora tanto da imparare e che stiamo cercando di farlo nel minor
breve tempo possibile. Noi capiamo che non sarà dai bambini che ripsondono bene alla terapia con la MeB12 che
impareremo di più, ma piuttosto da quel piccolo sottogruppo di bambini che non reagisono in maniera positiva. Noi ci
siamo impegnati a studiarli bene individualmente ed a capire la loro biochimica generale in modo tale di essere in grado
un giorno a predire chi risponderà a quale agente, quale è la migliore dose, frequenza e modalità di somministrazionee
come evitare effeti collaterali.
Dal momento che la maggior parte dei bambini rispondono ad alcune o a molte delle cose che la MeB12 fa, e dal
momento che il lavoro del Dr. Deth suggerisce la resenza di una "amputazione" di uno dei meccanismi che "ricarica" le
molecole B12 [le amputazioni sono permanenti], è della massima importanza determinare quali bambini rispondono bene
alla MeB12 e quali no. E' anche più importante determinare quali bambini rispondono solo leggermente o
moderatamente alla MeB12, perchè questi nè necessitano lo stesso se non maggiormente di quelli che rispondono
meglio. Purtroppo, a meno che il bambino venga catalogato almeno come leggero risponditore alla terapia, tipicamente i
genitori tenderanno a sospendere la terapia troppo presto.
Questa è la tragedia. Pertanto è mia opinione, e modo in cui opero, verificare la risposta dando le iniezioni di MeB12 per
5 settimane senza che siano state modificate le altre terapie biochimiche in corso. Non importa quando un genitore o un
medico decida di fare delle prove cliniche per determinare il grado di risposta ma è critico che durante queste 5
settimane nessun altra variabile biochimica venga introdotta o modificata. Alla fine delle 5 settimane iniziali di prova, i
genitori dei miei pazienti devono riempire un modulo chiamato "Modulo di rapporto per i Genitori" (Parent Designed
Report Form) e scrivere una lettera di documentazione (Parent Specifics Documentation Letter entrambe disponibili su
http://www.drneubrander.com) in maniera tale che i bambini possano essere catalogati o meno come risponditori alla
terapia.
Dopo le 5 settimane, ogni bambino ogni bambino viene messo sotto acido folinico (una forma attiva di acido folico,
http://www.genitoricontroautismo.org - Genitori Contro Autismo
Powered by Mambo
Generato:17 May, 2024, 13:00

reperibile anche con nome Leucovorin, Folacal), questa volta con o senza altre modifiche delle alre terapie biochimiche
in corso, con un controllo da fare dopo 6 settimane. E' importante notare che TUTTI i miei pazienti devono prendere
qualche forma attiva di acido folico, ed io lo richiedo di solito dopo aver stabilito come il bambino riposnde alla terapia
con la MeB12. Come descrito prima nella sezione dedicata alla biochimica, l'acido 5-metiltetraidrofolico (di cui un'altro
nome è Folapro) nel caso in cui ci sia già molta MeB12 presente non dovrà più cedere il suo gruppo metile alla hydroxy-
B12 per convertirla in MeB12, e petanto rimarrà in giro o "intrappolato" senza evolvere per diventare la forma attiva
dell'acido folico. Pertanto, per essere sicuri di mettere a disposizione una quantità sufficiente di acido folico attivo per le
altre funzioni cui questo svolge come generare acido nucleico, purine e pirimidine, è importante che venga
costantemente aggiunto un membro della famiglia degli acidi folici attivi, l'acido folinico. In generale la maggior parte dei
bambini può tollerare l'acido folinico a dosi comprese tra 20 e 40 microgrammi (mcg) per libbra (circa 0.454 kg), ovvero tra
44 ed 88 mcg/kg. Comunque alcuni bambini non riescono a tollerare questa dose e pertanto io la diminuisco fino a
trovare il punto massimo tollerable per il bambino.
Dalla mia esperienza basata su migliaia di iniezioni, la risposta alla MeB12 è cumulativa e diventa più grande con il
tempo, proprio come uno ci si aspetterebbe di trovare con un seme che viene piantato - all'inizio come un germoglio, poi
come una piantina ed infine come albero. Io trovo che per ottenere un albero della MeB12 sufficientemente forte,
servono dai 12 ai 18 mesi e che è un processo lento ma continuo per molti bambini.
A causa di questa osservazione, cioè che il miglioramento con la MeB12 è un processo lento e continuo, e dal momento
che ciascuna molecola di omocisteina non può ricevre più di un gruppo metile per volta (donato o dalla MeB12 o dal
TMG), allora io non tendo ad aggiunere il TMG troppo presto. Ho tristemente constatato che l'aggiunta di TMG porta
solitamente degli effetti collaterali mentre non è solito prortare a miglioramenti, almeno dei miglioramenti che siano
possibile riferire al'uso del TMG piuttosto che agli effetti a lungo termine dell'uso della MeB12. E' anche un'altra mia
osservazione che se viene aggiunto il TMG ed il bambino esplicitamente migliora, questo significa che c'erano ancora in
giro delle molecole "non usate" di omocisteina in attesa di un gruppo metile dalla MeB12 o dal TMG e pertanto la MeB12
era sotodosata, oppure meno comunemente siamo in presenza di un difetto enzimatico (da dover ancora essere definito
e provato, nonostante tutta l'attenzione che oggi esiste circa i polimorfismi ed ai quali comunque io credo) che blocca
l'ingresso completo della MeB12 nel ciclo metabolico metionina-omociteina. Non è inoltre solitamente discusso che
l'aggiunta di MeB12 può portare alla sovraregolazione dell'enzima "metionina synthase", ma questo per poter accadere può
prender molto tempo ed potrebbero verificarsi alcuni effetti collaterali nel frattempo.
Si deve essere molto cauti nell'utilizzo di agenti che aumentano la "trappola folica", come l'acido 5-metiltetraidrofolico.
Quando utilizzati, questi agenti di solito si fermano li, diventando un fardello biochimico aggiuntivo che deve essere
metabolizzato. I nostri bambini hanno già un grosso problema a metabolizzare le "cose normali" senza dover
necessariamente aggiungere cose che non si riescono a muovere nel percorso biochimico.
Ora io vorrei rispondere, spero in modo postivivo, a ciò che sembra essere un malinteso su cio che vien fatto o su ciò che si
crede essere vero.
La Dott.ssa McCandless ha riportato di un genitore con un figlio che, messo in terapia MeB12 con una puntura al giorno,
ha avuto delle reazioni molto forti. Questo è successo ed accaduto durante l'evoluzione del mio protocllo con la MeB12
durante la primavera-estate del 2002 quando molti pazienti stavano ricevendo punture giornaliere da altri rispettabili
medici, ed io ho pensato di provare a seguire la stessa strada. Comunque, a pagina 279 dei Proceedings della
Conferenza Autunnale DAN! dell'Ottobre 2004, io ho dichiarato che ho capito velocemente che alte dosi date molto
spesso non erano in generale una buona idea.
E' stato riportato anche un certo livello di disappunto da parte di un'altro medico a causa degli elevati livelli di B12 nel
sangue del bambino. In effetti sembra che tanti, tra cui molti medici, non siano a conoscenza del lavoro della Dott.ssa Jill
James (in stampa) e della sua presentazione all'ultima Conferenza DAN! dove ha parlato dei livelli elevati di B12 e/o
acido folico nel sangue. Lei ha affermato che se la B12 e/o l'acido folico cercano di guadagnare accesso dal sangue
nelle cellule e questa reazione viene bloccata, allora i loro livelli saranno elevati nella stessa maniera per cui è elevato lo
zucchero nel sangue di un diabetico che non ha l'insulina necessaria a far si che lo zucchero lasci il plasma per entrare
nelle cellule. Le sue richerche assieme alle osservazioni di molti altri medici portano alla conclusione che livelli plasmatici
di B12 sono elevati in molti di uesti bambini.
Clinicamente, molti medici hanno documentato ciò che io vedo come un evento ricorente, e cioè che i bambini classificati
come rispondenti alla MeB12 hanno livelli plasmatici di B12 elevati! Pertanto quello che sta diventando coscenza
comune circa i bambini autistici con elevati livelli di B12 è che questi bambini sono spesso documentati avere problemi
http://www.genitoricontroautismo.org - Genitori Contro Autismo
Powered by Mambo
Generato:17 May, 2024, 13:00

biochimici, a parte l'autismo, tali da non poter essere in effetti essere comparati con quelli di riferimento.
Per quanto riguarda la tossicità alla B12: in una comunicazione personale con la Dott.ssa James, e con comunicazioni
indirete con uno dei 200 maggiori esperti al mondo circa la B12, alle dosi attualmente utilizzate, anche se utilizzate a
lungo, non ci si aspetta nessuna vera tossicità anche se effetti collaterali, come già sappiamo, possono sempre accadere.
Io credo che ciscuno di noi che con coraggio va avanti e si espone e lavora con le più avanzate tecniche, avrà comunque
molti pazienti che non potrà aiutare o che otterranno più aiuto da un'altro medico che fa cose simili ma non esattamente le
stesse. Infatti come potete vedere, noi usiamo tutti protocolli e procedure simili, ma non negli stessi modi.
Io ho sentito di un genitore al quale è sato detto che dal momento che il figlio aveva un difetto al MTHFR, proabilmente
questi non avrebbe avuto bisogno della MeB12. Sfortunatamente questa affermazione è esattamente l'opposto della
verità! Come ci si dovrebbe attendere, la maggior parte delle persone che danno i migliori risultati con la MeB12 hanno un
difetto al MTHFR, di tipo etero e/o monozigote. Dal momento che questo è un percorso biochimico talmente complesso
ma criticamente importante, esiste in giro molta confusione e ci si può imbattere in modifiche o cambiamenti all'approccio
terapeutico, come pure diverse opinioni cliniche. Molte scelte sbagliate sono fatte "pensando" che si stia facendo la cosa
giusta quando invece si stava facendo proprio quella sbagliata.
Riassumendo, lasciatemi dire che la MeB12 nel modo in cui la sto usando è un agente farmacologico. Tutti gli agenti
farmacologici possono dare grandi benefici con un piccolo numero di singoli effetti collaterali. In generale io ho trovato
che il protocollo, che metto a disposizione in maniera gratuita ad ogni medico o farmacista che lo voglia utilizzare
[disponibile su http://www.drneubrander.com], la maggior parte delle volte funziona bene. Comunque ci sono alcuni punti
"non-negoziabili" che credo facciano la differenza nella scelta della MeB12 come trattamento al lungo termine per le
famiglie. I mio primo punto non negoziabile è che quando la MeB12 viene provata per la prima volta non ci debbano
essere altre aggiunte o modifiche al programma terapeutico del bambino - deve essere verificata la MeB12 e solo la
MeB12 come trattamento. Il secondo punto non negoziabile è che le punture devono essere fatte con una soluzione
molto viscosa, 25 mg/ml, e che le punture devono essere fatte solamente con un angolo di incidnza elevato nel grasso
delle natiche. Io ho dimostrato che il grasso delle altre parti del corpo ha caratteristiche di rilascio differenti che
deprimono il compito delle punture ad alta densità di avere un assorbimento lento e continuo "ogni minuto delle 24 ore"
senza picchi e valli come invece accade con altri metodi di somministrazione. Il mio terzo punto non negoziabile è che i
genitori completino il "Parent Designed Report Form" e che riassumino ogni risposta positiva o negativa che sia con
dovizia di dettagli nel "Parent Specifics Documentation" (linkRiassumendo, lasciatemi dire che la MeB12 nel modo in cui
la sto usando è un agente farmacologico. Tutti gli agenti farmacologici possono dare grandi benefici con un piccolo
numero di singoli effetti collaterali. In generale io ho trovato che il protocollo, che metto a disposizione in maniera gratuita
ad ogni medico o farmacista che lo voglia utilizzare [disponibile du www.drneubrander.com], la maggior parte delle volte
funziona bene. Comunque ci sono alcuni punti "non-negoziabili" che credo facciano la differenza nella scelta della
MeB12 come trattamento al lungo termine per le famiglie. I mio primo punto non negoziabile è che quando la MeB12
viene provata per la prima volta non ci debbano essere altre aggiunte o modifiche al programma terapeutico del bambino
- deve essere verificata la MeB12 e solo la MeB12 come trattamento. Il secondo punto non negoziabile è che le punture
devono essere fatte con una soluzione molto viscosa, 25 mg/ml, e che le punture devono essere fatte solamente con un
angolo di incidnza elevato nel grasso delle natiche. Io ho dimostrato che il grasso delle altre parti del corpo ha
caratteristiche di rilascio differenti che deprimono il compito delle punture ad alta densità di avere un assorbimento lento e
continuo "ogni minuto delle 24 ore" senza picchi e valli come invece accade con altri metodi di somministrazione. Il mio
terzo punto non negoziabile è che i genitori completino il "Parent Designed Report Form" e che riassumino ogni risposta
positiva o negativa che sia con dovizia di dettagli nel "Parent Specifics Documentation" (link). Il quarto punto non
negoziabile è che dopo le prime 5 settimane di prova, si deve aggiungere acido folinico. In aggiunta a ciascuno di questi
punti non negoziabili, c'è l'impegno che io lavorerò con ogni famiglia in un tentativo di coordinare tutti i principi biomedici in
cui noi medici DAN! crediamo.
A ciascun singolo genitore che legge questo, io auguro ogni bene per il futuro. Voi potete contare sul fatto che sarò
continuamente qui, continuamente con mente aperta ad ascoltare cio che cisacuno di voi avrà da dire, a spendere lunghe
ore a far del mio meglio per capire il tutto, e facendolo insieme potremo fare la differenza, primo per il vostro bambino,
secondo per la vostra famiglia, e terzo per tutto il mondo.
Sinceramente, vostro.
Jim Neubrander, M.D
http://www.genitoricontroautismo.org - Genitori Contro Autismo
Powered by Mambo
Generato:17 May, 2024, 13:00

TraduzioneÂ GCAÂ
http://www.genitoricontroautismo.org - Genitori Contro Autismo
Powered by Mambo
Generato:17 May, 2024, 13:00