

*“Qualunque dolore, sofferenza o malattia
è causata
da una insufficiente ossigenazione
a livello cellulare”
(Arthur Guyton)*

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1: L'OSSIGENOZONO TERAPIA	2
1.1 LA STORIA DELL'OZONOTERAPIA	2
1.2 CHE COS' È L'OZONO?	3
1.3 MECCANISMO DI FUNZIONAMENTO DELL'OSSIGENO-OZONO	4
1.4 CONCETTO DI ORMESI.....	8
1.5 COME VIENE PRODOTTO L'OZONO?.....	11
1.6 INDICAZIONI CLINICHE: PANORAMICA SULLE PATOLOGIE TRATTATE CON L'OZONOTERAPIA	12
1.7 MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE.....	13
1.8 CONTROINDICAZIONI.....	18
INTRODUZIONE ALLO STUDIO	19
OBIETTIVO.....	22
MATERIALI E METODI.....	22
RISULTATI	30
DISCUSSIONE	34
CONCLUSIONI	42
<i>Bibliografia</i>	44
<i>Sitografia</i>	47

ABSTRACT

Introduzione: l'ossigeno-ozonoterapia, conosciuta di frequente come ozonoterapia, è un trattamento terapeutico che utilizza miscele calibrate di ossigeno (O₂) e ozono medicale (O₃).¹ Viene utilizzata da decenni in ambito medico soprattutto nella gestione del dolore, delle malattie infiammatorie e delle infezioni. Il presente studio prende in esame gli effetti benefici dell'ozono, combinato a terapie della medicina convenzionale, nel trattamento della ferita diabetica che rappresenta una delle complicanze più comuni e gravi del diabete mellito. L'obiettivo generale dello studio è descrivere le aree di applicazione e le modalità di somministrazione dell'ossigeno-ozonoterapia, l'obiettivo specifico è documentarne l'efficacia, attraverso l'analisi del caso in oggetto, e dimostrare che può essere utilizzata come integrazione dei metodi standard di trattamento per ottenere una buona guarigione delle ferite.²

Materiali e metodi: è stata svolta un'analisi preliminare della letteratura esistente sull'argomento utilizzando la banca dati Pubmed®. Per la realizzazione dello studio si è fatto riferimento alle prestazioni erogate in un poliambulatorio presente nel territorio dell'AST di Ascoli Piceno al quale la paziente si è rivolta per la cura della sua patologia. Il caso riguarda una paziente donna di 75 anni con una storia di circa 25 anni di diabete mellito di tipo 2 che, in seguito a caduta, ha riportato una lesione traumatica pretibiale destra. Dopo aver eseguito una ventina di medicazioni presso il centro antidiabetico dell'Ospedale di Ascoli Piceno e non essendoci segni di miglioramento della ferita, la paziente ha iniziato trattamenti a base di ossigeno-ozono terapia, in una struttura dedicata.

Risultati: lo studio di questo caso, dimostra la gestione di successo di una ferita diabetica in una paziente anziana con diabete attraverso l'utilizzo dell'ozonoterapia e di medicazioni con Urgostart® garze e Microdacyn® soluzione. I risultati positivi evidenziano il potenziale dell'ozonoterapia che, utilizzata come trattamento aggiuntivo, si rivela promettente nel migliorare la guarigione delle ferite, rappresentando una valida opzione non chirurgica.

¹ "Ossigeno Ozono terapia. Che cos'è e cosa fa" (M. Franzini, 2014)

² Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacia della terapia con ozonoossigeno per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. Tecnologia del diabete Ther (2011) 13 (12):1255–60. Fonte:10.1089/dia.2011.0018

Discussione: diversi autori, tra cui Morteza Izadi, Lima Bomfim, Wainstein e altri hanno documentato come l'ozono possa essere un'efficace terapia adiuvante, favorendo la prevenzione delle complicanze della malattia, come le amputazioni. I meccanismi attraverso cui l'ozono favorisce la guarigione delle ferite includono effetti antibatterici, stimolazione del rilascio di fattori di crescita e miglioramento dell'ossigenazione dei tessuti. Un altro aspetto molto importante che emerge dal confronto tra i diversi studi riguarda la degenza ospedaliera: riducendo i tempi di ospedalizzazione anche i costi complessivi vengono ridotti.

Conclusioni: dai risultati dello studio si evince che l'ozonoterapia promuove la remissione delle ferite e riduce i tempi di guarigione. Per la sua efficacia e per il rapporto costi-benefici dovrebbe essere implementata e affiancata alla pratica convenzionale come meccanismo che stimola l'organismo ad attingere alle proprie risorse per promuovere l'autoguarigione.

Parole chiave: ossigeno-ozono terapia, ozono, diabete, piede diabetico, ferita, autoguarigione.

ABSTRACT

Introduction: Oxygen-ozone therapy, commonly known as ozone therapy, is a therapeutic treatment that utilizes calibrated mixtures of oxygen (O₂) and medical ozone (O₃).³ It has been used for decades in the medical field, particularly for the management of pain, inflammatory diseases, and infections. This study examines the beneficial effects of ozone, when combined with conventional medical therapies, in the treatment of diabetic wounds, which are one of the most common and serious complications of diabetes mellitus. The overall aim of the study is to describe the areas of application and methods of administration of oxygen-ozone therapy, while the specific objective is to document its effectiveness through the analysis of the case in question, demonstrating that it can be used as a complementary treatment to standard methods for achieving successful wound healing.⁴

Material and Methods: A preliminary analysis of the existing literature on the subject was conducted using the Pubmed® database. The study was based on treatments provided at a polyclinic in the AST (Azienda Sanitaria Territoriale) of Ascoli Piceno, to a patient who was seeking for the right care for her condition. The case involves a 75-year-old female patient with a 25-year history of diabetes mellitus type 2, who, after a fall, sustained a traumatic pre-tibial lesion on her right leg following a fall. After undergoing about twenty dressings at the diabetic center of Ascoli Piceno Hospital, with no signs of improvement in the wound, the patient began oxygen-ozone therapy treatments at a dedicated facility.

Results: The study of this case demonstrates the successful management of a diabetic wound in an elderly patient with diabetes through the use of ozone therapy combined with Urgostart® gauzes and Microdacyn® solution. The positive outcomes highlight the potential of ozone therapy that, used as an adjunctive treatment, shows how promising it is in improving wound healing, representing a valuable non-surgical option.

³ “Ossigeno Ozono terapia. Che cos'è e cosa fa” (M. Franzini, 2014)

⁴ Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacia della terapia con ozonoossigeno per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. *Tecnologia del diabete Ther* (2011) 13 (12):1255–60. Fonte:10.1089/dia.2011.0018

Discussion: Several authors, including Morteza Izadi, Lima Bomfim, Wainstein, and others, have documented how ozone can be an effective adjuvant therapy, aiding in the prevention of disease complications, such as amputations. The mechanisms by which ozone promotes wound healing include antibacterial effects, stimulation of growth factor release, and improvement of tissue oxygenation. A further important aspect that emerges from the comparison of different studies is the impact on hospital stay: by reducing hospitalization time, overall healthcare costs are also minimized.

Conclusions: The results of the study show that ozone therapy promotes wound healing and reduces recovery time. Due to its effectiveness and cost-benefit ratio, it should be implemented and integrated with conventional practice as a mechanism that stimulates the body to tap into its own resources in order to promote self-healing.

Keywords: oxygen-ozone therapy, ozone, diabetes, diabetic foot, wound, self-healing.

INTRODUZIONE

L'ossigeno-ozono terapia (O₂-O₃ terapia) è una pratica medica che utilizza una miscela di ossigeno e ozono con potenziali effetti benefici in diversi ambiti. Viene utilizzata da decenni in ambito medico, soprattutto in alcune aree specifiche come la gestione del dolore, le malattie infiammatorie e le infezioni.

L'ozono, una forma attiva dell'ossigeno (O₃), ha proprietà ossidative e antiossidanti. Queste caratteristiche vengono sfruttate a fini terapeutici per stimolare il metabolismo cellulare e modulare il sistema immunitario.

Lo scopo di questo studio è diffondere la pratica terapeutica dell'ossigeno-ozono terapia, descriverne le aree di applicazione e le modalità di somministrazione, nell'ottica di offrire un ulteriore strumento di conoscenza per il cittadino che abbia il desiderio di curarsi, o integrare le proprie cure, con trattamenti di medicina complementare.

In questo contesto si inserisce la figura dell'infermiere che, oltre ad avere un ruolo cruciale nell'ambito della diffusione di conoscenze e, di conseguenza, in quello della prevenzione, ricopre una funzione primaria nell'esecuzione della prassi terapeutica: dalla preparazione del farmaco, alla sua somministrazione e all'eventuale gestione di complicanze e/o fenomeni avversi.

CAPITOLO 1: L'OSSIGENOZONO TERAPIA

1.1 LA STORIA DELL'OZONOTERAPIA

L'ozonoterapia è in uso da più di un secolo e oggi la sua efficacia è stata ufficialmente riconosciuta dalla comunità scientifica.⁵

L'allotropo triatomico dell'ossigeno fu scoperto nel 1832 dal medico tedesco Christian F. Schönbein che gli diede questo nome dal greco Ozo, che vuol dire “emanare odore”, proprio per il suo caratteristico odore pungente. Grazie alla sua elevata capacità ossidante, l'ozono venne utilizzato per la prima volta in medicina alla fine del XIX secolo come germicida ad ampio spettro, ad esempio nella potabilizzazione dell'acqua.⁶ Numerosi potenziali usi clinici sono stati ampiamente documentati nel rinomato libro di Bocci (2011)⁷

Durante la Seconda Guerra Mondiale le elevate proprietà disinfettanti dell'ozono permisero di salvare centinaia di soldati, igienizzare gli strumenti e limitare gli effetti deleteri dei gas velenosi.

Nel 1870 è stata presentata la prima relazione sugli effetti dell'ozono utilizzato a scopo terapeutico per la purificazione del sangue.⁸

Nel 1932 l'ozono venne utilizzato per la prima volta in chirurgia generale per curare ulcere e fistole settiche.

A partire dal 1953, il medico tedesco Hans Wolff ha impiegato l'ozono nella sua pratica clinica. Ha scritto e pubblicato il libro *Medical Ozone*, utilizzato per la formazione di numerosi medici specializzati in ossigeno-ozono terapia. Nel 1961, ha introdotto le tecniche di piccola e grande autoemoterapia.

Attualmente l'ozonoterapia è utilizzata in diversi Paesi europei e in Italia viene impiegata dal 1983, anno in cui è stata fondata la Società Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia (SIOOT).

⁵https://www.regione.toscana.it/documents/10180/25136963/All+A+Decisione+n.12_2020++Ozonoterapia.pdf/207385e2-9f2f-6b51-b313-ffd5b0ec4641?t=1591688287905

⁶ Evaluation of electrochemically generated ozone for the disinfection of water and wastewater. July 01 2024, B.D. Tanner, S. Kuwahara; C.P. Gerba; K.A. Reynolds

⁷ “Editorial: Ozone in medicine: Biochemical background, physiological modulation and clinical applications” *Frontiers in Physiology*, Volume 14 - (Clavo B. e Borrelli E., 2023) <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2023.1112860/full>

⁸ https://ossigenoozono.it/la-storia-dellozono__trashed/

A partire dagli anni '80, grazie alla crescente produzione di studi e ricerche, l'ozonoterapia ha guadagnato sempre più rilevanza all'interno dei percorsi terapeutici, trovando un impiego più ampio e consolidato nel trattamento di diverse patologie

Questo trattamento è attualmente disponibile e riconosciuto come procedura medica in molti paesi come Germania, Italia, Portogallo, Spagna, Turchia, Grecia, Egitto, Cina, Cuba, Messico, Honduras e diversi paesi dell'Europa orientale. In Italia, alcune regioni (ad esempio la Lombardia) hanno incluso l'ozonoterapia nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) dell'NIH (Istituti Nazionali di Salute) mentre numerosi clinici e operatori sanitari, seriamente impegnati in questo campo, hanno partecipato e assistito al Sesto Congresso Internazionale sull'Ossigeno-Ozonoterapia, promosso e organizzato dalla Società Scientifica di Ossigeno Ozono Terapia (SIOOT), che si è tenuto a Roma il recente 16-18 maggio 2024.⁹

1.2 CHE COS' È L'OZONO?

L'ozono, con simbolo O_3 , molecola triatomica dell'ossigeno, è un gas inerte che si forma nella stratosfera a seguito di una trasformazione dell'ossigeno, causata sia dalle scariche elettriche generate dai fulmini, sia dall'azione dei raggi solari. In altre parole, l' O_3 è una versione arricchita dell'ossigeno (O_2) con un atomo aggiuntivo che si forma in risposta a intense cariche di energia. Questo terzo atomo rende l'ozono temporaneamente instabile,

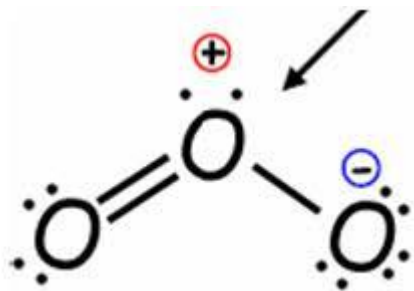


Figura 1 Molecola di ozono

portandolo rapidamente a ritornare alla sua forma stabile di ossigeno. Tuttavia, è proprio questa instabilità che conferisce all'ozono le sue proprietà benefiche, influenzando positivamente la salute umana, delle piante, degli animali e dell'ambiente in generale.

È il terzo agente ossidante più potente dopo fluorina e persolfato, fatto che spiega la sua alta reattività.

L'ozono ha un colore blu e un odore caratteristico, pungente e agliaceo, facilmente percepibile nell'aria dopo un temporale estivo, quando i fulmini ne aumentano la concentrazione rendendolo avvertibile all'olfatto. È indubbiamente il battericida e

⁹ Chirumbolo S, Valdenassi L, Pandolfi S, Tirelli U, Franzini M. Medical use of adjunct oxygen-ozone therapy and its impact on the scientific literature to date. *Lancet Reg Health Am.* 2024 Jun 8;35:100807. doi: 10.1016/j.lana.2024.100807. PMID: 38962066; PMCID: PMC11220549

antivirale più potente ed efficace presente in natura. Nella stratosfera, dove si trova in grandi quantità, l'assenza di microbi ne è la prova.¹⁰

Nel corso dei millenni gli esseri viventi hanno sviluppato molteplici meccanismi antiossidanti per proteggersi dal costante pericolo di vivere in un'atmosfera ricca di ossigeno e dei suoi composti chimici. Molti degli effetti curativi e antinfiammatori dell'ozono vengono prodotti attraverso la stimolazione di queste proprietà antiossidanti. L'ozono era considerato un gas tossico fino al XVI secolo, quando Wolff propose per primo l'effetto terapeutico dell'ozono a basse concentrazioni. Da allora, l'ozono è stato esplorato come potenziale agente terapeutico. Il concetto di base, valido per ogni molecola, è che la dose trasforma un agente da terapeutico a tossico e viceversa.

1.3 MECCANISMO DI FUNZIONAMENTO DELL'OSSIGENO-OZONO TERAPIA: background biochimico e aspetti farmacologici

L'evoluzione della maggior parte dei mammiferi sul nostro pianeta è strettamente legata all'ossigeno e al suo metabolismo mitocondriale che permette la sopravvivenza in un ambiente potenzialmente ostile come quello in cui viviamo. È plausibile che le cellule di organismi così dipendenti da questa molecola siano dotate di meccanismi di controllo in grado di monitorare e correggere eventuali anomalie sia nell'apporto che nel metabolismo dell'ossigeno.¹¹

Gli studi scientifici degli ultimi decenni hanno evidenziato l'importanza di garantire una costante disponibilità di ossigeno nei tessuti e nelle cellule, poiché una sua carenza può causare gravi e irreversibili alterazioni strutturali e funzionali. L'apporto di ossigeno al nostro organismo riveste un'importanza straordinaria nella terapia di diverse patologie, poiché permette al corpo di affrontare in maniera più efficiente gli attacchi esterni da parte di patogeni e altre sostanze nocive, prevenendo potenziali danni permanenti. I meccanismi d'azione dell'ozono si basano su diversi principi, i più importanti sono:

- Ossigenazione
- Attività antiossidante
- Attività antiinfiammatoria
- Immunomodulazione

¹⁰ <https://ossigenoozono.it/>

¹¹ "Ozone in Medicine: A Few Points of Reflections" *Frontiers in Physiology*, Volume 13 - (Re L., 2022) <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.842229>

L'ossigeno-zono terapia utilizza una miscela gassosa (O₂-O₃) che determina il rilascio dell'ossigeno ai tessuti. L'ossigeno è essenziale per la produzione di energia sotto forma di ATP, ottenuto dal glucosio e dagli acidi grassi attraverso la respirazione cellulare. Una carenza di ATP a livello intracellulare può compromettere la trasmissione degli impulsi nervosi, provocare l'accumulo di tossine, radicali liberi¹² e cataboliti acidi, abbassare il pH del sangue e creare un ambiente favorevole allo sviluppo di patologie, innescando processi infiammatori degenerativi e accelerando l'invecchiamento dell'organismo.¹³ A contatto con i liquidi biologici, i substrati con i quali l'ozono è più favorevole a reagire sono gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), gli antiossidanti (il più potente tra questi è il glutathione GSH) i composti riducenti (i donatori di elettroni) e le proteine ricche di cisteina, generando specie reattive dell'ossigeno (ROS) e prodotti di ossidazione lipidica (LPO).¹⁴ Questi composti interagiscono con i globuli bianchi, stimolando la produzione di proteine, citochine e globuli rossi, i quali migliorano l'apporto di ossigeno ai tessuti. Attraverso la neoangiogenesi, ovvero la formazione di nuovi vasi sanguigni a partire da quelli esistenti, l'ozono contribuisce a potenziare la circolazione sanguigna.¹⁵ Un elemento chiave dell'azione dell'ozono è il fattore nucleare derivato dall'eritroide 2, Nrf2, che viene attivato determinando un incremento della trascrizione delle molecole antiossidanti naturali (SOD, Glutathione, Catalasi etc.) mentre il Fattore Nucleare K Beta (Nuclear factor kappaB) viene inibito con diminuzione dell'immissione in circolo delle citochine proinfiammatorie e delle prostaglandine. In presenza di lieve stress ossidativo, stimoli ambientali o interazioni farmacologiche, il fattore Nrf2¹⁶ si sposta verso le regioni del DNA che contengono l'elemento di risposta antiossidante (ARE).

¹² I radicali liberi sono molecole instabili (molecole di scarto) prodotte dai processi metabolici cellulari, caratterizzate da un'elevata reattività a causa della presenza di un elettrone spaiato. Questo elettrone 'libero' cerca di stabilizzarsi interagendo con altre molecole, sottraendo loro un elettrone per bilanciare la propria carica elettromagnetica. Questo processo, noto come reazione di ossido-riduzione, comporta il trasferimento di elettroni: una molecola che li riceve si stabilizza (molecola ossidante) mentre quella che li cede si destabilizza (molecola riducente). Questo meccanismo può innescare una reazione a catena che genera stress ossidativo, il quale, se non controllato, può danneggiare gravemente il nostro organismo. Il nome 'radicali liberi' deriva dalla forma di queste molecole, poiché il 93% del nostro corpo è composto da carbonio, idrogeno, ossigeno e azoto, elementi che, legandosi tra loro, espongono elettroni che agiscono come 'radici', cercando di "radicarsi" alle molecole circostanti.

¹³ <https://www.doctorium.it/ossigeno-ozonoterapia/>

¹⁴ "Ossigeno Ozono terapia. Che cos'è e cosa fa" (M. Franzini, 2014)

¹⁵ <https://www.doctorium.it/ossigeno-ozonoterapia/>

¹⁶ Il fattore Nrf2 è un importante regolatore dei geni che codificano gli enzimi antiossidanti e detossificanti di fase II, ubicato nel citoplasma cellulare, dove è legato ad una molecola di repressore, il Keap-1. In presenza di specie reattive dell'ossigeno (ROS), peculiari dello stress ossidativo, Nrf2 si dissocia da Keap1 e innesca la risposta antiossidante (Fig. 2). <https://congressi.sinitaly.org/2017/03/22/un-polimorfismo-nel->

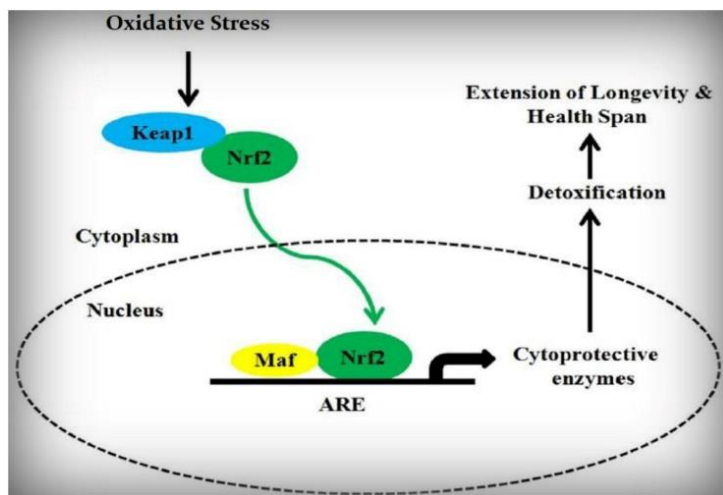


Figura 2 Schema del percorso Nrf2

Questa attivazione promuove la sintesi di proteine capaci di regolare lo stato redox e svolgere molte altre funzioni, con l'obiettivo di mantenere le cellule sane e protette da un eccesso di stress ossidativo.

"Nrf2 è noto come il regolatore principale della risposta antiossidante,

modulando l'espressione di centinaia di geni, tra cui non solo i noti enzimi antiossidanti, ma anche una serie di geni apparentemente disparati che controllano processi come le risposte immunitarie e infiammatorie, il rimodellamento dei tessuti e la fibrosi, la carcinogenesi e le metastasi, e comprese le disfunzioni cognitive e neurologiche in generale." ¹⁷

Queste reazioni inducono uno stress ossidativo controllato e temporaneo, che stimola una risposta adattativa dell'organismo, migliorando complessivamente i sistemi antiossidanti. L'azione chiave dell'ozono è legata dunque alla regolazione del fattore Nrf2, una connessione scoperta nel XXI secolo.¹⁸

Nrf2 è un pathway di segnalazione critico responsabile delle reazioni redox intracellulari e dell'equilibrio infiammatorio. A seguito di terapia sistemica ozonizzata (principalmente tramite autoemoterapia ozonizzata) l'ozono si dissolve nel siero o nel plasma e reagisce rapidamente con gli acidi grassi polinsaturi, inducendo secondi messaggeri a valle come H₂Lo₂ e 4-HNE, che a loro volta stimolano la sovraregolazione del sistema antiossidante. Va notato che l'ozono scompare dopo solo pochi secondi. Agisce, quindi, come un regolatore senza seguire i principi standard della farmacologia, ovvero assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione.

principale-gene-regolatore-del-sistema-antiossidante-nrf2-predice-gli-eventi-cardiovascolari-incidenti-nei-pazienti-con-malattia-renale-cronica/

¹⁷ "Ozone in Medicine: A Few Points of Reflections" *Frontiers in Physiology*, Volume 13 - (Re L., 2022) <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.842229>

¹⁸ Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi: 10.1111/iwj.14060. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36527235; PMCID: PMC10333036.

L'ozono può ridurre e riparare i danni mitocondriali attivando il percorso di segnalazione Nrf2 e aumentando i livelli di espressione delle proteine antiossidanti a valle.¹⁹ È interessante notare che il potenziale effetto benefico a basse dosi e l'effetto dannoso ad alte dosi (effetto ormetico menzionato da L. Re (2022) è stato descritto per l'ozono e Nrf2. Esiste un intervallo ottimale di stimolazione o stress (psicologico, fisico o ossidativo) che può indurre una risposta adattativa benefica, ma solo entro un certo limite soglia. Oltre tale soglia, lo stimolo o stress supera la capacità di adattamento dell'organismo, causando effetti dannosi. Al contrario, uno stimolo troppo lieve sarà gestito dalla capacità basale senza innescare alcuna risposta adattativa.²⁰

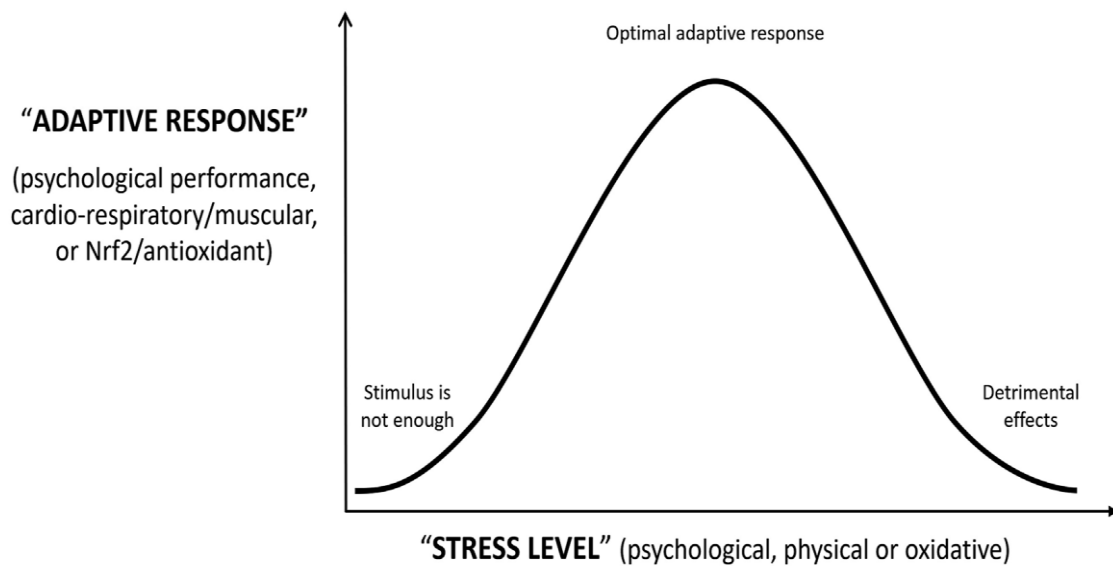


Figura 3 Risposta adattativa dell'organismo al "livello di stress" psicologico, fisico o ossidativo

In passato, alcuni studiosi hanno sollevato critiche riguardo alla possibile formazione di radicali liberi a seguito della somministrazione di ozono. È quindi opportuno fare chiarezza: l'ozono reagisce principalmente con i liquidi biologici, che costituiscono una parte fondamentale dell'organismo, sia a livello intracellulare che extracellulare. Il meccanismo di ozonolisi di Criegee applicato alle sostanze organiche insature dimostra la formazione di perossidi e gruppi aldeidici. Tuttavia, la complessità delle reazioni biochimiche che si verificano durante l'esposizione del sangue all'ozono coinvolge, in pochi microsecondi, una vasta gamma di substrati che interagiscono attraverso diverse vie metaboliche. L'ozono, essendo una molecola instabile che induce reazioni ossidative, quando somministrato correttamente, genera uno 'stress ossidativo controllato e

¹⁹ Ibidem

²⁰ Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi: 10.1111/iwj.14060. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36527235; PMCID: PMC10333036.

temporaneo', il quale stimola il sistema antiossidante intracellulare, contribuendo così a prevenire danni ossidativi (tipici delle patologie degenerative croniche e patologie infiammatorie).

Si può dunque affermare che una molecola con attività ossidante possa costituire la base di un sofisticato meccanismo antiossidante, applicabile a diverse condizioni metaboliche: una vera e propria Azione Paradossa.²¹

L'azione dell'ozono sui globuli bianchi è estremamente importante per il nostro sistema immunitario. Da un lato, aumenta il numero di leucociti e potenzia la capacità fagocitaria dei granulociti, migliorando così la capacità del corpo di difendersi contro infezioni e agenti patogeni (viene promossa l'attivazione delle cellule T e la formazione di monociti) dall'altro stimola il rilascio di citochine, come l'interferone gamma e le interleuchine (IL 2, 6 e 8) coinvolti nei processi immunitari.²²

Se somministrato secondo le dosi corrette, l'ozono, mediante la produzione di citochine, consente la riattivazione endogena del sistema immunitario.

In questo contesto e in relazione all'azione immunomodulante dell'ozono è utile introdurre il concetto di ormesi.

1.4 CONCETTO DI ORMESI

Lo stress è una condizione inevitabile dell'esistenza umana e spesso contribuisce all'insorgenza di malattie. Tuttavia, c'è molta confusione sul significato, dal punto di vista biologico, dell'ormesi, che descrive come uno stress moderato possa, paradossalmente, migliorare la salute.

Per ormesi, dal greco *ormao*, si intende l'insieme di benefici per l'organismo derivanti dalla risposta a uno stimolo di bassa intensità. Questo fenomeno si verifica quando un lieve e breve stress fisico o psicologico stimola positivamente il sistema, in contrasto con stimoli forti e prolungati che causerebbero squilibri. L'ormesi è il processo biologico che permette una risposta favorevole a livello cellulare in seguito a una bassa esposizione a un agente stressante. Un esempio che viene fatto spesso è quello dell'esercizio fisico²³:

²¹ "La Medicina, l'Estetica, il Benessere" (R. Zunica, 2020)

²² Galiè M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4009.

²³ "Ozone in Medicine: A Few Points of Reflections" *Frontiers in Physiology*, Volume 13 - (Re L., 2022) <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.842229>

praticato nelle giuste quantità, promuove la longevità e migliora la funzione cellulare; un eccesso, invece, può risultare dannoso, provocando alti livelli di cortisolo, generando radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e, a lungo termine, riducendo la riserva di cellule staminali e favorendo l'utilizzo di vie anaerobiche per la produzione di energia, meno adatte al nostro sistema biochimico.²⁴

Secondo lo studioso Calabrese l'ormesi può essere vista come un meccanismo di risposta bifasica alla dose, caratterizzato da stimolazione a basse dosi e inibizione a dosi più elevate. L'ormesi rappresenta un fenomeno chimico paradossale in cui un agente tossico, come uno xenobiotico o un fattore fisico, che in base alla dose dovrebbe inibire le funzioni biologiche, a basse dosi si comporta in modo opposto. In tali circostanze, la curva dose-risposta di un meccanismo ormetico assume una forma a U.²⁵ Questo implica che un composto chimico nocivo possa avere effetti benefici o terapeutici entro un determinato intervallo di basse dosi.

L'ormesi può essere applicata in ambito farmacologico se la sostanza tossica viene somministrata entro un preciso intervallo di concentrazioni. In questo contesto, l'ozono medico, generalmente somministrato in una miscela calibrata di ossigeno e ozono attraverso sangue autologo agisce in modo completamente diverso dall'ozono gassoso comunemente impiegato per la sanificazione degli ambienti interni, che viene utilizzato in concentrazioni più elevate.

Mentre l'ozono chimico per la sanificazione agisce come un tossico, eliminando direttamente i microrganismi, l'ozono impiegato in medicina opera nell'intervallo ormetico, attivando una complessa rete di vie di segnalazione che stimolano una risposta adattativa allo stress cellulare.²⁶ Questa risposta coinvolge i mitocondri, cioè le “membrane del reticolo endoplasmatico associate ai mitocondri” o MAM, e regola l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, inducendo un segnale pro-infiammatorio, e la segnalazione mediata da ROS verso il sistema Nrf2-Keap1-ARE, inducendo un segnale antiossidante e pro-sopravvivenza.²⁷

²⁴ <https://www.doctorium.it/ossigeno-ozonoterapia/>

²⁵ Agathokleous E, Calabrese EJ. Ormesi: un principio biologico generale. *Chimica Res Tossicologica* (Italiano: 2022) 35:547–9. Fonte: 10.1021/acs.chemrestox.2c00032– Calabrese EJ. Ormesi: percorso e progressione verso la significatività. *Int J Mol Sci.* (2018) 19:2871. doi: 10.3390/ijms19102871)

²⁶ (Cenci A, Macchia I, La Sorsa V, Sbarigia C, Di Donna V, Pietraforte D, et al. Meccanismi d'azione dell'ozonoterapia nelle malattie virali emergenti: effetti immunomodulatori e vantaggi terapeutici con riferimento a SARS-CoV-2. *Microbiologia frontale* (2022) 13:1–20. doi: 10.3389/fmicb.2022.871645)

²⁷ Ibidem

L'ozono medicale agisce tramite un meccanismo ormetico, che prende di mira il complesso meccanismo cellulare della risposta allo stress ossidativo e utilizza elettrofili organici derivati dall'ozono, come il 4-idrossinonenale (4-HNE) o mediatori derivati dai PUFA come i LOP o persino gli ossisteroli derivati dal colesterolo.

Il ruolo dei mitocondri è talmente cruciale che gli studiosi hanno introdotto il concetto di “mitoormesi”.²⁸ La mitoormesi è un meccanismo in cui i ROS mitocondriali (mtROS) e gli elettrofili mitocondriali (mtRES) si comportano come molecole di segnalazione TLR che attivano i mitocondri per modulare la funzione immunitaria innata dei macrofagi in modo ormetico.

Nonostante l'ozono sia capace di colpire anche le cellule immunitarie innate pro-infiammatorie, le proprietà pleiotropiche dell'ozono non si limitano alla mera capacità antiossidante²⁹ ma si estendono alla capacità modulatrice di utilizzare le specie reattive dell'ossigeno (ROS) come molecole di segnalazione, piuttosto che come agenti tossici intracellulari. Questo è un punto molto importante da sottolineare.

La mito-ormesi descrive l'uso delle ROS come molecole di segnalazione, che può essere possibile solo quando vengono attivate all'interno del loro intervallo ormetico di concentrazioni e in risposta alla complessa interazione tra stimoli ipossici e normossici.³⁰ Tutte le strategie di successo dell'ozono medicale sono dovute alla capacità degli utilizzatori dell'ozono medicale di ottenere basse dosi di ROS mediante basse dosi calibrate di ozono stesso. L'ozono è una sostanza regolatrice sottile, ovviamente, se utilizzato in un protocollo medico standardizzato e rigoroso.³¹

Da un punto di vista terapeutico, l'ozono può essere utilizzato con successo indipendentemente dall'età e dal sesso poiché il principio ormetico è un fondamento del meccanismo di sopravvivenza cellulare.

²⁸ Ibidem

²⁹ (Galiè M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. Il ruolo di Nrf2 nella risposta cellulare antiossidante all'esposizione all'ozono medico. *Int J Mol Sci.* (2019) 20:4009. doi: 10.3390/ijms20164009) o antinfiammatoria (Simonetti V, Franzini M, Iaffaioli RV, Pandolfi S, Valdenassi L, Quagliariello V, et al. Effetto antinfiammatorio dell'ozono nelle cellule del melanoma umano e sua modulazione del microambiente tumorale. *Int J Adv Res. (Italiano)* 2018) 6:1196–203.)

³⁰ L, Pamerter ME. What to do with low O₂: Redox adaptations in vertebrates native to hypoxic environments. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol Jun.* (2022) 17:111259. doi: 10.1016/j.cbpa.2022.111259

³¹ Chirumbolo S, Simonetti V, Valdenassi L, Pandolfi S, Vaiano F, Franzini M, et al. Editoriale - Una valutazione pratica per prevenire gravi complicazioni nell'uso di una miscela gassosa di ossigeno-ozono iniettata mediante infiltrazione ago-mediata. *Eur RevMed Pharmacol Sci.*(2022) 26:2224–6

1.5 COME VIENE PRODOTTO L'OZONO?

L'ozono deve essere generato, impiegando ossigeno medicale con un generatore atossico, in cui tutti i materiali a contatto con l'ozono devono essere inerti a esso, immediatamente prima della somministrazione tramite un'apparecchiatura certificata in conformità con gli standard stabiliti; nell'unione Europea, ad esempio, deve soddisfare le direttive CE. Il funzionamento del generatore si basa sulla conversione di una parte dell'ossigeno in ingresso in ozono medicale, dosabile in concentrazioni variabili. La macchina deve essere dotata di un elettrodo capace di produrre una scarica elettrica adeguata e di un fotometro, strumento che permette di quantificare con precisione l'ozono prodotto. I generatori



Figura 4 Strumento Multiossigen Medical 99IR

medicali sono generalmente equipaggiati con tubi ad alto voltaggio (tubi Siemens) collegati in serie a un trasformatore ad alta tensione, controllato elettronicamente per garantire il voltaggio adeguato.

L'energia fornita consente la scissione della molecola di O_2 e la sua ricombinazione formando una miscela gassosa di O_2O_3 con un rapporto che varia in base al voltaggio

applicato e al flusso di O_2 in ingresso.

A causa della sua naturale tendenza a riconvertirsi in ossigeno biatomico e ossigeno singoletto, il 50% dell'ozono, dopo soli 55 minuti, ritorna allo stato di ossigeno. Va sottolineato che l'emivita dell'ozono diminuisce all'aumentare della temperatura (ad esempio a $+ 20^\circ$ è di 40 minuti): ciò evidenzia l'importanza di utilizzare l'ozono in ambienti a temperatura costante e controllata. È altresì importante, dal momento che l'ozono non può essere conservato e la generazione della miscela di ossigeno e ozono è estemporanea, che il prelievo e l'applicazione avvengano quasi simultaneamente.³² Per questo motivo non è possibile trovare fiale di ozono già pronte in commercio. A causa della sua natura gassosa e della sua instabilità, l'ozono medicale viene somministrato in concentrazioni variabili, che dipendono da fattori come temperatura, pressione e velocità di flusso del gas. La miscela di ozono e ossigeno ha una concentrazione di ozono compresa tra lo 0,5% e il 5%. Questo richiede l'impiego di apparecchiature estremamente

³² La Medicina, l'Estetica, il Benessere" (R. Zunica, 2020)

precise, dotate di strumenti di misurazione che monitorano costantemente la concentrazione. Gli ambienti in cui si svolgono le terapie devono essere attrezzati con dispositivi per neutralizzare l'ozono in eccesso, per evitare rischi alle vie respiratorie.³³

1.6 INDICAZIONI CLINICHE: PANORAMICA SULLE PATOLOGIE TRATTATE CON L'OZONOTERAPIA

I disturbi trattati maggiormente con l'ozonoterapia sono:

- Patologie muscolo-scheletriche (ernie, protrusioni discali, degenerazioni discali)
- Trattamento del dolore
- Fibromialgia e sindrome da fatica cronica
- Patologie intestinali (es. morbo di Crohn e Colite Ulcerosa)

- Infezioni e carie dentali;
- Sindrome da Long Covid
- Epatopatie
- Malattie dell'apparato cardiocircolatorio
- Infezioni virali (Herpes simplex, zoster...)
- Terapia complementare in associazione alla chemioterapia
- Prevenzione delle patologie neurodegenerative
- Trattamento delle ferite
- Antibioticoresistenza
- Infiammazione cronica di basso grado
- Azione antiage

³³ <https://www.terapiaozono.it/ozonoterapia-tecniche-e-informazioni/#:~:text=Contrariamente%20all'ozono%20presente%20nello,attraversato%20da%20una%20scarica%20elettrica>

1.7 MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La maggior parte dei potenziali usi clinici dell'ozonoterapia non si basa sugli effetti diretti dei trattamenti topici. In effetti, la maggior parte degli studi clinici sull'ozono utilizza trattamenti sistemici, principalmente attraverso somministrazione venosa indiretta o insufflazioni rettali. Con questi approcci, gli effetti dell'ozono si ottengono in maniera “indiretta”, richiamando un concetto espresso da Ippocrate oltre 2.000 anni fa: la “*vis medicatrix naturae*”, ovvero la capacità intrinseca del corpo di ripristinare la salute e combattere le malattie.³⁴

Esistono diverse vie di somministrazione dell'ossigeno-ozono terapia, ciascuna delle quali prevede una specifica concentrazione della miscela gassosa, secondo i protocolli autorizzati dalla Società Scientifica Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia (SIOOT).

Tra le tecniche di somministrazione dell'ozono distinguiamo:

1. Autoemoterapia (piccola e grande autoemo infusione)
2. Iniezioni: sottocutanea, intramuscolare, intrarticolare
3. Insufflazione (anale, vaginale, uterina e uretrale)
4. Via topica: ozonobag e olio ozonizzato
5. Idropinica

³⁴ Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi: 10.1111/iwj.14060. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36527235; PMCID: PMC10333036.

LA AUTOEMOTERAPIA-OSSIGENOZONO TERAPIA SISTEMICA

Quando si parla di autoemoterapia, si fa riferimento alla terapia sistemica che consiste nel prelevare una quantità di sangue dal paziente che viene arricchita con una miscela gassosa di ossigeno e ozono che successivamente viene reinfusa nel paziente stesso. È praticata oggi in molti paesi d'Europa, essendo stata proposta per la prima volta da Wolff nel 1974.³⁵

Possiamo distinguere due tipologie di autoemoterapia:

- grande autoemo infusione
- piccola autoemo infusione.

L'ossigenozono terapia sistemica offre importanti benefici per una serie di patologie che afferiscono ai diversi sistemi dell'organismo. Le proprietà ossigenanti e vasodilatatrici dell'ozono consentono di **migliorare la circolazione sanguigna**, incrementando l'apporto di ossigeno e nutrienti ai tessuti e riducendo il rischio di ipossia e necrosi. In alcune patologie come l'artrite reumatoide, la fibromialgia e la sclerosi multipla l'ozono può svolgere **azione antinfiammatoria**, riducendo l'infiammazione dei tessuti, alleviando dolore e gonfiore. L'ozono può avere anche un'**azione antimicrobica** efficace nel neutralizzare batteri, virus e funghi presenti nel sangue e nei tessuti, facilitando la guarigione delle infezioni e prevenendo la diffusione di patologie infettive. L'ozonoterapia utilizza le **proprietà antiossidanti** dell'ozono per contrastare i radicali liberi e proteggere le cellule dagli effetti nocivi dello stress ossidativo, riducendo il rischio di malattie croniche e rallentando il processo di invecchiamento cellulare. L'O₃ contribuisce alla **immunomodulazione del sistema immunitario**: favorisce la produzione di citochine e l'attivazione dei linfociti, potenziando la risposta immunitaria e la capacità di contrastare infezioni e malattie. Risulta essere molto utile anche nel **miglioramento delle patologie vascolari**: l'ozono, infatti, favorisce la vasodilatazione, ottimizza la circolazione sanguigna e il drenaggio linfatico, risultando utile nel trattamento di condizioni come arteriopatia periferica, neuropatia diabetica e trombosi venosa.

³⁵ "Ozone therapy" The International Journal of Artificial Organs / Vol. 27 / no. 3, pp. 168-175 (N. di Paolo, V. Bocci, E. Gaggiotti, 2004)

Grande autoemo infusione (GAEI)

La GAEI prevede diverse fasi la prima delle quali è il prelievo di sangue da una vena del braccio del paziente, normalmente si raccolgono da 100 a 200 cc di sangue³⁶ che vengono inseriti in una sacca certificata contenente una sostanza anticoagulante per prevenire la coagulazione, a tal proposito, durante la fase di raccolta del sangue, la sacca viene mantenuta in movimento (possono essere utilizzate anche delle bilance basculanti che continuano a miscelare il sangue).

Una volta completato il prelievo del sangue, si prepara la miscela di ossigeno e ozono che verrà iniettata. La macchina che produce l'ozono è programmata per generare esattamente la quantità di ozono indicata nella prescrizione medica, variabile a seconda della patologia e delle condizioni del paziente, con concentrazioni di ozono che di solito oscillano tra 10 mcg/ml e 60 mcg/ml.

L'ozono viene generato all'interno del dispositivo a partire da ossigeno puro, fornito da una bombola dedicata. L'ossigeno attraversa un circuito elettrificato, che permette la produzione della quantità esatta di ozono richiesta.³⁷

La miscela gassosa viene inserita, tramite dispositivo medico nella sacca, mescolandosi al sangue e diventando così una soluzione ematica iperossigenata (il sangue da scuro diventa rosso). Senza staccare l'ago del prelievo, la sacca di sangue ozonizzato viene sollevata, consentendo al sangue, per gravità, di rientrare nel torrente circolatorio. Al termine dell'infusione di sangue e ozono, per potenziarne l'effetto terapeutico, possono essere somministrati per via endovenosa altri farmaci accessori. La vitamina C ad alte dosi viene spesso associata all'ozonoterapia poiché stimola numerosi processi metabolici, svolge un'azione preventiva contro il cancro e agisce come potente antiossidante. Un altro farmaco comunemente utilizzato dopo l'infusione di ozono è il glutathione, il quale lavora in sinergia con l'ozono grazie alle sue rilevanti proprietà antiossidanti, detossificanti, di regolazione del sistema immunitario e del ciclo cellulare.

La singola seduta di ozonoterapia dura circa 30 minuti, il trattamento completo prevede un ciclo che può variare da un minimo di 8 fino ad un massimo di 20 sedute, normalmente

³⁶ <https://ossigenoozono.it/medicina/>

³⁷ "Auto-emotrasfusione con Ossigeno e Ozono (GAE): come funziona? (De Nardin M., 2023)

https://www.med4.care/auto-emotrasfusione-ozono-gae/?_gl=1*1drnknk*_up*MQ..*_ga*OTI0NDg5MzY0LjE3Mjc1OTk0MTA.*_ga_B5P7QX05ZV*MTcyNzU5OTQxMC4xLjAuMTcyNzU5OTQxMC4wLjAuMA..

con cadenza settimanale o bisettimanale. In genere, una volta terminato il ciclo, si possono eseguire dei trattamenti mensili per il mantenimento dei benefici. L'efficacia della GAEI dipende dalla corretta diagnosi della patologia, dalla dose di ozono somministrata e dalla frequenza delle sedute.

Piccola autoemo infusione (PAEI)

Il principio è lo stesso della gaei con la differenza che nella piccola autoemo infusione viene prelevata una quantità di sangue più modesta che, una volta ozonizzato, viene reiniettato nel paziente tramite un'iniezione intramuscolare anziché per via endovenosa. Si tratta di una tecnica che dura pochi minuti, senza provocare dolori o fastidi al paziente.³⁸

LE INIEZIONI

- **Sottocutanea:** consiste nell'iniettare la miscela di ossigeno e ozono sottocute. Viene utilizzata soprattutto nel trattamento delle patologie dermatologiche come, ad esempio, acne, lesioni cutanee o herpes zooster. È una procedura poco invasiva, che non richiede anestesia o sedazione e agisce direttamente sulla zona cutanea interessata.
- **Intramuscolare:** questa modalità prevede l'iniezione della miscela gassosa O₂-O₃ all'interno del muscolo. È utilizzata in modo particolare nelle patologie muscolo-scheletriche (tendinite, fibromialgia, mal di schiena). Favorisce rilassamento muscolare e riduzione del dolore andando ad agire direttamente sulla zona muscolo-scheletrica interessata. Come la sottocutanea non è una pratica invasiva ma a differenza di quest'ultima, agendo più in profondità, risulta essere più efficace.
- **Intrarticolare:** prevede l'iniezione della miscela a livello dell'articolazione interessata, ad esempio in caso di artrosi, artrite reumatoide o lesioni sportive. È molto efficace nel ridurre infiammazione e dolore.³⁹

Rispetto alla somministrazione endovenosa, che agisce su tutto il corpo e sul sistema immunitario, le iniezioni hanno un effetto localizzato e possono richiedere più sedute per avere dei risultati efficaci.

³⁸ Ibidem

³⁹ Ibidem

LE INSUFFLAZIONI

Le insufflazioni possono essere rettali, vaginali, uterine e uretrali. La procedura prevede l'introduzione della miscela gassosa di ossigeno e ozono in una cavità corporea o in un organo tramite una sonda o un catetere apposito. Durante l'insufflazione, la miscela viene somministrata in modo lento e controllato, assicurando un'erogazione precisa nella cavità o nell'organo target. L'insufflazioni rettali sono indicate in caso di patologie gastrointestinali come morbo di Crohn, colite ulcerosa, proctite e infiammazione intestinale e può essere una valida alternativa alla GAEI per coloro che soffrono di belonefobia dal momento che l'assorbimento avviene da parte della mucosa intestinale.

Le insufflazioni vaginali sono utilizzate per il trattamento di vaginite, candida e infiammazione pelvica, quelle uterine nel caso di patologie ginecologiche come dismenorrea, endometriosi o infertilità mentre sono controindicate in caso di fibromi uterini.

In caso di patologie quali uretriti o prostatiti è consigliato il trattamento con insufflazione uretrale che consiste nell'inserimento di una sonda o cannula in uretra attraverso cui viene introdotta la miscela gassosa.⁴⁰

Questa modalità di somministrazione può provocare dolore uretrale e sensazione di bruciore.⁴¹

VIA TOPICA

Consiste nell'applicare localmente sulla cute la miscela utilizzando oli, creme o unguenti oppure avvolgendo mani, braccia, piedi o gambe con un sacchetto isolante di materiale plastico in cui viene fatto affluire l'ozono.⁴²

⁴⁰ L'efficacia e la sicurezza dell'ozonoterapia tramite insufflazioni uretrali non sono state ancora dimostrate in modo definitivo attraverso studi clinici ben progettati e controllati.

⁴¹ "Auto-emotrasfusione con Ossigeno e Ozono (GAE): come funziona? (De Nardin M., 2023) https://www.med4.care/auto-emotrasfusione-ozono-gae/?_gl=1*_1drnknk*_up*MQ..*_ga*OTI0NDg5MzY0LjE3Mjc1OTk0MTA.*_ga_B5P7QX05ZV*MTcyNzU5OTQxMC4xLjAuMTcyNzU5OTQxMC4wLjAuMA_

⁴² <https://www.terapiaozono.it/ozonoterapia-tecniche-e-informazioni/#:~:text=Contrariamente%20all'ozono%20presente%20nello,attraversato%20da%20una%20scarica%20elettrica>

Questa modalità in genere viene utilizzata per il trattamento di lesioni ulcerative, infezioni cutanee e patologie infiammatorie della cute. Favorisce la riduzione, a livello locale, di infiammazione e dolore, è una tecnica non invasiva che può essere effettuata anche a casa del paziente ma ha un effetto limitato rispetto alle altre somministrazioni e un tempo di assorbimento maggiore.

VIA IDROPINICA

Prevede la somministrazione di acqua ozonizzata che viene assunta regolarmente dal paziente. La soluzione viene preparata con apposito dispositivo: all'acqua demineralizzata viene aggiunta una quantità di ozono che serve a renderla terapeutica. La quantità di soluzione da bere e la concentrazione di ozono variano in base alla patologia trattata e alla condizione del paziente.⁴³

1.8 CONTROINDICAZIONI

Le principali controindicazioni all'ozonoterapia, in particolare se impiegata per autoemio infusione, includono patologie tiroidee, gravidanza, malattie cardiovascolari severe, utilizzo di farmaci anticoagulanti, epilessia e deficit di Glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo).⁴⁴

⁴³ <https://www.terapiaozono.it/ozonoterapia-tecniche-e-informazioni/#:~:text=Contrariamente%20all'ozono%20presente%20nello,attraversato%20da%20una%20scarica%20elettrica>

⁴⁴ <https://ossigenoozono.it/medicina/>

INTRODUZIONE ALLO STUDIO

L'ossigeno-ozonoterapia, comunemente nota come ozonoterapia, è un trattamento terapeutico che utilizza miscele calibrate di ossigeno (O₂) e ozono medicale (O₃) per affrontare una varietà di disturbi e patologie.

La miscela di ossigeno e ozono impiegata nell'ozonoterapia esercita sul corpo un'azione antibiotica, antinfiammatoria e antidolorifica.⁴⁵

Grazie alle sue proprietà chimiche e fisiche, l'ozono è in grado di produrre nell'organismo umano una serie di effetti benefici, rivelandosi una soluzione terapeutica efficace per il trattamento di numerose affezioni e ampiamente utilizzata nella pratica clinica moderna. Nello specifico, l'ossigeno-ozonoterapia svolge un'azione antidolorifica e analgesica favorendo il rilascio di endorfine, antinfiammatoria con la riduzione delle concentrazioni di citochine pro-infiammatorie, un'azione antibatterica e antivirale e un effetto benefico per la circolazione sanguigna.⁴⁶

In relazione ai diversi ambiti di applicazione dell'ossigeno-ozono terapia, il presente studio prende in esame gli effetti benefici nel trattamento delle ferite e nello specifico, nel trattamento della ferita diabetica.

Il diabete di tipo 2 è la forma più comune di diabete, rappresentando circa il 90% dei casi e viene classificato come un difetto della secrezione insulinica. Si tratta, infatti, di una condizione in cui l'organismo non produce una quantità adeguata di insulina o non riesce a utilizzarla in modo efficace, portando a un aumento anomalo dei livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia).

La malattia tende a manifestarsi dopo i 30-40 anni e diversi fattori di rischio ne sono associati, tra cui la predisposizione familiare, la presenza di obesità, il fumo attivo, la mancanza di attività fisica e l'appartenenza a determinate etnie. Circa il 40% dei pazienti con diabete di tipo 2 ha parenti di primo grado affetti dalla stessa malattia, e nei gemelli monozigoti la concordanza raggiunge quasi il 100%, evidenziando una forte componente genetica nel suo sviluppo.⁴⁷

⁴⁵ La Medicina, l'Estetica, il Benessere" (R. Zunica, 2020)

⁴⁶ Chirumbolo S, Valdenassi L, Simonetti V, Bertossi D, Ricevuti G, Franzini M, Pandolfi S. Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2023 Jul; 96:107777. doi: 10.1016/j.intimp.2023.107777. Epub 2023 May 11. PMID: 34020394; PMCID: PMC8112288.

⁴⁷<https://www.epicentro.iss.it/diabete/#:~:text=Diabete%20tipo%202&text=La%20causa%20%C3%A8%20ancora%20ignota,riconosciuti%20associarsi%20alla%20sua%20insorgenza>

Una delle più comuni e gravi complicanze del diabete mellito è rappresentata dal piede diabetico.

Il diabete provoca il restringimento delle arterie, determinando una riduzione del flusso sanguigno agli arti inferiori.

L'International Working Group of Diabetic Foot aveva definito il piede diabetico “una condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione dei tessuti profondi associata ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia degli arti inferiori”. Tuttavia, nel 2003, lo stesso gruppo di esperti per estendere la definizione a una più ampia popolazione di soggetti diabetici che presentano un elevato rischio di sviluppare ulcere, ha invece suggerito un'altra definizione: “piede con alterazioni anatomiche funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica”.

In Italia, il piede diabetico rappresenta la principale causa di ricovero tra le persone affette da diabete.⁴⁸

Di seguito viene analizzato il caso di una paziente con ferita diabetica che è stata trattata, oltre che con approcci di medicina tradizionale, con trattamenti di ossigeno-ozono terapia.

Aspetti tecnici e gestione del trattamento da parte dell'infermiere

L'infermiere riveste un ruolo principale nelle varie fasi del trattamento a partire dall'esplorazione degli accessi venosi che dovranno essere tali da garantire una reinfusione ematica efficace. Solitamente viene utilizzato un accesso che possa sostenere un ago cannula con valvola almeno 18 G.

In seguito, l'infermiere provvede alla preparazione del kit per il quale esistono due alternative: una bilancia basculante con klamp di sicurezza per la gestione di volumi che include la sacca con kit inserito da collegare all'accesso; oppure un kit composto da un flacone sottovuoto da 250 ml contenente al suo interno citrato di sodio. Nel gommino di questo flacone sono presenti tre ingressi perforabili: uno per l'inserimento del deflussore principale da collegare all'accesso venoso, uno per la via dell'aria con filtro antibatterico e l'ultimo che consente la somministrazione di altri farmaci e/o vitamine.

Contestualmente all'esplorazione del patrimonio venoso, si procede con l'accensione dello strumento che prevede l'apertura della bombola di ossigeno medicale puro e della valvola che regola la pressione. Dopo aver atteso che lo strumento sia pronto (dopo circa

⁴⁸ <https://www.gavazzeni.it/malattie/piede-diabetico/>

6-7 minuti) si seleziona il programma con la concentrazione di O₃ desiderata. Se questa non dovesse essere presente nell'elenco dei programmi si procede a un settaggio manuale e premendo il pulsante start, la macchina, tramite il fotometro, provvede a regolare l'esatta concentrazione di O₃ in microgrammi.

Una volta accesa la macchina, preparato il kit, individuata la vena, l'infermiere procede con l'incannulamento della stessa. Solo dopo aver prelevato la quantità di sangue necessaria al trattamento⁴⁹, riempie la siringa con l'ozono secondo concentrazione e volume previsti da protocollo medico.

La preparazione continua con l'ozonizzazione del sangue inserendo, tramite apposito dispositivo medico, l'ozono all'interno del flacone che, dopo lieve basculamento, deve essere posto in alto, pronto per l'autoemo infusione.

Al termine dell'infusione, l'infermiere rimuove l'accesso venoso e si occupa dello smaltimento dei rifiuti sanitari seguendo le normative vigenti, garantendo così la corretta gestione dei materiali utilizzati e la sicurezza del paziente e dell'ambiente. La velocità di infusione segue le stesse linee guida di una infusione ematica.

Le potenziali criticità che l'infermiere può riscontrare in fase di trattamento sono:

- Difficoltà nel reperimento dell'accesso venoso
- Dislocazione dell'accesso (che può avvenire per diversi motivi, tra cui un posizionamento non ottimale, movimenti del paziente, problemi tecnici con i dispositivi di fissaggio) in questo caso è necessario riposizionare correttamente l'accesso, garantendo la sicurezza e l'efficacia della procedura e sostituire l'intero kit.
- Problematiche tecniche dovute a kit difettosi con inefficace sottovuoto per cui il sangue non viene raccolto nel flacone. Tale situazione può essere risolta agendo con velocità e sterilità sostituendo il flacone difettoso.

Tra le potenziali criticità segnalate, l'unica che si è effettivamente verificata nel Poliambulatorio di riferimento dello studio è stata quella relativa ai kit difettosi: tra il 2022 e il 2023 ci sono stati due lotti difettosi con flaconi privi parzialmente o totalmente del sottovuoto. In seguito a ripetute segnalazioni, nel 2024, non sono state riscontrate problematiche di questo genere.

⁴⁹ Il volume di sangue da prelevare si ottiene moltiplicando il peso del paziente per 1,7 salvo diversa indicazione medica.

OBIETTIVO

L'obiettivo generale di questo studio è descrivere le aree di applicazione e le modalità di somministrazione dell'ossigeno-ozonoterapia, l'obiettivo specifico è, oltre che diffondere la pratica terapeutica, documentare, attraverso l'analisi del caso in oggetto, l'efficacia dell'ozonoterapia nei pazienti con malattia diabetica.

Lo scopo è quello di dimostrare che può essere utilizzata come integrazione dei metodi standard di trattamento per ottenere una buona guarigione delle ferite.

Pertanto, attraverso questo studio si intende far conoscere l'utilizzo di questo approccio per accelerare il periodo di recupero durante il trattamento della DFU, grazie alla sua provata efficacia e al rapporto costi-benefici.

MATERIALI E METODI

Disegno di studio: case study (studio di un caso)

Per condurre il presente studio è stata adottata la metodologia del case report, che consente di raccogliere dati analizzati nel corso dell'intera durata dell'osservazione, supportati da materiale fotografico. Questo approccio rappresenta una forma strutturata di comunicazione scientifica e professionale, focalizzata su un singolo evento, che può riguardare un paziente o una specifica situazione clinica.

Setting

Per la realizzazione del case study, si rende necessario fare riferimento alle prestazioni erogate in un poliambulatorio presente nel territorio dell'AST di Ascoli Piceno, al quale la paziente si è rivolta per la cura della sua malattia. I trattamenti sono stati erogati da un infermiere che ha un ruolo primario nell'esecuzione della prassi terapeutica: dalla preparazione del farmaco, alla sua somministrazione e all'eventuale gestione di complicanze e/o fenomeni avversi sotto la supervisione del medico. Nello specifico l'infermiere presente nel Centro ha maturato un'esperienza pluridecennale nella sanità pubblica, occupandosi principalmente di prelievi ematici ai donatori di sangue e di aferesi produttiva e terapeutica tramite l'utilizzo di separatori cellulari. La formazione specifica

nell'ozonoterapia, sia teorica che pratica, è stata conseguita tramite la frequenza di ambulatori privati dedicati all'ozonoterapia.

Criteria di selezione del case report

La scelta di selezionare queste case report è motivata dall'impatto significativo che tale complicanza del diabete mellito esercita sulla popolazione mondiale. Considerato che i metodi di trattamento convenzionali hanno mostrato un successo limitato, attraverso la selezione e la discussione di questo studio si può offrire l'esplorazione di approcci innovativi ed efficaci come l'ossigeno-ozono terapia. Inoltre, rispetto ad altri casi di successo papabili (come ad es. un caso sull'herpes zooster) la selezione del presente caso, sembra essere più coerente con le competenze e il ruolo dell'infermiere.

Consenso e trattamento dati

Il consenso informato alla pubblicazione del caso e delle foto è stato acquisito verbalmente dalla paziente in questione, la cui conoscenza è avvenuta presso lo Stabilimento Ospedaliero "C.&G. Mazzoni" in occasione di un'altra esperienza di tirocinio. In seguito, la stessa signora ha fornito la liberatoria per raccontare il suo caso. La trattazione dello studio viene svolta in aderenza alla vigente normativa, attenendosi alle indicazioni fornite dalle norme di Buona Pratica Clinica (decreto Ministero della Sanità 14 Luglio 1997), nonché a quelle per la tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali (Regolamento Europeo UE n. 679/2016; D. Lgs. n. 196/2003, così come adeguato dal D. Lgs. n. 101/2018). I dati raccolti dalla presente indagine, saranno trattati nel rispetto della riservatezza dei dati personali.

Timing

Lo studio è stato condotto nel periodo compreso tra il mese di Maggio e Settembre 2024 e fa riferimento a trattamenti che sono stati erogati alla signora in un arco temporale di circa 26 settimane, da maggio a Ottobre 2023.

Limiti della ricerca

Sebbene molti casi studio in cui è stata utilizzata l'ozonoterapia per la gestione delle ulcere del piede diabetico abbiano mostrato risultati positivi, provando che può essere un trattamento promettente, l'uso estensivo di questo metodo è limitato a causa dei suoi

effetti collaterali che sono dose-dipendenti. Si tratta di un approccio controverso per cui sono necessarie ulteriori evidenze scientifiche a supporto della sua applicazione. Un altro limite potrebbe essere correlato alla numerosità del campione: un singolo caso. Tuttavia, l'efficacia della terapia e l'esito dello studio sono stati documentati e convalidati attraverso fotografie comparative, che mostrano chiaramente i risultati prima e dopo il trattamento.

Storia del caso selezionato

Il caso riguarda una paziente donna di 75 anni con una storia di circa 25 anni di diabete mellito di tipo 2. La paziente, di famiglia benestante e istruita, vive da sola ma con la presenza attiva della figlia. Intorno alla fine di aprile 2023 ha subito, in seguito a caduta, una lesione traumatica pretibiale destra (8x4 cm).

Successivamente alla caduta la paziente non si è recata in Pronto Soccorso in quanto la ferita non evidenziava segni clinici di infezione o trattamento ospedaliero ma, su indicazione del medico di base, ha assunto antibiotici ad ampio spettro e antinfiammatori. Dopo la comparsa della ferita ha eseguito ecodoppler arterioso AAI con esito negativo e le è stata consigliata moderata elastocompressione.

A fine aprile e maggio 2023, presso il centro antidiabetico dello Stabilimento Ospedaliero “C.&G. Mazzoni” è stata eseguita la detersione della ferita con cloro attivo (Amukine Med®) e sono state applicate medicazioni con gel idratante e assorbente, ideale per il trattamento delle ulcere necrotiche e fibrinose, per favorire il processo di detersione autolitica (Purilon gel®), con medicazioni idrocolloidali utilizzate per il trattamento delle lesioni da scarsamente a moderatamente essudanti, tra cui le ulcere degli arti inferiori (Coomfeel Plus®) e protezione con Medicazioni in schiuma per consentire un'efficace gestione dell'essudato (Allevyn AD®).



*Figura 5 Lesione al primo trattamento
27 maggio 2023*



Figura 6 15 giugno 2023

Le medicazioni sono state eseguite quattro volte alla settimana.

Poiché la ferita non accennava a guarire, nonostante l'ampio ciclo di medicazioni effettuate, la paziente ha deciso di iniziare i trattamenti a base di ossigeno-ozono terapia, il 27 maggio successivo, in una struttura dedicata.

Durante le prime tre sedute sono state somministrate GAEI con una concentrazione di O₃ pari a 30 mcg; le successive 3 sedute con una concentrazione di 40 mcg e le restanti 9 sedute alla concentrazione di 50 mcg. Il 3 e 6 giugno è stata eseguita terapia infiltrativa peri lesionale con O₃ alla concentrazione di 5 mcg vol. 10-15 ml che è passata alla concentrazione di 7 mcg nelle successive due sedute.

Il 14 giugno è stata realizzata la prima seduta con sacchetto ozonizzato (ozonobag®).



Figura 7 16 luglio 2023

Prima di applicare il sacchetto, la ferita è stata bagnata con H₂O bidistillata con concentrazione di ozono 50 mcg per 4 sedute, dopodiché la concentrazione di O₃ è stata portata a 20 mcg. La medicazione con ozonobag® è stata eseguita due volte a settimana. Il 5 luglio la paziente è stata sottoposta a visita presso un Centro di Riferimento fuori regione. Qui ha proseguito la cura con medicazione innovativa e interattiva non aderente con garza Urgostart®, composta da una trama

in poliestere impregnata di una matrice lipido colloidale ricca di fattori saccaridici (TLC-NOSF). La medicazione è stata effettuata previa detersione con Microdacyn60® Wound Care, soluzione superossidata e bioinduttiva per il trattamento della cute lesa e integra. Le medicazioni sono state effettuate inizialmente quattro volte a settimana e poi due.

A partire dal 07/07 la medicazione della ferita diabetica è stata eseguita secondo il nuovo protocollo dello specialista presente nell'Ospedale fuori Regione. Contestualmente sono proseguiti i trattamenti con

ozonobag impiegando un nuovo sacchetto ozonizzato con valvola monodirezionale più performante.



Figura 8 Trattamento con ozonobag

Dal 16 luglio al 25 ottobre sono state eseguite iniezioni peri lesionali con concentrazione di ozono pari a 5 mcg e medicazione della ferita con sacchetto (concentrazione di O₃ pari a 30 mcg) per un totale di 11 sedute.

Dopo circa 6 mesi dalla comparsa della ferita e come risultato di medicazioni convenzionali combinate a trattamenti di ozonoterapia, la ferita è completamente guarita.

Anamnesi infermieristica



*Figura 9 Fase di granulazione
02 settembre 2023*

Il caso studio riguarda una paziente donna di 75 anni affetta da diabete mellito tipo 2 (da 25 anni) con ferita diabetica (lesione traumatica pretibiale dx) dovuta a trauma da caduta senza infezione. Tra le patologie pregresse la paziente riferisce di essere stata operata per neoplasia mammaria con svuotamento dei linfonodi del cavo ascellare e quadrantectomia sx; cardiopatia ipertensiva, menopausa precoce (40 anni) con crisi ipertensive ripetute ed episodi di angina pectoris rientrati dopo assestamento della menopausa.

Come terapia domiciliare la paziente ha indicato:

- insulina Tresiba sera®,
- Xigduo® terapia orale mattino e sera e
- Metformina® tre volte al giorno,

- Coaprovel® 300 mg.

La signora non beve alcol e non fuma, segue dieta ipoglicemica e non riferisce allergie. Non svolge alcuna attività sportiva se non leggere camminate una volta al giorno. Vigile e orientata, non utilizza ausili per muoversi ed è autonoma nelle attività di via quotidiana. Riferisce di non riposare bene durante la notte, con poche ore di sonno e di fare riposi pomeridiani. Presenta retinopatia diabetica e udito nella norma.

La signora, vedova, vive da sola ma con la presenza attiva della figlia.

All'esame obiettivo la paziente presentava parametri vitali nella norma, la cute peri lesionale appariva macerata e rossa, i bordi della lesione edematosi e irregolari con segni di necrosi tissutale e odore pungente. In riferimento alla scala del dolore NRS la paziente riferiva dolore pari a 9. In base alla scala Wagner la lesione in oggetto può essere definita



Figura 11 Lesione in via di guarigione
23 settembre 2023

di grado 1.⁵⁰ La paziente, convivendo da molti anni con la patologia (ha una storia familiare di diabete: madre e sorella erano entrambe diabetiche), non mostra segni di preoccupazione e appare consapevole e edotta sulla malattia e sulle sue attività di gestione quotidiana in maniera autonoma. Tuttavia, presenta un BMI pari a 37,25 (è alta 1,58 cm e pesa 93 kg) mostrando un'obesità di secondo grado. Dal momento che il controllo del peso rappresenta un aspetto di primaria importanza per il paziente affetto da diabete, l'infermiere, in

accordo con il ruolo di educatore, può proporre alla paziente degli interventi e valutarne i risultati. L'obesità viene definita come "condizione in cui una persona accumula grasso anomalo o in eccesso, in relazione a valori standard per età e genere, che supera la soglia



Figura 10 Fase di epitelizzazione
13 settembre 2023

⁵⁰https://www.associazionemediciendocrinologi.it/materiali/congressi_nazionali/2013_Bari/relazioni/ANI_ED/piede/04a-Buonomo.pdf

*del sovrappeso*⁵¹, in riferimento a questa problematica l'infermiere propone una serie di interventi (NIC):

- Sostenere la paziente nella riduzione del peso corporeo e/o della massa adiposa, ad esempio, stimolando il desiderio dell'assistita a ridurre il peso o discutendo con la paziente e i familiari dei cibi e/o bevande che possono gravare sul peso.
- Consigliare counseling nutrizionale facendo riferimento a un professionista per apportare modifiche alla dieta
- Fornire informazioni adeguate sui bisogni nutrizionali e su come soddisfarli
- Incoraggiare una regolare attività fisica per mantenere lo stato di salute

La paziente riconoscerà il problema di peso entro un paio di giorni e parteciperà a un programma strutturato per la perdita di peso entro quattro giorni.

Si può affermare che la paziente ha raggiunto i suoi risultati (NOC) nel momento in cui è consapevole di:

- Adottare e mantenere modelli alimentari salutari e un peso corporeo ottimale
- Partecipa a un regolare programma di esercizio fisico
- Mette in atto azioni personali per mantenere o migliorare il proprio benessere

Un'altra importante problematica per la persona affetta da diabete riguarda il rischio di glicemia instabile che è definita come *“vulnerabilità a variazioni/livelli di zuccheri rispetto al range normale, che può compromettere la salute”*.⁵²

Gli interventi proposti dall'infermiere sono:

- Fornire, o rinforzare (dove già presenti) le conoscenze riguardo al diabete mellito, il suo trattamento e la gestione delle complicanze
- Incoraggiare la paziente ad assumere un comportamento di aderenza alla dieta salutare, ottimizzando un regime dietetico equilibrato
- Incoraggiare l'assunzione dei farmaci prescritti dal medico per l'iperglicemia
- Garantire che la paziente sia in grado di monitorare la glicemia e di riconoscere i segni e i sintomi dell'iperglicemia

⁵¹ “Diagnosi infermieristiche con NIC e NOC” Seconda edizione, casa Editrice Ambrosiana (Wilkinson J.M, Barcus L., 2017)

⁵² Ibidem

La paziente sarà in grado di raggiungere un peso corporeo ottimale entro due mesi e di monitorare la glicemia entro un paio di giorni.

I risultati evidenziano che la paziente:

- Possiede conoscenze idonee alla gestione del diabete
- Monitora la glicemia
- Si attiene al piano terapeutico prescritto
- Mostra un livello di glicemia stabile



Figura 12 04 ottobre 2023



*Figura 13 Lesione guarita
25 ottobre 2023*

RISULTATI

Tra i casi di successo della terapia con ozono, la scelta di approfondire questa tematica è stata condizionata dall'impatto che tale complicanza del diabete mellito ha sulla popolazione mondiale.

Come riportato nel sito del Ministero della Salute "il diabete mellito di tipo 2, detto anche diabete dell'adulto, rappresenta il 90% dei casi di diabete. È una malattia cronica non trasmissibile caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue ed è dovuta a un'alterazione della quantità o del meccanismo d'azione dell'insulina. È detto di tipo 2 per differenziarlo dal tipo 1 (detto anche diabete giovanile, 10% dei casi), in quanto si tratta di due patologie distinte, per cause, età di insorgenza, sintomatologia di esordio, terapia e possibilità di prevenzione.

Nel 2023 l'*International Diabetes Federation* (IDF) ha calcolato che oltre 530 milioni di persone nel mondo tra 20 e 79 anni sono diabetiche".⁵³ Il diabete è in aumento a livello mondiale e in Italia coinvolge più di 3,5 milioni di pazienti.⁵⁴

Si tratta di una patologia che può avere risvolti potenzialmente invalidanti per il paziente, il quale spesso si trova ad affrontare una situazione molto più complessa di quanto inizialmente previsto.

Una delle più importanti complicazioni del diabete è l'ulcera del piede diabetico (DFU) che può comportare amputazioni, oneri sociopsicologici e cambiamenti nello stile di vita per i pazienti e le loro famiglie.

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS/WHO) definisce il piede diabetico come "la condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione di tessuti profondi associate ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori".⁵⁵

Il piede diabetico è caratterizzato da un'eziologia multifattoriale. I principali fattori coinvolti nello sviluppo di questa condizione includono infezione, ischemia, neuropatia e un controllo metabolico inadeguato.

⁵³<https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=5511&area=nutrizione&menu=croniche#:~:text=Il%20diabete%20mellito%20di%20tipo,d'azione%20dell'insulina.>

⁵⁴ <https://www.humanitas.it/malattie/diabete-tipo-2/>

⁵⁵<https://www.nurse24.it/specializzazioni/medico-geriatrica-pediatria-psichiatria/piede-diabetico-ischemico-o-neuropatico.html>

I metodi di trattamento convenzionali hanno mostrato un successo limitato, rendendo necessaria l'esplorazione di approcci nuovi e innovativi come l'ossigeno-ozono terapia che risulta essere meno invasiva rispetto ad altri trattamenti alternativi (come la terapia delle larve o la terapia delle ferite a pressione negativa) e quindi meglio tollerata dai pazienti.⁵⁶

Data la complessità e la diffusione di questa condizione, il trattamento del piede diabetico richiede un approccio multidisciplinare che coinvolge diverse figure professionali, tra cui medici, infermieri, ortopedici, e podologi. Tutti questi professionisti collaborano per gestire le complicanze e fornire un trattamento efficace, mirato alla prevenzione e alla cura delle lesioni e delle infezioni legate alla patologia.

Lo studio di questo caso dimostra la gestione di successo di una ferita diabetica in una paziente anziana con diabete attraverso l'utilizzo dell'ozonoterapia e di medicazioni con Urgostart® garze e Microdacyn® soluzione. I risultati positivi evidenziano il potenziale dell'ozonoterapia che, utilizzata come trattamento aggiuntivo, si rivela promettente nel migliorare la guarigione delle ferite, rappresentando una valida opzione non chirurgica. Questo approccio potrebbe contribuire a ridurre significativamente il rischio di amputazioni.

Un approccio terapeutico adeguato è fondamentale per la gestione delle ulcere del piede diabetico. Le strategie preventive, come l'educazione del paziente e le valutazioni regolari del piede per individuare la malattia vascolare periferica (PVD) e la neuropatia, rappresentano elementi chiave nella gestione efficace delle DFU. L'educazione sanitaria, di cui si fa promotore attivo l'infermiere, rappresenta il principale strumento di prevenzione: promuovendo la sicurezza, la fiducia e l'autonomia del paziente, gli consente di gestire al meglio la propria condizione e prevenire complicazioni attraverso l'adozione di comportamenti corretti e consapevoli, migliorandone la qualità della vita.⁵⁷ Dal momento che le ferite diabetiche derivano da meccanismi patologici multipli e complessi, i metodi di trattamento convenzionali risultano spesso poco efficaci. Pertanto,

⁵⁶ Ozonoterapia come metodo alternativo per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacia dell'ozonoterapia completa nella guarigione delle ulcere del piede diabetico. *Sindrome del metab del diabete*. Busui PR, Boulton AJM, Feldman EL. *Neuropatia diabetica: una dichiarazione di posizione dell'American Diabetes Association*. *Diabetes Care*. 2017; 40:136–54. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.

⁵⁷ <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salute/piede-diabetico>

la gestione di queste ulcere richiede un approccio terapeutico nuovo e innovativo, capace di affrontare la complessità della condizione e migliorare i risultati clinici.

Dallo studio di questo caso si evince che l'ozonoterapia ha migliorato la guarigione della ferita diabetica accelerando il rilascio di fattori di crescita.

Elementi cruciali per garantire l'efficacia terapeutica sono: la corretta concentrazione dell'ozono, la somministrazione nel sito adeguato e il tipo di trattamento scelto. In questo modo è possibile ottimizzare i benefici per il paziente e minimizzare eventuali rischi. A tal proposito è opportuno segnalare che il principale effetto collaterale dell'ozono, qualora venisse inspirato, riguarda danni alle vie respiratorie. Per questo motivo è importante che tutto il processo, dalla preparazione della miscela alla somministrazione del trattamento, sia gestito da un professionista formato ad hoc, che può essere il medico specializzato in ozonoterapia oppure l'infermiere che collabora e opera sotto la supervisione del medico. Per quanto riguarda il caso oggetto di studio, non sono stati segnalati effetti collaterali durante, immediatamente dopo, oppure 6 mesi dopo l'ozonoterapia. Tuttavia, tra le complicanze, rare, si possono citare due tipologie di reazione avversa:

- il dolore viscerale profondo, durante la reinfusione, attribuibile a volume o concentrazione non adeguati,
- e reazioni di tipo orticarioide non meglio identificate.

In queste situazioni il trattamento viene sospeso immediatamente e si effettua la somministrazione di farmaci antispastici nel primo caso e steroidei o antistaminici nel secondo.

A fronte dei molteplici benefici terapeutici, su una casistica di circa 400 trattamenti di ozonoterapia sistemica nell'arco di circa tre anni, sono stati segnalati solo 3 casi di lieve reazione avversa.⁵⁸

Alla base della formazione nell'ambito dell'ozonoterapia sistemica devono essere presenti le competenze dell'infermiere in relazione ai concetti di sterilità e procedura sterile, prelievo endovenoso, terapia parenterale ed esecuzione di infusione di sangue ed eventuale gestione di fenomeni avversi.

Per quanto riguarda la formazione dedicata sono disponibili corsi di alta formazione specialistica in ossigeno-ozono terapia presso centri privati o master di secondo livello

⁵⁸ Dati reali provenienti dal poliambulatorio di riferimento dello studio nell'arco di tempo dal 2022 al 2024.

presso Università pubbliche o private⁵⁹ che prevedono il rilascio di crediti ECM (da 20 a 60 CFU in base della durata del corso).

Questi corsi hanno l'obiettivo, facendo riferimento a ricerche con riscontro scientifico a livello internazionale (comprovate da letteratura) di offrire formazione specialistica e aggiornamento a professionisti della salute che vogliano utilizzare a scopo terapeutico l'ossigeno-ozono rispondendo ad esigenze sempre più specifiche dei cittadini. Vengono fornite indicazioni precise sulle patologie trattabili con questa terapia, sulle metodologie adottate per eseguire il trattamento, e sulle procedure tecnico-pratico-strutturali basate sulle linee guida scientifiche riconosciute. Vengono inoltre delineati gli aspetti legali e medico-legali correlati, garantendo che la pratica terapeutica sia conforme alle normative vigenti e che venga svolta in sicurezza e nel rispetto delle regolamentazioni professionali.

⁵⁹<https://www.masterozonoterapia.it/iscrizione/>
[https://nuovafio.it/aspetti-biologici-clinici-ossigeno-ozono-terapia/ MASTER_Ozonoterapia.pdf](https://nuovafio.it/aspetti-biologici-clinici-ossigeno-ozono-terapia/MASTER_Ozonoterapia.pdf)
(unicusano.it)

DISCUSSIONE

Nel presente studio sono state analizzate le maggiori evidenze disponibili sul tema reperite principalmente dai database Pubmed® e Google Scholar®. I dati esaminati provengono da una selezione di studi su casi clinici realizzati presso l'Università di Medicina e infermieristica e Facoltà di Scienze della Salute di Spagna (Università di Castiglia-LaMancia, Toledo) la Facoltà di infermieristica e ostetricia, Università di scienze mediche di Isfahan, Iran, il Dipartimento di Infermieristica medico-chirurgica, Facoltà di Infermieristica e Ostetricia, Facoltà di Infermieristica e Ostetricia, Università di Scienze Mediche di Urmia, Campus Azerbaigian occidentale e l'Ospedale centrale di Xuzhou, Facoltà clinica di Xuzhou dell'Università medica di Xuzhou, Cina. Questi studi hanno dimostrato che l'ozonoterapia influisce positivamente sul decorso e sul processo della ferita nei pazienti con diabete.

Diversi autori, tra cui Morteza Izadi e Lima Bomfim, hanno documentato come l'ozono, determinando una diminuzione della proteina C-reattiva e della velocità di eritrosedimentazione, possa essere un'efficace terapia adiuvante, favorendo la prevenzione delle complicanze della malattia, come le amputazioni⁶⁰, allo stesso modo lo studioso Aytacoglu ha documentato un case report in cui una donna di 67 anni con DFU ha potuto prevenire, grazie all'utilizzo del trattamento con ozono, l'amputazione del piede.⁶¹

Uno studio clinico randomizzato in singolo cieco condotto dal professore Izadi Mohammad nel 2018, ha mostrato che tutti i pazienti (N=100) hanno riscontrato la chiusura della ferita dopo la terapia con ozono mentre il 25% del gruppo di controllo (N=100) non è guarito completamente nella stessa durata del trattamento.⁶²

In linea con le scoperte di Izadi è anche il caso condotto dallo studioso Wainstein il quale ha osservato che alla settimana 24, specificamente nella coorte per protocollo (PP), la

60 Astasio-Picado Á, Babiano AA, López-Sánchez M, Lozano RR, Cobos-Moreno P, Gómez-Martín B. Use of Ozone Therapy in Diabetic Foot Ulcers. *J Pers Med.* 2023 Sep 27;13(10):1439. doi: 10.3390/jpm13101439. PMID: 37888050; PMCID: PMC10608575.

61 Aytacoglu S, Aytacoglu BN. Terapia con ozono in un paziente con ulcere del piede diabetico e decisione di amputazione. *Case Rep Clin Med.* 2019;8(02):35. <https://doi.org/10.4236/crcm.2019.82005>.

62 Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, et al. Efficacia della terapia completa all'ozono nella guarigione delle ulcere del piede diabetico. *Sindrome metabolica del diabete.* 2019;13(1):822-825

percentuale di ferite completamente chiuse era notevolmente più alta nel gruppo sottoposto a terapia con ozono rispetto al gruppo di controllo (81% vs 44%).⁶³

Le possibili ragioni di questo effetto includono le proprietà ossidative dell'azione dell'ozono che possono distruggere la membrana cellulare batterica ossidando fosfolipidi e lipoproteine, uccidendo efficacemente i batteri in un breve lasso di tempo. Inoltre, l'ozono attiva indirettamente il sistema immunitario non specifico, portando a processi come l'attivazione della fagocitosi e la produzione di interferone.⁶⁴ Questa attivazione immunitaria favorisce l'eliminazione di una vasta gamma di batteri, contribuendo a ridurre la durata del trattamento antibiotico e accelerando il processo di guarigione delle ulcere del piede diabetico.

Negli ultimi anni, l'ozonoterapia è stata riconosciuta come una potenziale opzione terapeutica sostenuta sempre di più da evidenze scientifiche (come dimostrato in occasione dell'ultimo Congresso Internazionale di ossigeno ozono terapia). I meccanismi attraverso cui l'ozono favorisce la guarigione delle ferite includono effetti antibatterici, stimolazione del rilascio di fattori di crescita e miglioramento dell'ossigenazione dei tessuti.

In uno studio osservazionale prospettico condotto da Suchin Dhamnaskar e altri ricercatori è stato dimostrato che l'uso dell'ozono, utilizzato sia localmente che sistemicamente, ha accelerato la formazione del tessuto di granulazione: dopo 21 giorni di somministrazione del trattamento, la guarigione delle ferite è stata del 27% più rapida nel gruppo trattato con ozono e i segni di infiammazione sono scomparsi.⁶⁵ Un gruppo di ricercatori cinesi ha condotto uno studio in cui è stato possibile osservare cambiamenti nei fattori di crescita, confrontando il gruppo dell'ozono con il gruppo di controllo. All'inizio del trattamento non si sono osservate differenze significative nel fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), pari al 19,95% nel gruppo ozono e al

63 Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacia della terapia con ozonoossigeno per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. *Tecnologia del diabete Ther* (2011) 13 (12):1255–60. Fonte: 10.1089/dia.2011.0018

64 Zeng J, Lu J. Meccanismi d'azione coinvolti nell'ozonoterapia nelle malattie della pelle. *Int attuale. Tirocinante in medicina Rom J* (Italiano: 2018) 56(1):3–8. Fonte: 10.1515/rjim-2017-0039 *Immunofarmaco* (Italiano: 2018) 56:235–41. Fonte: 10.1016/j.intimp.2018.01.040

65 Dhamnaskar, S.; Gobbur, N.; Koranne, M.; Vasa, D. Studio osservazionale comparativo prospettico sulla sicurezza e l'efficacia della gasterapia topica con ozono nella guarigione delle ulcere del piede diabetico rispetto al solo trattamento convenzionale delle ferite. *Surg. J.* 2023, 1999 .7, e226– e236. Disponibile on-line: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8440051/>

17,93% nel gruppo controllo. Dopo la somministrazione del trattamento con ozono, i risultati sono aumentati al 34,86% nel gruppo ozono e al 26,44% nel gruppo di controllo.⁶⁶ Un altro meccanismo dell'ozonoterapia osservato in questi pazienti è il suo effetto positivo sul metabolismo del glucosio. La chiave essenziale per il successo nel trattamento delle DFU è il controllo del livello di glucosio nel sangue nel range ottimale per prevenire alterazioni della microcircolazione: attraverso il gas ozono, più glucosio entra negli eritrociti, più ossigeno viene rilasciato dall'emoglobina nei tessuti, prevenendo l'ipossia tissutale.⁶⁷

Un altro aspetto molto importante che emerge da diversi studi (Suchin Dhamnaska, Lima Bomfim e Myroslav V. Rosul) riguarda la degenza ospedaliera: riducendo i tempi di ospedalizzazione, i costi complessivi vengono indirettamente ridotti. Questo aspetto risulta essere di notevole importanza non soltanto per l'impatto socio-psicologico del paziente che si trova a gestire una patologia complessa ma anche e soprattutto per il sistema sanitario nazionale che potrebbe in questo modo ammortizzare i costi.⁶⁸

Nonostante migliaia di medici in tutto il mondo abbiano utilizzato l'ozono in varie applicazioni con risultati positivi e spesso sorprendenti solo di recente la letteratura medica ha iniziato a mostrare un serio interesse per l'argomento come testimoniato dal VI Congresso Internazionale di Ossigeno Ozono Terapia, tenuto dalla Società Scientifica Italiana di Ossigeno Ozono Terapia (SIOOT) presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, dal 16 al 18 maggio 2024.

Il Congresso è stato l'evento più rilevante per la comunità medica interessata a questa disciplina, che in Italia coinvolge circa 4.000 professionisti e oltre 20.000 a livello internazionale. Si tratta di specialisti in varie discipline, che hanno ottenuto un master in ozonoterapia e partecipano regolarmente ai corsi di aggiornamento annuali sulla metodica, organizzati dalla SIOOT.⁶⁹

“Siamo molto entusiasti della straordinaria partecipazione dei colleghi italiani internazionali giunti a Roma per confrontarsi sulle applicazioni dell'ossigeno

66 Zhang, J.; Meiping, P.; Xie, C.; Luo, X.; Zhang, Q.; Xue, Y. L'aumento dei fattori di crescita gioca un ruolo nella guarigione delle ferite promossa dall'ossigeno non invasivo e dall'ozono terapia nei pazienti diabetici con ulcere ai piedi. *Ossido. Med. Cella. Longev.* **2014**, 1999 .2014, 273475.

67 Kulikov AG, Turova EA, Shcherbina TM, Kisileva OM. Efficacia di diversi metodi di ozonoterapia nelle complicazioni vascolari del diabete mellito. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2002;5:17

68 Astasio-Picado Á, Babiano AA, López-Sánchez M, Lozano RR, Cobos-Moreno P, Gómez-Martín B. Use of Ozone Therapy in Diabetic Foot Ulcers. *J Pers Med.* 2023 Sep 27;13(10):1439. doi: 10.3390/jpm13101439. PMID: 37888050; PMCID: PMC10608575.

69 Dal Quotidiano sanità (16/05/24): Rassegna Stampa VI Congresso Internazionale Ossigeno ozono terapia, 16-18 maggio 2024- Università Cattolica, Roma

ozonoterapia nella pratica clinica quotidiana. L'ambizione della SIOOT è di aggregare gli ozono terapeuti di tutto il mondo per far progredire la nostra disciplina e promuovere la più ampia diffusione possibile dei protocolli scientifici SIOOT, a garanzia dell'efficacia della cura e della sicurezza dei pazienti” (Franzini e Valdenassi).⁷⁰

Il principale utilizzo terapeutico dell'ozono, già descritto da Wolff, è oggi conosciuto come autoemoterapia. L'ozono agisce come un farmaco con una precisa finestra terapeutica: non è tossico se somministrato all'interno dell'intervallo terapeutico corretto, ma può risultare inefficace se la dose è troppo bassa, poiché viene completamente neutralizzato dagli antiossidanti.

In precise condizioni quali la crescita tumorale, le infezioni virali croniche, l'aterosclerosi, l'invecchiamento e le malattie neurodegenerative si crea uno squilibrio tra produzione e neutralizzazione dei ROS: mentre questi continuano ad aumentare il sistema antiossidante si indebolisce. La produzione eccessiva di ROS e/o il deficit antiossidante può diventare cronico e irreversibile in certi momenti, portando persino alla morte. La somministrazione di antiossidanti esogeni può rallentare il processo ossidativo, ma solo in parte. Se il danno non è troppo avanzato, un trattamento prolungato con ozonoterapia a dosi terapeutiche e progressivamente crescenti può contribuire a ristabilire l'equilibrio tra i ROS prodotti e quelle neutralizzati. Questo approccio stimola il potenziamento del sistema antiossidante intracellulare, permettendo all'organismo di adattarsi meglio allo stress ossidativo cronico. È noto che le cellule possono rispondere allo stress ossidativo in due modi: se lo stress è eccessivo e prolungato, la cellula subisce danni irreversibili e muore; se invece lo stress è moderato e temporaneo, la cellula ha la possibilità di adattarsi, diventando più resistente. In questo processo, vengono attivati geni silenti o raramente espressi, che portano alla sintesi di proteine di risposta allo stress, come la proteina da shock termico (HSP), la proteina regolata dal glucosio (GRP) e la proteina da shock ossidativo (OSP). L'ozonoterapia stimola la produzione di queste proteine, contribuendo alla protezione cellulare e all'adattamento agli stress ossidativi.⁷¹

L'evento del Sesto Congresso Internazionale di Ossigeno Ozono Terapia tenuto dalla SIOOT ha offerto l'opportunità di fare luce su questo tema. Il Congresso ha presentato circa 61 relazioni provenienti da tutto il mondo, con l'obiettivo di approfondire il ruolo dell'ossigeno-ozonoterapia nelle scienze mediche. Un'attenzione particolare è stata rivolta

70 Dal corriere nazionale (03/06/24): Rassegna Stampa VI Congresso Internazionale Ossigeno ozono terapia, 16-18 maggio 2024- Università Cattolica, Roma

71 Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. Int J Artif Organs. 2004 Mar;27(3):168-75. doi: 10.1177/039139880402700303. PMID: 15112882.

all'impiego dell'ozono nel contrastare la resistenza agli antibiotici, un tema di crescente importanza. Un punto cruciale del dibattito sull'ozonoterapia riguarda le dosi di ozono che devono essere utilizzate per trattare le varie patologie.

L'opinione comunemente condivisa dagli studiosi è che basse dosi di ozono, tipicamente comprese tra 20 e 80 µg/ml (con una mediana di 30-45 µg/ml) dovrebbero essere sempre considerate per un trattamento aggiuntivo efficace: a queste concentrazioni, l'ozonoterapia tende a presentare effetti avversi nulli o trascurabili, contribuendo al successo terapeutico. Al contrario, l'uso dell'ozonoterapia ad alte dosi desta particolare preoccupazione, soprattutto quando viene applicata con metodi controversi e/o utilizzando un intervallo di dose di ozono che è considerato tossico per i pazienti. Quando si parla di medicina delle basse dosi, indirettamente si fa riferimento anche alla medicina dei sistemi⁷² che interpreta l'organismo come un sistema complesso, costituito da organi interconnessi, ovvero da sottosistemi capaci di adattarsi alle perturbazioni causate da stressors di diversa natura, come virus, emozioni o alimentazione poco salutare. È in perfetta sinergia con qualsiasi altra strategia terapeutica e offre un vasto campo di applicazione, supportato da una solida base di ricerca in continuo sviluppo. Questa visione va oltre la mera descrizione di un problema o la semplice valutazione dei fattori rischio, ma prevede un serio progetto di prevenzione con una partecipazione attiva e consapevole del paziente. Le patologie che forse hanno un impatto maggiore sui sistemi dell'organismo umano sono quelle allergiche, autoimmuni, l'anti-aging, la modulazione del dolore e dell'infiammazione. Le malattie cronico degenerative, infatti, sono le principali aree di interesse di questo approccio.⁷³

Una “linea rossa” avallata da questo Congresso è stata la consapevolezza che l'ozono, utilizzato nella terapia aggiuntiva insieme ai farmaci, non deve essere considerato un “farmaco” tout court. Ciò è dovuto alla sua natura pleiotropica e ormetica, che consente all'ozono di agire con successo in un'ampia gamma di patologie infiammatorie croniche, dalle sindromi complesse su base autoimmune (post-COVID, fibromialgia, sclerosi multipla, sindrome di Sjögren ecc...) alla riparazione delle ferite (ferite ulcerose nei piedi diabetici, ad esempio), prevenire l'amputazione degli arti, affrontare l'enorme

72 Si tratta di quella medicina che vede il paziente in maniera olistica e come unità di mente, corpo e spirito. Nel 1992, il medico B.J. Zeng usò per la prima volta il termine medicina e farmacologia dei sistemi. Da allora, e soprattutto negli ultimi due decenni, la Medicina dei sistemi è diventata un'area di interesse sempre maggiore. Si tratta di un approccio medico che considera il “corpo” come parte derivata da un insieme integrato che include interazioni biochimiche, fisiologiche e ambientali.

73 <https://wisesociety.it/incontri/marco-del-prete-intervista-sulla-medicina-dei-sistemi/#:~:text=Da>

preoccupazione della resistenza agli antibiotici e sfidare con successo il complesso impatto dei disturbi muscoloscheletrici, per migliorare finalmente la vita quotidiana del paziente. Il segno distintivo della maggior parte delle malattie indotte dal sistema immunitario potrebbe essere la perdita di complessità caotica e la compromissione dell'interazione fondamentale tra stress ossidativo e risposta immunitaria, che influenzano i mitocondri e la loro relazione con l'autofagia. Numerosi disturbi della salute umana possono essere esempi di caos dinamico a bassa dimensione (probabilmente una riduzione della complessità) e che lo stato di salute dovrebbe essere considerato un fenomeno dinamico di natura “adattiva” del caos.

"I disturbi adattativi con sintomi caotici non dovrebbero essere trattati in modo aggressivo; se i disturbi adattativi vengono trattati eccessivamente, l'intero organismo può essere gettato in uno stato più regolare, che alla fine porterà a una malattia cronica o persino alla morte".⁷⁴ L'ozono può agire in questo punto di biforcazione, favorendo, in associazione ai farmaci, il recupero della salute.

L'ipotesi speculativa avanzata al Congresso è che un tipico farmaco “recettore-mirato” dovrebbe consentire al sistema biologico attivo di passare da uno stato di “bassa complessità” (lo stato più regolare) a uno “stato di caos debole”, costringendo l'organismo a raggiungere lo stato caotico complesso solitamente associato all'omeostasi sana, da solo. Dal momento che è privo di un recettore adatto e con un targeting pleiotropico, l'ozono può agire solo su sistemi caotici e non lineari: inducendo risposte caotiche può aiutare l'organismo a raggiungere la sua complessa dinamica caotica. L'ozonoterapia potrebbe dunque aiutare i farmaci a completare la loro azione curativa diventando un “binomio vincente per curare oltre 100 malattie”.⁷⁵ come titolano alcuni giornali della rassegna stampa del Congresso.

Un ambito molto promettente di applicazione dell'ossigeno-ozono terapia, che è stato ampiamente dibattuto nel corso del Congresso, riguarda il trattamento delle infezioni sostenute da batteri resistenti, questo rappresenta un grave problema di salute pubblica, particolarmente rilevante in Italia, dove la resistenza antimicrobica (AMR) è tra le più elevate in Europa, causando circa 11.000 morti all'anno. Come spiega Walter Ricciardi,

74 A. Golbin, A. Umantsev, Caos adattivo: un disturbo lieve può aiutare a contenere una malattia grave, *Med. Hypotheses* 66 (1) (2006) 182–187. [7] S. Chirumbolo, G. Björklund, ipotesi PERM: il meccanismo fondamentale

75 Dal *corriere nazionale* (03/06/24): Rassegna Stampa VI Congresso Internazionale Ossigeno ozono terapia, 16-18 maggio 2024- Università Cattolica, Roma

Professore Ordinario di Igiene e Medicina Preventiva all'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, *“il problema è che in Italia non c'è questa consapevolezza nella popolazione. Gli sicuramente hanno paura delle malattie tradizionali, ma non si rendono conto che entrare in un ospedale oggi è la cosa più rischiosa per un cittadino italiano, in particolar modo se bisogna fare delle procedure invasive a rischio di infezione. E quando si contrae un'infezione contro cui non ci sono antibiotici, molto spesso si muore”*.⁷⁶

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'adozione di un approccio One Health è fondamentale per affrontare la resistenza antimicrobica. In un documento di policy pubblicato a maggio 2024, la WHO ha identificato 12 strategie chiave che incoraggiano la collaborazione tra professionisti della salute umana, animale e ambientale. Questo approccio è volto a prevenire la diffusione di batteri resistenti agli antibiotici e a promuovere un uso responsabile degli antibiotici. Mentre l'Organizzazione Mondiale della Sanità sottolinea l'importanza di un approccio “olistico” alla resistenza antimicrobica, che consideri la salute del pianeta come strumento per preservare quella umana, in Italia alcuni scienziati stanno conducendo una sperimentazione su pazienti umani per validare l'uso dell'ossigeno-ozonoterapia come trattamento contro la resistenza antimicrobica.⁷⁷

“La SIOOT ha intrapreso un percorso virtuoso e molto rigoroso dal punto di vista scientifico, avviando un protocollo di sperimentazione controllata a partire da dati molto interessanti sull'utilizzo nell'ozono terapia per il trattamento delle infezioni, e in particolare quelle correlate all'antibiotico resistenza, volta a offrire ai professionisti sanitari e ai pazienti uno spettro di tecnologie più ampio rispetto a quello attuale. L'obiettivo è quello di poter disporre di terapie più efficaci, non invasive prive di effetti collaterali, che garantiscano, insieme ad altri presidi terapeutici, migliori risultati assistenziali, contribuendo a contrastare una delle principali minacce per la salute globale”.

Il Congresso tenuto da SIOOT ha innescato nuove proposte, commenti, discussioni e protocolli per impostare questa pratica alla sua migliore fattibilità e migliorare il suo impatto sulla comunità scientifica ed esperta. Ad oggi, è di fondamentale importanza creare un incontro di consenso per adottare i migliori protocolli standardizzati di materiali

⁷⁶ Da Medical Observatory on harm reduction (17/05/24): Rassegna Stampa VI Congresso Internazionale Ossigeno ozono terapia, 16-18 maggio 2024- Università Cattolica, Roma

⁷⁷ Ibidem

e metodi e renderli completamente disponibili per studi di ricerca in corso. Ciò dovrebbe aumentare la massa di dati da stimare con meta -analisi e indagini sistematiche e raggiungere un rigoroso pannello di protocolli metodologici di terapia con ozono. Il Prof. Foad Aodi, esperto in Salute Globale ha affermato: *“la SIOOT, al pari di Amsi, Umem e Uniti per Unire, porta avanti l'ambizioso progetto delle collaborazioni inter professionali per migliorare la qualità della tutela della salute, laddove la formazione, l'aggiornamento e la cultura legata alla buona sanità sono l'unica strada da percorrere. Le istituzioni devono sostenere a 360 ° la formazione professionale, dobbiamo essere capaci di incentivare le professioni sanitarie costruendo percorsi sempre più specializzati, finalizzati a coprire le carenze a creare i medici e infermieri sempre più all'avanguardia, pronti ad affrontare con le loro competenze le nuove sfide della salute, con le tante patologie che sono destinate ad affliggerci, visto il costante invecchiamento della nostra popolazione”*.⁷⁸

78 Da Agenpress (20/05/24): Rassegna Stampa VI Congresso Internazionale Ossigeno ozono terapia, 16-18 maggio 2024- Università Cattolica, Roma

CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio esamina gli effetti a breve termine e la prognosi a lungo termine dell'ozonoterapia nelle DFU, le prove sopra riportate dell'effetto positivo dell'ozonoterapia potrebbero indicare un nuovo orizzonte per il trattamento dei pazienti con DFU. L'ozonoterapia, riducendo l'infiammazione e migliorando l'espressione dei fattori di crescita, promuove la remissione delle ferite e riduce i tempi di guarigione. A causa dei complessi processi patofisiologici coinvolti, la DFU è difficile da trattare efficacemente con le sole terapie tradizionali, pertanto, l'ozonoterapia, grazie alla sua efficacia e al rapporto costi-benefici, dovrebbe essere implementata e affiancata alla pratica convenzionale per accelerare il periodo di recupero durante il trattamento della DFU. Il suo utilizzo, rispetto ad altri trattamenti, accelera la guarigione delle ferite, con conseguente riduzione dei costi e della degenza ospedaliera, motivo per cui sarebbe auspicabile che venisse introdotta nel SSN, come ha fatto notare il prof. Franzini in un'intervista in occasione del VI Congresso SIOOT il quale ha parlato di un'“*accoglienza promettente e vogliosa di portare l'ossigeno-ozono terapia alla possibilità di accesso per tutti i cittadini. Quindi entrare nei LEA ed essere distribuita, magari per alcune patologie inizialmente, per cominciare a essere utilizzata da tutti i cittadini senza un esborso*”.⁷⁹

Il dibattito sulla reale efficacia dell'ozonoterapia è ancora oggi molto attivo e nonostante vi siano pareri come quello del professor Machado Silva H. che su “La controversia sull'ozonoterapia e la necessità di politiche sanitarie basate sulla scienza nel contesto brasiliano, Lancet Reg Health Am. 2024;34:100745” ha definito l'ozonoterapia come una “panacea universale” riducendola a una questione esclusiva di internet e social network; la prova che l'ozono sia una molecola semplice e innovativa, ampiamente utilizzata perché agisce su sintomi comuni alla maggior parte delle patologie croniche immunitarie, è data dalla crescente raccolta di evidenze: 49 metaanalisi, 86 revisioni sistematiche, 242 RCT e 30 studi osservazionali che sono stati pubblicati nei Data Warehouse ufficiali di pubblicazioni scientifiche interessate.⁸⁰ Le evidenze scientifiche supportano la teoria che questo farmaco sia particolarmente promettente per la medicina del prossimo futuro.⁸¹

79 https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?approfondimento_id=19263

80 Medical use of adjunct oxygen-ozone therapy and its impact on the scientific literature to date. Salvatore Chirumbolo, Luigi Valdenassi, Sergio Pandolfi, Umberto Tirelli, Marianno Franzini The Lancet Regional Health – Americas, Volume 35, 100807

81 Marianno Franzini a, Umberto Tirelli b, Luigi Valdenassi a, Francesco Vaiano a, Antonio Carlo Galoforo a, Giovanni Ricevuti a, Salvatore Chirumbolo c., International Immunopharmacology Volume 137, 20 August 2024, 112489, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576924010105>

Gli articoli scientifici descrivono i contributi della medicina integrativa, in particolare del trattamento con ozono, in diverse condizioni cliniche, al fine di promuovere una pratica basata sulle evidenze. L'applicazione parenterale della miscela di gas ossigeno-ozono è stata la via di somministrazione più efficace, seguita dalle vie locali e topiche. Pertanto, il trattamento con ozono può essere offerto come un'altra opzione nel trattamento di diverse condizioni cliniche, come trattamento integrativo, considerando il suo basso costo, l'efficienza e la sicurezza.⁸²

La salute integrativa unisce approcci convenzionali e complementari in modo coordinato con un'enfasi sul trattamento dell'intera persona piuttosto che, ad esempio, di un singolo sistema di organi. La salute dell'intera persona si riferisce all'aiutare individui, famiglie, comunità e popolazioni a migliorare e ripristinare la propria salute in più domini interconnessi (biologico, comportamentale, sociale, ambientale) anziché semplicemente curare una malattia.⁸³ La ricerca sulla salute dell'intera persona include l'ampliamento della comprensione delle connessioni tra questi vari aspetti della salute, comprese le connessioni tra organi e sistemi corporei.⁸⁴

La miscela di ossigeno-ozono dovrebbe dunque essere considerata come un'opportunità per la medicina in quanto stimola l'organismo ad attingere alle proprie risorse per promuovere l'autoguarigione.

82 Maria Emilia Gadelha Serra, José Baeza-Noci, Carmen Verónica Mendes Abdala, Marilia Moura Luvisotto, Charise Dallazem Bertol, Ana Paula Anzolin, Systematic review article, *Front. Public Health*, 16 January 2023, Sec. Public Health Policy Volume 10 - 2022 <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1112296>

83 Come affermava la teorica Martha Rogers per la quale l'uomo è da considerarsi parte integrante dell'universo. Uomo e ambiente sono sistemi complementari, non dicotomici e in continua interazione.

84 <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>

Bibliografia

1. Evaluation of electrochemically generated ozone for the disinfection of water and wastewater. July 01 2024, B.D. Tanner, S. Kuwahara; C.P. Gerba; K.A. Reynolds
2. “Editorial: Ozone in medicine: Biochemical background, physiological modulation and clinical applications” *Frontiers in Physiology*, Volume 14 - (Clavo B. e borrelli E., 2023)
3. Chirumbolo S, Valdenassi L, Pandolfi S, Tirelli U, Franzini M. Medical use of adjunct oxygen-ozone therapy and its impact on the scientific literature to date. *Lancet Reg Health Am.* 2024 Jun 8; 35:100807. doi: 10.1016/j.lana.2024.100807. PMID: 38962066; PMCID: PMC11220549
4. “Ozone in Medicine: A Few Points of Reflections” *Frontiers in Physiology*, Volume 13 - (Re L., 2022)
5. “Ossigeno Ozono terapia. Che cos'è e cosa fa” (M. Franzini, 2014)
6. Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi: 10.1111/iwj.14060. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36527235; PMCID: PMC10333036.
7. “La Medicina, l'Estetica, il Benessere” (R. Zunica, 2020)
8. (Galiè M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. Il ruolo di Nrf2 nella risposta cellulare antiossidante all'esposizione all'ozono medico. *Int J Mol Sci.* (2019) 20:4009. doi: 10.3390/ijms20164009) o antinfiammatoria (Simonetti V, Franzini M, Iaffaioli RV, Pandolfi S, Valdenassi L, Quagliariello V, et al. Effetto antinfiammatorio dell'ozono nelle cellule del melanoma umano e sua modulazione del microambiente tumorale. *Int J Adv Res. (Italiano: 2018) 6:1196–203.*)
9. Agathokleous E, Calabrese EJ. Ormesi: un principio biologico generale. *Chimica Res Tossicologica (Italiano: 2022) 35:547–9.* Fonte: 10.1021/acs.chemrestox.2c00032– Calabrese EJ. Ormesi: percorso e progressione verso la significatività. *Int J Mol Sci.*(2018) 19:2871. doi: 10.3390/ijms19102871)
10. Cenci A, Macchia I, La Sorsa V, Sbarigia C, Di Donna V, Pietraforte D, et al. Meccanismi d'azione dell'ozonoterapia nelle malattie virali emergenti: effetti immunomodulatori e vantaggi terapeutici con riferimento a SARS-CoV-2. *Microbiologia frontale* (2022) 13:1–20. doi: 10.3389/fmicb.2022.871645)

11. L, Pamenter ME. What to do with low O₂: Redox adaptations in vertebrates native to hypoxic environments. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol Jun.* (2022) 17:111259. doi: 10.1016/j.cbpa.2022.111259
12. Chirumbolo S, Simonetti V, Valdenassi L, Pandolfi S, Vaiano F, Franzini M, et al. Editoriale - Una valutazione pratica per prevenire gravi complicazioni nell'uso di una miscela gassosa di ossigeno-ozono iniettata mediante infiltrazione agomediatata. *Eur RevMed Pharmacol Sci.*(2022) 26:2224–6
13. “Ozone therapy” *The International Journal of Artificial Organs / Vol. 27 / no. 3*, pp. 168-175 (N. di Paolo, V. Bocci, E. Gaggiotti, 2004)
14. Chirumbolo S, Valdenassi L, Simonetti V, Bertossi D, Ricevuti G, Franzini M, Pandolfi S. Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2023 Jul; 96:107777. doi: 10.1016/j.intimp.2023.107777. Epub 2023 May 11. PMID: 34020394; PMCID: PMC8112288.
15. Diagnosi infermieristiche con NIC e NOC” Seconda edizione, casa Editrice Ambrosiana (Wilkinson J.M, Barcus L., 2017)
16. Ozonoterapia come metodo alternativo per il trattamento delle ulcere del piede diabetico.
Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacia dell’ozonoterapia completa nella guarigione delle ulcere del piede diabetico. *Sindrome del metab del diabete. Busui PR, Boulton AJM, Feldman EL. Neuropatia diabetica: una dichiarazione di posizione dell'American Diabetes Association. Diabetes Care.* 2017; 40:136–54. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
17. Astasio-Picado Á, Babiano AA, López-Sánchez M, Lozano RR, Cobos-Moreno P, Gómez-Martín B. Use of Ozone Therapy in Diabetic Foot Ulcers. *J Pers Med.* 2023 Sep 27;13(10):1439. doi: 10.3390/jpm13101439. PMID: 37888050; PMCID: PMC10608575.
18. Aytacoglu S, Aytacoglu BN. Terapia con ozono in un paziente con ulcere del piede diabetico e decisione di amputazione. *Case Rep Clin Med.* 2019;8(02):35. <https://doi.org/10.4236/crcm.2019.82005>
19. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, et al. Efficacia della terapia completa all'ozono nella guarigione delle ulcere del piede diabetico. *Sindrome metabolica del diabete.* 2019;13(1):822-825

20. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacia della terapia con ozonoossigeno per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. *Tecnologia del diabete Ther* (2011) 13 (12):1255–60. Fonte: 10.1089/dia.2011.0018
21. Zeng J, Lu J. Meccanismi d'azione coinvolti nell'ozonoterapia nelle malattie della pelle. *Int attuale. Tirocinante in medicina Rom J (Italiano: 2018)* 56(1):3–8. Fonte: 10.1515/rjim-2017- 0039 *Immunofarmaco (Italiano: 2018)* 56:235–41. Fonte: 10.1016/j.intimp.2018.01.040
22. Dhamnaskar, S.; Gobbur, N.; Koranne, M.; Vasa, D. Studio osservazionale comparativo prospettico sulla sicurezza e l'efficacia della gasterapia topica con ozono nella guarigione delle ulcere del piede diabetico rispetto al solo trattamento convenzionale delle ferite. *Surg. J.* 2023, 1999 .7, e226– e236
23. Zhang, J.; Meiping, P.; Xie, C.; Luo, X.; Zhang, Q.; Xue, Y. L'aumento dei fattori di crescita gioca un ruolo nella guarigione delle ferite promossa dall'ossigeno non invasivo e dall'ozono terapia nei pazienti diabetici con ulcere ai piedi. *Ossido. Med. Cella. Longev.* 2014, 1999 .2014, 273475
24. Astasio-Picado Á, Babiano AA, López-Sánchez M, Lozano RR, Cobos-Moreno P, Gómez-Martín B. Use of Ozone Therapy in Diabetic Foot Ulcers. *J Pers Med.* 2023 Sep 27;13(10):1439. doi: 10.3390/jpm13101439. PMID: 37888050; PMCID: PMC10608575.
25. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs.* 2004 Mar;27(3):168-75. doi: 10.1177/039139880402700303. PMID: 15112882.
26. Golbin, A. Umantsev, Caos adattivo: un disturbo lieve può aiutare a contenere una malattia grave, *Med. Hypotheses* 66 (1) (2006) 182–187. [7]S. Chirumbolo, G. Bjørklund, ipotesi PERM: il meccanismo fondamentale
27. Medical use of adjunct oxygen-ozone therapy and its impact on the scientific literature to date. Salvatore Chirumbolo, Luigi Valdenassi, Sergio Pandolfi, Umberto Tirelli, Marianno Franzini *The Lancet Regional Health – Americas, Volume 35, 100807*
28. Marianno Franzini a, Umberto Tirelli b, Luigi Valdenassi a, Francesco Vaiano a, AntonioCarlo Galoforo a, Giovanni Ricevuti a, Salvatore Chirumbolo c., *International Immunopharmacology Volume 137, 20 August 2024, 112489*
29. Maria Emilia Gadelha Serra, José Baeza-Noci, Carmen Verônica Mendes Abdala, Marilia Moura Luvisotto, Charise Dallazem Bertol, Ana Paula Anzolin,

Sitografia

1. <https://www.regione.toscana.it/documents/10180/25136963/All+A+Decisione+n.12_2020++Ozonoterapia.pdf/207385e2-9f2f-6b51-b313-ffd5b0ec4641?t=1591688287905> consultato in data 08/05/24
2. <https://ossigenoozono.it/la-storia-dellozono__trashed/> consultato in data 08/05/24
3. <https://ossigenoozono.it/> consultato in data 09/05/24
4. <<https://www.doctorium.it/ossigeno-ozonoterapia/>> consultato in data 12/05/24
5. <<https://www.terapiaozono.it/ozonoterapia-tecniche-e-informazioni/#:~:text=Contrariamente%20all'ozono%20presente%20nello,attraversato%20da%20una%20scarica%20elettrica>> consultato in data 15/05/24
6. <<https://ossigenoozono.it/medicina/>> consultato in data 16/05/24
7. <https://www.med4.care/auto-emotrasfusione-ozono-gae/?_gl=1*_1drknk*_up*MQ.*_ga*OTI0NDg5MzY0LjE3Mjc1OTk0MTA.*_ga_B5P7QX05ZV*MTcyNzU5OTQxMC4xLjAuMTcyNzU5OTQxMC4wLjAuMA> consultato in data 18/05/24
8. <<https://www.epicentro.iss.it/diabete/#:~:text=Diabete%20tipo%202&text=La%20causa%20%C3%A8%20ancora%20ignota,riconosciuti%20associarsi%20alla%20sua%20insorgenza>> consultato in data 03/06/24
9. <<https://www.gavazzeni.it/malattie/piede-diabetico/>> consultato in data 04/06/24
10. <https://www.associazionemediciendocrinologi.it/materiali/congressi_nazionali/2013_Bari/relazioni/ANIED/piede/04a-Buonomo.pdf> consultato in data 10/06/24
11. <<https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=5511&area=nutrizione&menu=croniche#:~:text=Il%20diabete%20mellito%20di%20tipo,d'azione%20dell'insulina>> consultato in data 17/07/24
12. <<https://www.humanitas.it/malattie/diabete-tipo-2/>> consultato in data 22/06/24

13. <[https://www.nurse24.it/specializzazioni/medico-geriatrica-pediatria-psichiatria/piede-diabetico-ischemico -o-neuropatico.html](https://www.nurse24.it/specializzazioni/medico-geriatrica-pediatria-psichiatria/piede-diabetico-ischemico-o-neuropatico.html)> consultato in data 25/06/24
14. <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salute/piede-diabetico>> consultato in data 25/06/24
15. <https://www.masterozonoterapia.it/iscrizione/> consultato in data 15/05/24
16. <https://nuovafio.it/aspetti-biologici-clinici-ossigeno-ozono-terapia/MASTER_Ozonoterapia.pdf (unicusano.it)> consultato in data 15/05/24
17. <https://ossigenoozono.it/sito/wp-content/uploads/2024/06/Rassegna-stampa_SIOOT_16-05-2024-2-1.pdf> consultato in data 27/07/24
18. <<https://wisesociety.it/incontri/marco-del-prete-intervista-sulla-medicina-dei-sistemi/#:~:text=Da>> consultato in data 05/0//24
19. <https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?approfondimento_id=19263> consultato in data 12/07/24

Ringrazio Tiziana e Februa per avermi accompagnato in questo percorso e avermi seguito con attenzione nonostante la mole di lavoro e i molti impegni.

Ringrazio Roberto per avermi dato l'opportunità di conoscere lo straordinario mondo dell'ozonoterapia, credendo in me e in questa tesi fin dall'inizio.

Ringrazio mio padre, soprattutto come professionista, per avermi guidato in questo progetto di studio, condividendo conoscenze ed esperienze, fondamentali per poterlo portare a termine.

Ringrazio mia madre e i miei fratelli per il sostegno quotidiano e incondizionato e per esserci stati sempre, in modo particolare nei momenti di difficoltà.

Ringrazio le mie amiche Alessia e Paola per il supporto emotivo e motivazionale di questi anni.

Un grazie speciale va ai miei compagni di viaggio, Gaia e Augusto, che hanno colorato questi tre anni insieme, rendendo possibile il raggiungimento di un obiettivo che sembrava lontano e inarrivabile.