

IL METODO
DELLE 3 K

KOUSHINE, KLAMATH, KINESI



GIOVANNI CHETTA



IL METODO DELLE 3 K

KOUSHINE, KLAMATH, KINESI

Giovanni Chetta

Con la prefazione e collaborazione di Marilù Mengoni



2023

Indice

| | |
|--|------------|
| Prefazione | 6 |
| Premessa | 8 |
| Kousmine | 9 |
| Medicina del terreno..... | 9 |
| " Sviste", limiti e rischi della medicina allopatica..... | 9 |
| Studio e cura del terreno (fondo) | 12 |
| Immunonutrizione e terapia nutrizionale | 14 |
| Descrizione | 14 |
| Nutrizione pro e antinfiammatoria | 18 |
| Nutrizione redox..... | 21 |
| Nutrizione acida/alcalina..... | 33 |
| Fibre, SCFA e immunità | 37 |
| Acidi grassi essenziali (EFA) | 48 |
| Proteine e aminoacidi | 67 |
| Micronutrienti e fitochimici | 80 |
| Immuno-alimenti e immuno-integratori..... | 85 |
| Alterazione e impoverimento nutrizionale | 88 |
| Introduzione | 88 |
| Glutine e grani antichi | 88 |
| Zuccheri semplici/complessi raffinati e indice/carico glicemico..... | 91 |
| Acidi grassi trans e grassi idrogenati | 95 |
| AGEs e contaminanti | 96 |
| Contaminazione e impoverimento dei cibi | 100 |
| Epigenetica, nutrigenetica e nutrigenomica | 106 |
| Epigenetica | 106 |
| Nutrigenetica e nutrigenomica | 108 |
| Sana alimentazione e dieta ad personam | 110 |
| Metodo Kousmine..... | 111 |
| Catherine Kousmine | 111 |
| I 4 pilastri del metodo | 113 |
| Patologie e metodo Kousmine | 124 |
| Klamath | 127 |
| Integratori, nutraceutica e nutriterapia primordiale | 127 |
| Integratori di sintesi e molecole isolate | 127 |

| | |
|--|------------|
| Nutraceutica e nutraceutici..... | 128 |
| Nutriterapia primordiale | 130 |
| Alga Klamath | 130 |
| Descrizione | 130 |
| Principi nutritivi e attivi..... | 135 |
| Specifiche molecole bioattive | 139 |
| Aree d'azione..... | 151 |
| Klamath vs Spirulina e Clorella | 157 |
| Kinesi..... | 159 |
| Attività ed esercizio fisico..... | 159 |
| Introduzione | 159 |
| Matrice extra-cellulare (MEC) e sistema connettivo | 161 |
| Infiammazione cronica e infezioni | 170 |
| Neuroprotezione | 176 |
| Microbiota..... | 178 |
| miRNA..... | 179 |
| Sirtuine | 181 |
| Ormoni | 183 |
| Menopausa e andropausa..... | 186 |
| Sarcopenia, osteopenia e osteoporosi..... | 188 |
| Degenerazione articolare e artrosi..... | 193 |
| Obesità e sovrappeso | 195 |
| Diabete tipo 1 e 2 | 197 |
| Implicazioni cardiovascolari (CVD) e circolatorie | 198 |
| Cancro | 201 |
| Salute mentale | 202 |
| Overtraining syndrome (OTSi)..... | 206 |
| Nozioni base | 208 |
| Sistema immunitario | 208 |
| Sistemi complessi | 208 |
| Sinfonia immunitaria | 208 |
| Barriere fisiche | 210 |
| Immunità innata (naturale) e acquisita (adattativa)..... | 210 |
| Risposta immunitaria | 212 |
| Componenti cellulari | 213 |
| Componenti molecolari..... | 225 |

| | |
|--|-----|
| Infiemmazione..... | 237 |
| Omeostasi e allostasi..... | 237 |
| TNetwork NeuroImmunologico | 238 |
| Sistema immunitario intestinale | 239 |
| Risposta infiammatoria | 240 |
| Infiemmazione acuta..... | 241 |
| Infiemmazione cronica..... | 261 |
| Infiemmazione cronica sistemica di basso grado (SCI) | 263 |
| Infiemmazione e cancro | 265 |
| Neuroinfiemmazione..... | 267 |
| Cross-reattività crociata, mimetismo molecolare e autoimmunità | 268 |
| Detossificazione | 271 |
| Intossicazione..... | 272 |
| Processo di detossificazione..... | 273 |
| Fasi della disintossicazione..... | 275 |
| Conclusione | 279 |
| Bibliografia | 281 |
| Ringraziamenti e Profilo Autore..... | 307 |
| Ringraziamenti | 307 |
| L'autore | 307 |

Prefazione



Il mantenimento di uno stato di benessere psico-fisico è il risultato di scelte quotidiane che sono anche il frutto di una conoscenza acquisita che ci permette di dirigere la nostra attenzione verso soluzioni più salutari.

Sapere come funziona la macchina biologica che abbiamo a disposizione e che ci porta lungo le strade della vita è un buon modo per darle quello che le necessita per le sue principali funzioni: cibo vitale, movimento, il giusto riposo e, quando serve, un' appropriata supplementazione per prevenire le carenze.

Dovremmo riavvicinarci alla natura, da cui ci siamo da tempo distaccati e che crediamo di poter soggiogare con tecnologie, farmaci, cibo industriale che ci viene offerto come una buona opzione per velocizzare i tempi sempre più ristretti dell'epoca moderna. Invece è nostro dovere riprendere in mano le redini della nostra vita e conoscere più da vicino ciò che usiamo come nutrimento per il corpo, la mente e lo spirito: ritornare al centro ed essere consapevoli, svegli, vigili è un imperativo in questi tempi di divisione, massificazione e addomesticamento delle menti.

Ricordiamo sempre che dobbiamo realmente nutrire ogni parte del nostro Sé. Questo significa scegliere il giusto cibo, praticare attività fisica tutti i giorni e dormire ogni notte dalle sette alle nove ore, in modo da ricaricarci, ripulirci dalle tossine psico-fisiche ed essere vigili, pronti, concentrati e carichi di energia durante il giorno. Significa anche volgere l'attenzione verso la parte più profonda di noi, imparare a gestire lo stress e dedicare del tempo a pratiche che ci permettono di nutrire lo spirito: meditazione, visualizzazioni, yoga, ma anche una camminata consapevole nella natura. E ancora, bisogna "nutrire" le nostre relazioni, imparare a condividere oggetti e idee, coltivare l'amicizia e ricordarci sempre che siamo parte di Gaia, della Terra vista come essere vivente. Per questo motivo dobbiamo esercitare in ogni momento la nostra responsabilità nei confronti di questo meraviglioso mondo che è anche la nostra Madre e la nostra culla.

Ma come procedere? Proprio da questa domanda nasce l'importanza del sapere, del conoscere, dell'andare a fondo dei concetti. Sicuramente ci può essere utile studiare ed approfondire delle nozioni che ci aiutino a fare le scelte giuste e Giovanni Chetta ha condensato in questo manuale tutta una serie di concetti che possono aiutare a trovare il bandolo della matassa che porta al benessere e permettono di rimanere in salute.

Giovanni è uno studioso, che vuole sempre approfondire e andare oltre, che non si accontenta della nozione appresa, ma che si chiede sempre il perché delle cose. Con un lavoro di ricerca, supportato da molti riferimenti scientifici, ha scritto questo libro per “addetti ai lavori” che può essere utile a tutti i professionisti della salute (biologi nutrizionisti, farmacisti, dietologi, naturopati, ecc.), ma anche a chi ha una mente scientifica e vuole trovare risposte ai propri quesiti in ambito del benessere.

Lo ha definito il “Metodo delle 3 K”, mettendo insieme in un unico volume Kousmine, Klamath e Kinesi, ovvero educazione alimentare (approfondendo il primo Pilastro del metodo Kousmine), integrazione opportuna (con l’uso di nutraceutici dall’alga Klamath) e movimento (attività fisica adeguata). Tutto con grande rigore scientifico.

Oltre alle “3 K”, in queste pagine troverai anche approfondimenti sul sistema immunitario, sull’epigenetica, sull’infiammazione e sulla detossificazione: più di trecento pagine da leggere, studiare, fare proprie e mettere in pratica per se stessi e per i propri pazienti/clienti.

Buona lettura (e buono studio).

Marilù Mengoni

psicoalimentazione.it

Premessa

L'intento di questo lavoro è approfondire l'importanza e le possibilità di applicazione integrata dell'educazione alimentare (con particolare riferimento al metodo Kousmine), dell'integrazione alimentare (tramite nutraceutici "primordiali" derivati dall'alga Klamath) e dell'esercizio fisico (basato sulle sue implicazioni fisiologiche oggi accertate). Nello specifico questo lavoro analizza le potenzialità sinergiche di questi 3 componenti nell'ottica di porre argine, e nei casi migliori di risolvere, le dilaganti problematiche sospinte dall'infiammazione sistemica cronica di basso grado.

Kousmine

Medicina del terreno

”Sviste”, limiti e rischi della medicina allopatrica

Gran parte delle patologie moderne presentano di fatto un’origine tossiemica e spesso anche iatrogena, in un quadro in cui la teorica distinzione “patologie infettive vs. degenerative” diviene sempre più “vacillante”.

A partire dall’inizio del ‘900 ebbe il sopravvento l’approccio infettivologico del fisico e chimico Louis Pasteur mentre gli altri ricercatori Claude Bernard e Antoine Bechamps sostenevano con forza: ”il germe è niente, il terreno è tutto!“.

Il forte e generalizzato depauperamento dei terreni comporta in effetti una proliferazione patogena di germi putrefattivi ma, anche in questo caso come per l’organismo, la causa primaria è la degenerazione del terreno. Non si tratta quindi di negare l’esistenza di determinati batteri e altri microrganismi in grado di diventare patogeni ma se ne individua la sola causa nel terreno sia esterno sia interno al nostro organismo (teoria di Bechamps). Ciò che producono i microrganismi dipende essenzialmente da ciò di cui si nutrono e quindi dall’ambiente in cui vivono. Ad esempio, in passato si riteneva unanimemente che Escherichia Coli e Clostridi fossero batteri esclusivamente patogeni; grazie allo studio del microbioma, è emerso che in realtà essi, in condizioni fisiologiche, svolgono importanti funzioni salutistiche mentre solo in un organismo intossicato (anche soltanto dalla cattiva digestione di proteine e aminoacidi) divengono capaci di produrre tossine.

In un’ottica in cui si pone il terreno, e non il germe, al centro del concetto di salute, il sistema immunitario diviene una sorta di “spazzino riparatore” che lavora in collaborazione con tutte le cellule e i tessuti del nostro organismo, inclusi quelle del microbiota e le cellule staminali (non a caso “parenti stretti”), tramite la matrice extra-cellulare (MEC), le mucose e la cute. Il sistema immunitario collabora anche con le cellule tumorali, che sono probabilmente da leggersi anch’esse come un ulteriore estremo sistema di difesa del nostro organismo contro la tossiemia. Se abbandoniamo il modello conflittuale del sistema immunitario e adottiamo questo di “pulizia-riparazione integrata” (a mo’ di “sinfonia orchestrale”) può scaturirne una diversa concezione di autoimmunità. Sempre più patologie sono oggi definite autoimmuni a tal punto che non esiste patologia che non abbia almeno un qualche coinvolgimento autoimmune. Allo stesso tempo stiamo assistendo a una escalation (sia come quantità sia come precocità) delle

problematiche neurodegenerative, ormonali e connettivali. Cibi maldigeriti (alimenti modificati, junk food ecc.), sostanze tossiche di vario genere (farmaci, additivi, inquinanti di vario tipo con elettrosmog incluso) sedentarietà e stati mentali alterati (es. ansiogeni) sono in grado di alterare il microbiota, riducendone la capacità di produrre acidi grassi a catena corta, a protezione della mucosa, destrutturando il biofilm, da esso formato, ricoprente la mucosa a difesa della stessa.

Si formano così delle microlesioni sulla parete intestinale (in particolare a livello delle giunzioni serrate) in grado di immettere nel circolo ematico quelle stesse tossine e macromolecole indigerite; si crea la condizione definita “leaky gut syndrome” (LGS) ossia sindrome da alterata permeabilità dell’intestino. Ciò provoca inizialmente un’attivazione del GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue, tessuto linfoide associato all’intestino) che ospita la maggior parte del sistema immunitario (80% in età pediatrica, 60-65% in età adulta) ma questo stato infiammatorio può col tempo trasferirsi a livello sistemico fino a indurre vari tipi di patologie. Il problema quindi sorge quando l’ingresso in circolo di elementi estranei, dovuto appunto all’aumentata permeabilità intestinale, è costante e duraturo nel tempo, tale da indurre un’iperattivazione del sistema immunitario il quale non riesce a gestire adeguatamente la situazione che pertanto evolve in uno stato infiammatorio sistemico cronico.

In pratica gli antigeni introdotti divengono numerosi a tal punto che l’organismo non riesce a smaltire i Complessi Immunitari (CI), costituiti da antigene + agente immunitario, formatisi. Tali CI diventano quindi Circolanti (CIC) finché si accumulano nei diversi tessuti, in base alla predisposizione individuale. Una volta depositati nei tessuti, i CIC sono costantemente “attaccati” dal sistema immunitario nel tentativo di eliminarli; in conseguenza a tutto ciò si innescano processi auto-distruttivi dei tessuti a essi circostanti.

L’autoimmunità va quindi più correttamente intesa, nella grande maggioranza dei casi, come tossiemia ad alto coinvolgimento del sistema gastrointestinale e del microbiota; il sistema immunitario non attacca noi stessi ma continua a cercare di eliminare gli antigeni prodotti dalle tossine (tossiemia). Il concetto di auto-immunità basato sull’idea che il nostro sistema immunitario “impazzisca” e “faccia guerra” contro l’organismo a cui di appartiene risulta fuorviante se consideriamo la collaborazione del sistema immunitario nel ripulire l’organismo da tossine e cellule intossicate; allora ciò che appare come auto-immunità diviene il prorogarsi indefinito del tentativo di riequilibrio dell’organismo in presenza di processi tossiemici cronici. Inoltre tale stato infiammatorio cronicizzato può attraversare la barriera emato-encefalica condizionando l’asse cervello-intestino e quindi la loro reciproca influenza comportando anche potenziali problematiche e patologie neurodegenerative. Lo stesso meccanismo coinvolge

l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con possibili conseguenze quali: stati ansiosi e depressivi, alterazioni delle attività biologiche di tiroide, ormoni sessuali ecc. Per ultimo, ma non certo in ordine di importanza, a essere coinvolto è anche il sistema connettivale, che rappresenta in realtà il primo e probabilmente più importante “campo di battaglia” non contro l'organismo stesso bensì contro la tossiemia “straripante”. Tutto ciò risulta ancora più chiaro e provato se si pensa alla stretta e indissolubile integrazione dei sistemi immunitario, nervoso ed endocrino ampiamente dimostrata dalla PNECI (Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia) e lo diviene ancor più se si considera “il mare interno” in cui questi sistemi si strutturano, sviluppano e funzionano ossia la MEC (Matrice Extra-Cellulare) di cui il tessuto, o meglio il sistema, connettivo è parte integrante. Ancora una volta è il terreno a determinare l'insorgenza e sviluppo della malattia.

Uno dei progetti più importanti volti allo studio del microbiota è lo *Human Microbiome Project* (HMP). Alterazioni del microbiota (es. in animali germ free) sono state chiaramente correlate a squilibri nella risposta immunitaria e in disturbi comportamentali. Ulteriori promettenti indagini stanno riguardando il possibile coinvolgimento del microbiota in patologie nervose come morbo di Parkinson, sclerosi multipla, demenze, sindrome da affaticamento cronico, ADHD (sindrome iperattività bimbi), autismo, encefalopatie varie.

Il microbiota influenza l'espressione di un'ampia gamma di geni dell'ospite: attraverso il tessuto mucoso intestinale alcune specie di batteri possono ad es. influenzare l'espressione di geni coinvolti nell'assorbimento dei nutrienti o nella funzione immunitaria. Il microbiota inoltre effettua la decomposizione di alcune sostanze cancerogene (nitrosamine), la produzione di sostanze antibatteriche (ac. lattico, ac. solfidrico, H₂O₂, batteriocine) e la sintesi di vitamine (B1, B2, B6, B12, K).

Tutto ciò apre interrogativi su molti farmaci che si prescrivono forse con troppa leggerezza, ad es. gli antibiotici. La somministrazione di antibiotici a livello sperimentale solleva pesanti interrogativi sulle possibili conseguenze anche sulla specie umana. Come se non bastasse, uno studio pubblicato su Nature nel 2013 da Lisa Maier e colleghi “Blooming in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution”, segnalerebbe come almeno il 25% dei farmaci impiegati in terapia (antipsicotici e antidepressivi, antiulcera, chemioterapici) possa agire sul microbiota umano con almeno tre spiacevoli conseguenze:

- 1) Induzione di resistenze batteriche;
- 2) Variabilità e imprevedibilità nella risposta alla terapia;
- 3) Ulteriori possibili conseguenze di medio e lungo periodo sull'organismo riguardanti il metabolismo e lo sviluppo del sistema immunitario e di quello nervoso.

La proposta soppressiva/inibitoria o sostitutiva, tipica della medicina allopatrica comunemente utilizzata, non deve essere pertanto l'unica risposta possibile, anche se nelle emergenze e in altri stati morbosi presenta una sua plausibilità e può risultare indispensabile. Questa medicina post-Pasteur focalizza l'attenzione su una concezione di natura piena di nemici pronti ad aggredirci a prescindere da noi stessi. All'interno di questo postulato, la moderna farmacologia ha dato purtroppo vita a fattori iatrogeni senza precedenti nella storia. Essa inoltre si propone di curare le malattie causate, oltre che dagli stessi farmaci e da altre terapie a essa inerenti, da grassi idrogenati, carboidrati e zuccheri raffinati o sostituiti chimici, coloranti, esaltatori chimici di sapidità (glutammato monosodico - MSG ecc.), cibi OGM, composti tossici derivati dai processi tecnologici, alterazioni del contenuto dei principi nutritivi (eccesso di glutine, difetto di vitamine, oligoelementi ecc.), pesticidi e fertilizzanti ecc., spesso prodotti dalla stessa multinazionale.

Limiti tipici dell'approccio farmacologico di sintesi e allopatrico risultano:

- rischio di diluizione o spostamento dell'aggressione patogena su livelli differenti (non si rimuove causa di fondo con conseguente rischio di complicazioni);
- l'azione sostitutiva mortifica la reattività biologica naturale con conseguente rischio di effetti rebound e di invio di segnali fuorvianti al sistema che cerca di riequilibrarsi;
- assenza di intervento drenante e rischio di maggiore congestione d'organo (non basta bere per drenare);
- presenza di effetti tossici (effetti collaterali) chimico-fisici localizzati e/o sistemici anche importanti (specie per cure prolungate nel tempo).

Studio e cura del terreno (fondo)

L'organismo va valutato secondo tre differenti punti di vista:

- 1) Assetto strutturale potenziale e geneticamente determinato nello stato attuale (genotipo);
- 2) Espressione concreta funzionale, frutto degli equilibri raggiunti (fenotipo);
- 3) Condizioni ambientali, stile di vita, "abitudini psichiche" (ambiente).

L'equilibrio di un sistema organico (omeostasi) è infatti dinamico e metastabile, frutto di continui successivi aggiustamenti (allostasi), nel caso di organismi complessi come l'essere umano, di complicati e sofisticati sistemi di regolazione. Lo stato di salute è quindi la risultante finale di un certo numero di regolazioni determinate da fattori quali:

- stato fisiologico e relativo livello di efficienza nel funzionamento di cellule e organi;
- condizione nutrizionale generale (riguardante macro e micronutrienti);

- energia/lavoro di adattamento richiesto da stress fisico/fisiologico e/o psichico.

Ogni equilibrio raggiunto possiede un suo preciso costo metabolico. Quando tale costo diviene insostenibile si rompe lo stato di equilibrio e inizia il processo morboso.

Ogni patologia risulta pertanto la manifestazione di almeno tre fattori:

- aggressività del fattore esogeno inducente;
- efficienza difensiva complessiva dei sistemi endogeni;
- situazione genetica attuale.

La combinazione/interazione di questi elementi determina la situazione risultante.

Salvo rari casi, non si effettua una corretta terapia solo individuando e agendo su un “organo bersaglio”, bensì occorre preservare/sostenere il sistema definito “terreno”.

Terreno è l’insieme dei fattori costituzionali e acquisiti che preesistono alla comparsa della malattia e che possono favorirne l’insorgenza o condizionarne la prognosi (previsione sul decorso e soprattutto sull’esito di un determinato quadro clinico). Il terreno funge di fatto da sistema “tampone” riguardo tutto ciò che è in grado di apportare qualche effetto sul nostro essere. Intervenire sullo stile di vita (nutrizione, attività fisica ecc.) ed eventualmente anche sull’ambiente, deve essere parte integrante dell’atto terapeutico. La “restitutio ad integrum” dovrebbe essere fra gli obiettivi primari di tutta la medicina. Il ragionamento a monte degli interventi nella medicina naturale non è tanto usare rimedi più o meno vegetali ma osservare, rispettare e, se possibile, favorire le risposte omeostatiche e allostatiche (quelle più generali ossia dei vari sistemi dell’organismo nel loro insieme) dell’organismo, per favorire i processi di riparazione e autoguarigione.

La “medicina del terreno”:

- si presta ad un uso prolungato nel tempo utilizzando prodotti naturali;
- si presta alla profilassi/prevenzione delle affezioni;
- si presta alla regolazione di determinati stati patologici acuti, cronici, squilibri occasionali (malattie disfunzionali, sindromi psicosomatiche o somatoformi);
- non si limita a risolvere un sintomo tramite un approccio sostitutivo (ad es. con insulina in caso di diabete) o compensativo/soppressivo (ad es. con antidolorifico) ma mira a ripristinare e consolidare un equilibrio, vuole ascoltare l’organismo intero, valutare le capacità di risposta, capire quali sono le risorse a disposizione dell’organismo a 360 gradi senza ostacolarle o inibirle ma assecondandole, rinforzandole e mobilitandole verso la guarigione (fiducia nella capacità di autoguarigione dell’organismo), si interessa ai rimedi di fondo (che guardano al vari sistemi di

regolazione dell'organismo, alla soglia di tolleranza allo stress individuale, ai disturbi minori ecc.);

- non è quindi medicina sintomatica ma può mitigare il dolore (a differenza dei farmaci di sintesi che mirano a farlo sparire) conservando il *valore del sintomo e del riposo* come forma autentica di terapia, evitando così anche il rischio di provocare situazioni irreversibili (come può accadere ad es. utilizzando un arto lesionato sotto effetto di antidolorifici);
- considera la depurazione ed il drenaggio essenziali nel percorso terapeutico;
- cura il rapporto terapeuta-paziente, a partire dall'ascolto *evitando protocolli preconfezionati* a favore di percorsi individuali potendo così realizzare una vera gradualità e personalizzazione della strategia terapeutica;
- favorisce la responsabilizzazione del paziente, rendendolo più solido nella sua voglia di recupero (empowerment) e nella sua aderenza alle terapie (compliance), considerando ciò uno strumento di guarigione;
- se correttamente utilizzata non presenta effetti collaterali ma può generare una temporanea "crisi di guarigione" come reazione dell'organismo, ora maggiormente energetico, sia a disfunzioni evidenti sia latenti da tempo (a causa della precedente scarsità di energia reattiva del corpo); si tratta pertanto in questo caso di effetti secondari che facilitano la comprensione della problematica e consentono di personalizzare e quindi ottimizzare sempre più la terapia;
- se correttamente utilizzata non interferisce con farmaci e altre terapie allopatriche potendone altresì mitigare gli effetti indesiderati.

/Nutritherapia/nutraceutica, fitoterapia, omeopatia/omotossicologia presenta numerosi aspetti comuni e si integrano sinergicamente in quanto tipici esempi di medicina del terreno.

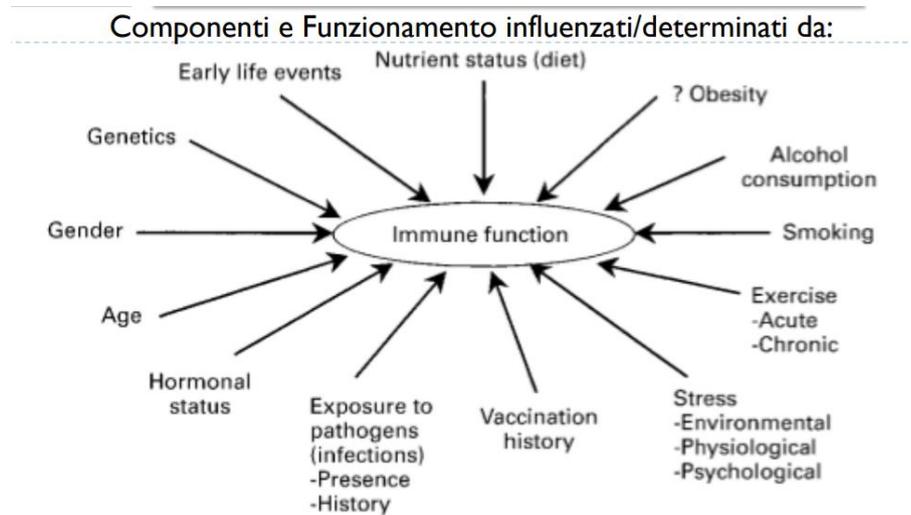
Immunonutrizione e terapia nutrizionale

Descrizione

I nutrienti, ovvero ciò che mangiamo, determinano la salute del nostro sistema immunitario e ne modulano il funzionamento; si parla pertanto di immunonutrienti. Il cibo possiede ruoli ed effetti diversi, oltre quelli nutrizionali, agendo sulla risposta infiammatoria e immunitaria sia favorendo sia ostacolando la malattia, intervenendo sull'equilibrio del microbiota a sua volta fondamentale per lo sviluppo e il mantenimento del sistema immunitario.

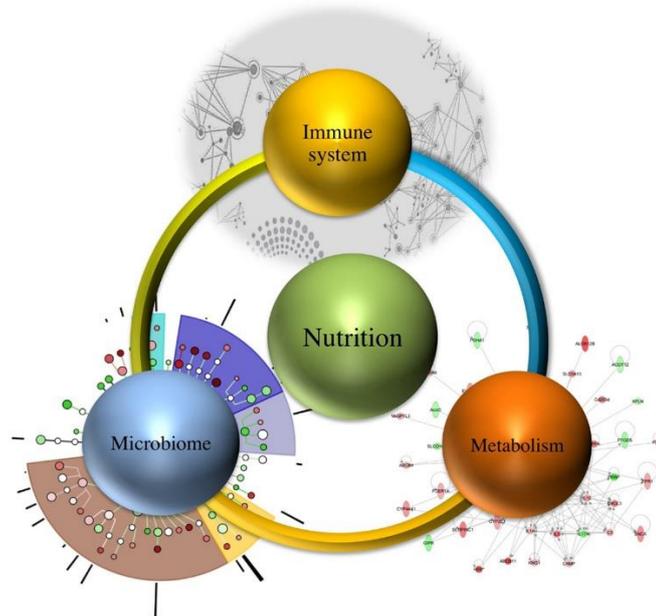
La terapia nutrizionale è una delle terapie fondamentali nel trattamento delle malattie infettive e infiammatorie, in quanto in grado di ripristinare i meccanismi di difesa del corpo e le funzioni

immunitarie compromesse, entrambi strettamente correlati allo stato nutrizionale dell'individuo (Ohta M & Saito T, 2003).

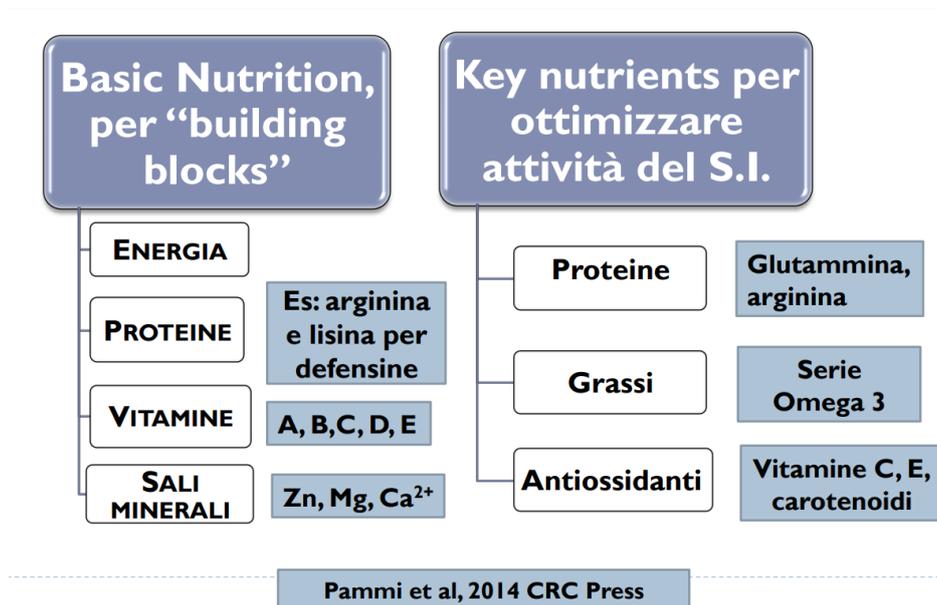


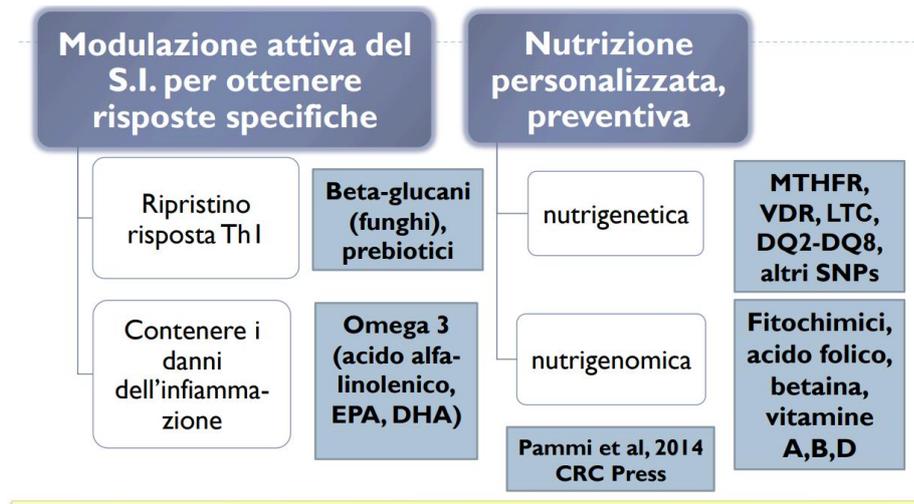
Tra tali fattori, solo la nutrizione fornisce i building blocks e l'energia (oltre a intervenire sull'espressione genica) essenziali per funzionamento del sistema immunitario (Pammi M et al, 2014)

L'immunologia nutrizionale combina due campi di conoscenza non correlati fino a pochi anni fa. Oggi infatti esiste un grande interesse nel valutare l'impatto di diversi tipi di alimenti o parte di essi, al di là del loro ruolo puramente nutrizionale, sul sistema immunitario dal punto di vista della salute o della malattia. Il mantenimento del sistema immunitario richiede un apporto costante di tutte le necessarie vitamine, minerali, aminoacidi e acidi grassi essenziali o PUFA (Field CJ et al, 2002) ma anche i restanti principi nutritivi (carboidrati, proteine, lipidi) interagiscono con l'immunità sia innata sia adattativa e determinano l'esito di una specifica "sfida" infettiva/inflammatoria: la triade dieta-microbiota-sistema immunitario risulta fondamentale per lo sviluppo e la salute dell'uomo.

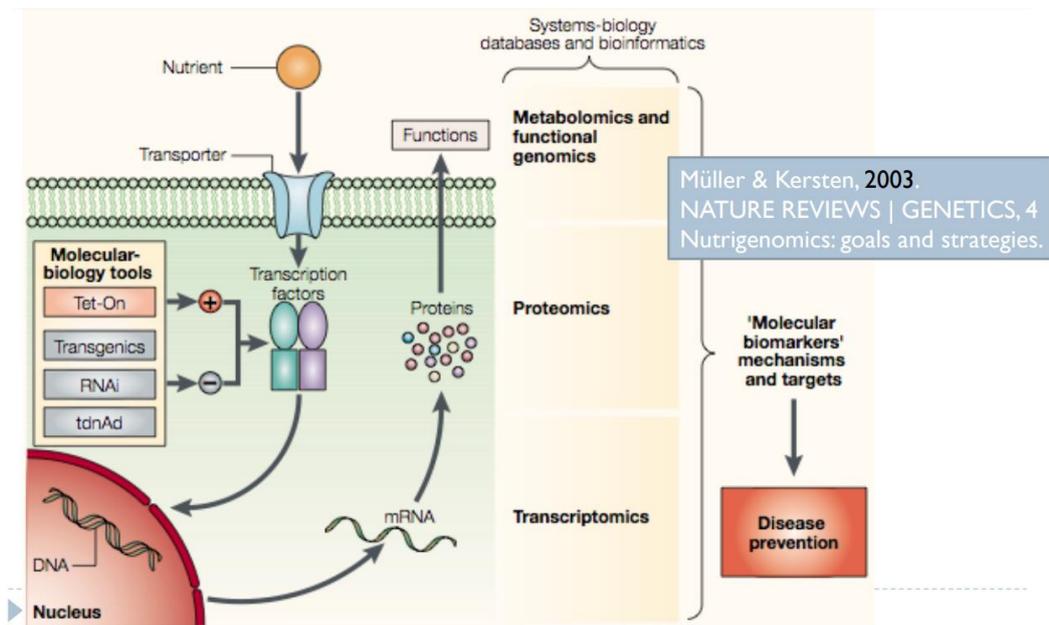


Pertanto l’immunonutrizione presenta un aspetto plastico, in grado di fornire i componenti indispensabili (building blocks) al buon funzionamento del sistema immunitario, e uno dinamico che agisce attivamente nella modulazione del sistema immunitario.



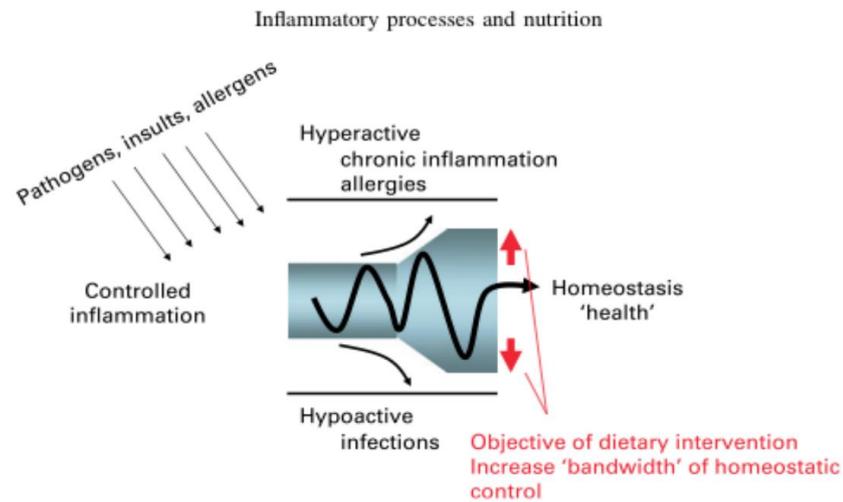


I nutrienti agiscono tramite diversi meccanismi fisiologici tra i quali: trasporto intracellulare, attivazione dei fattori trascrizionali, ingresso nel nucleo, legame a recettori specifici, attivazione di geni che codificano per proteine di diversa natura.



La nutrizione è inoltre fonte di antigeni, verso cui il sistema immunitario deve divenire tollerante. Anche grazie questo meccanismo la nutrizione può influenzare la performance immunitaria affinché sviluppi risposte adeguate a infezioni ed episodi infiammatori mantenendo la tolleranza verso il self e verso antigeni ambientali benigni o viceversa determinando i disordini immunologici caratterizzati da ipo-/iper-reattività. In altre parole, la corretta nutrizione aiuta a determinare i confini entro i quali le risposte infiammatorie

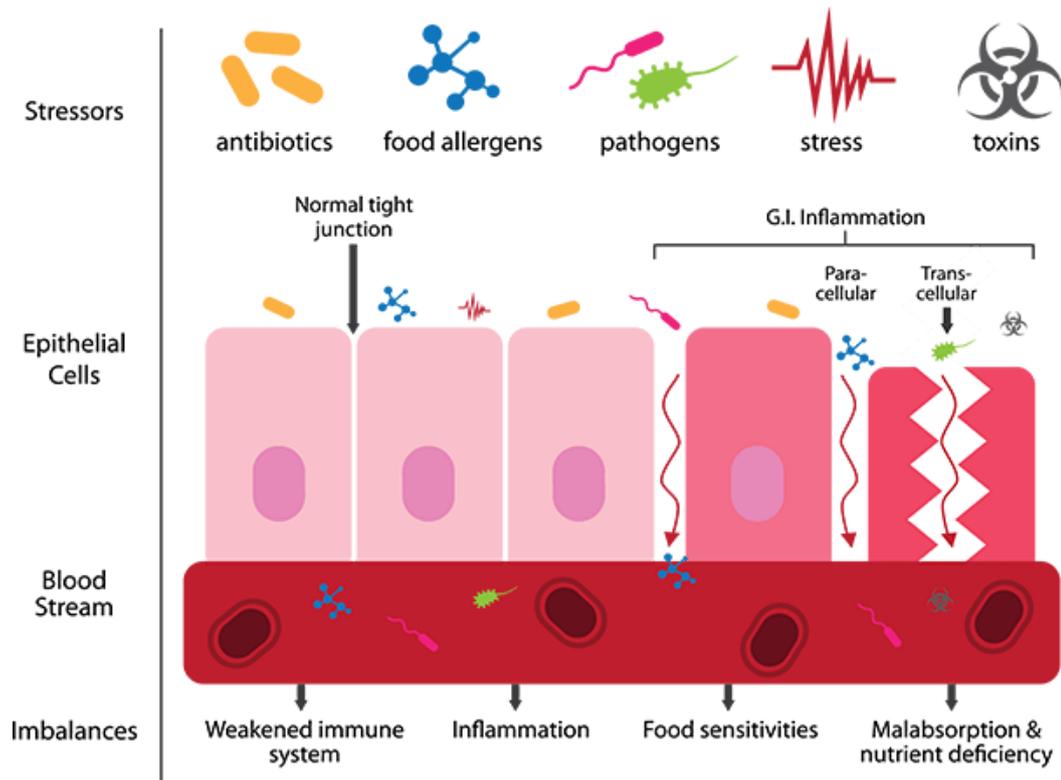
gestiscono patogeni, allergeni, tossine, danno tissutale ecc., senza trasformarsi in risposte infiammatorie degenerative croniche.



Inflammatory Disease Processes and Interactions with Nutrition. Calder, 2009 Brit J Nutrition

Nutrizione pro e antinfiammatoria

La dieta occidentale è considerata responsabile, ancor più assieme a stress, inquinamento e fattori iatrogeni, della disbiosi intestinale che avvia l'infiammazione locale (GI-Gastrointestinal inflammation), causando un aumento della permeabilità intestinale (leaky gut) la quale, a sua volta, determina in maniera preponderante l'infiammazione cronica sistemica con tutte le pericolose conseguenze relative. Certe diete favoriscono alcuni tipi di microrganismi intestinali promuovendo l'infiammazione. Cibi come determinati zuccheri e grassi in eccesso e/o principi nutritivi essenziali in difetto possono interferire sulla composizione qualitativa del microbiota determinando permeabilità intestinale a cui segue penetrazione di endotossine batteriche e tossine esogene che si legano a recettori del sistema immunitario causando infiammazione.

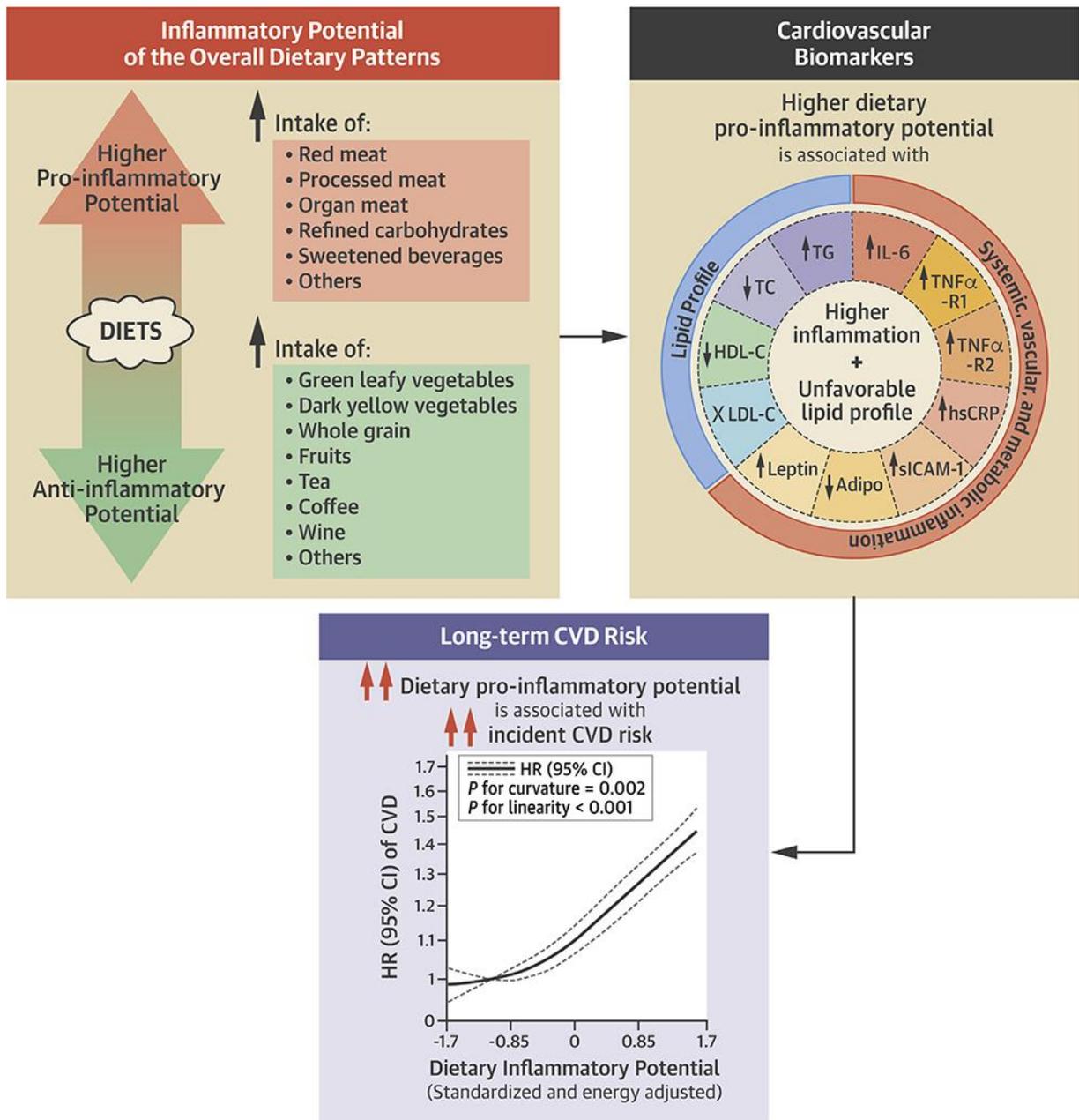


L'intestino rappresenta la porta di accesso degli alimenti nel corpo, contiene più del 65% delle cellule immunitarie di un adulto e più del 90% delle cellule che producono immunoglobuline (Ig)

Un ampio, convincente e sempre crescente numero di prove collega l'infiammazione cronica praticamente a tutte le malattie croniche che causano la maggior parte della disabilità e della morte negli Stati Uniti, inclusi diabete, malattie cardiovascolari e cancro. Insieme queste condizioni colpiscono oltre il 50% della popolazione nei soli Stati Uniti. Il costo totale per il sistema sanitario di queste condizioni combinate è stimato in oltre \$ 470 miliardi all'anno. La ricerca ha dimostrato tuttavia che molte di queste condizioni sono in gran parte prevenibili e mitigabili adottando una dieta meno infiammatoria (cioè una con cibi più antinfiammatori e meno cibi pro-infiammatori).

L'indice infiammatorio dietetico™ (DII® *Dietetic Inflammatory Index*) è stato creato con le conoscenze accumulate in molti decenni di ricerca le quali dimostrano appunto che la dieta esercita un'influenza importante sull'infiammazione cronica e sistemica. Il DII® stima il potenziale infiammatorio della propria dieta attraverso i dati forniti facendo compilare alle persone un questionario sulla frequenza degli alimenti. Il punteggio DII® risultante viene quindi utilizzato per educare e informare le persone sulla qualità della loro dieta. Il DII® è essenzialmente un modo per misurare quanto sia "infiammatorio" un prodotto alimentare per il corpo. Questo indice aiuta a comprendere il concetto di cibi fisiologicamente pro-infiammatori o anti-infiammatori a prescindere dal gusto (che può trarre in inganno). Un punteggio DII più

alto indica una dieta più pro-infiammatoria mentre uno più basso rappresenta una dieta più antinfiammatoria. Questo indice si compone di 45 parametri alimentari e gli alimenti con punteggi DII bassi tendono ad essere saporiti, colorati, ricchi di nutrienti e con poche calorie. Al contrario gli alimenti che hanno punteggi DII alti tendono a essere senza sapore (anche se possono avere un sapore forte, come nel caso dei dolci), sono bianchi/raffinati o incolori, poveri di nutrienti e ricchi di calorie.



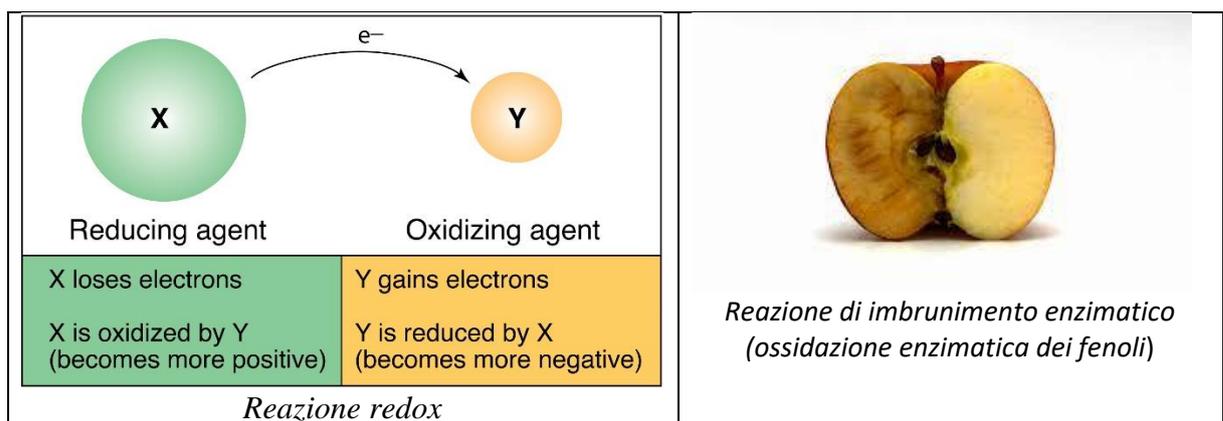
I modelli dietetici con un potenziale infiammatorio più elevato sono stati significativamente associati a una maggiore incidenza di malattie cardiovascolari e sottotipi, inclusi malattia coronarica e ictus, in 3 gruppi di controllo includenti 210.145 donne e uomini statunitensi e seguiti per periodi fino a 32 anni. Le analisi secondarie hanno inoltre dimostrato che un maggiore potenziale infiammatorio dietetico era significativamente associato a biomarcatori

che indicavano una maggiore infiammazione sistemica, vascolare e metabolica e un profilo lipidico sfavorevole. L'asse del hazard ratio HR (rapporto di rischio) 95% confidence intervals (CI) è in scala logaritmica (Li J. et al, 2020)

L'applicazione di una dieta ad alto potenziale antinfiammatorio può ridurre la mortalità per tutte le cause, le malattie cardiovascolari, il cancro e aumentare la sopravvivenza specialmente tra i fumatori ed ex fumatori (Kaluza J., 2019).

Nutrizione redox

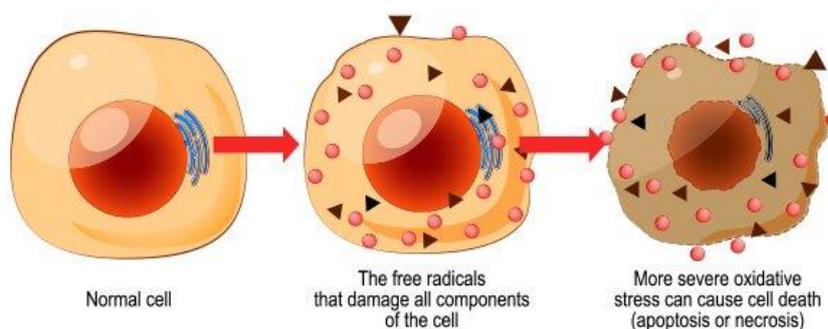
Con ossidazione si intende una reazione chimica che avviene quando una sostanza o un elemento si combina con l'ossigeno (sostanza ossidante per eccellenza) o con un'altra sostanza ossidante; per estensione si intende anche un aumento di valenza positiva di un elemento in seguito alla perdita di elettroni (per cessione a un altro composto come ad es. nelle reazioni ossidoriduzione).



Chimicamente per *antiossidante* si intende una sostanza (molecola, ione, agente fisico) in grado di prevenire, rallentare o neutralizzare l'ossidazione di altre sostanze. Gli antiossidanti ottengono tale effetto ossidando se stessi in modo da spegnere l'azione antiossidante: ad es. possono terminare una cascata di reazioni redox di radicali liberi agendo chimicamente da riducenti.

Lo *stress ossidativo* è un fenomeno causato da uno squilibrio tra la produzione e l'accumulo nelle cellule e nei tessuti di specie reattive all'ossigeno (ROS) e la capacità di un sistema biologico di disintossicarsi da questi prodotti reattivi, comportante come conseguenza danno cellulare e tissutale.

Oxidative stress



Condizione di stress ossidativo in eccesso (come quantità e durata nel tempo)

Va innanzitutto chiarito che sono normalmente generati come sottoprodotti del metabolismo dell'ossigeno e, se mantenuti a concentrazioni basse o moderate, i radicali liberi svolgono diversi ruoli benefici per l'organismo. Ad esempio, sono necessari per sintetizzare alcune strutture cellulari e per essere utilizzati dal sistema di difesa dell'ospite per combattere i patogeni. I fagociti infatti sintetizzano e immagazzinano i radicali liberi per poterli rilasciare quando i microbi patogeni invasori devono essere distrutti. Il ruolo fondamentale dei ROS per il sistema immunitario è ben esemplificato dai pazienti con malattia granulomatosa, i quali non sono in grado di produrre $O_2^{\bullet-}$ a causa di un sistema NADPH ossidasi difettoso, quindi sono inclini a infezioni multiple e, nella maggior parte dei casi, persistenti. I radicali liberi sono anche coinvolti in una serie di vie di segnalazione cellulare svolgendo un ruolo regolatore chiave in diversi tipi cellulari come fibroblasti, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce vascolari, miociti cardiaci e tessuto tiroideo. Un'altra attività fisiologica dei radicali liberi è l'induzione di una risposta mitogenica.

Probabilmente il radicale libero più noto che agisce come molecola di segnalazione è il radicale ossido nitrico ($\bullet NO$), che rappresenta insieme all'anione perossinitrito ($ONOO^-$) il componente più importante delle specie reattive all'azoto (RNS) e viene sintetizzato dall'ossidazione dell'arginina a citrullina dall'ossido nitrico sintasi (NOS): è un importante messaggero cellula-cellula richiesto per una corretta modulazione del flusso sanguigno, viene coinvolto nella trombosi, è cruciale per la normale attività neurale e rilevante nella difesa non specifica dell'ospite (necessaria per eliminare i patogeni intracellulari e le cellule tumorali).

Processi come la fosforilazione delle proteine, l'attivazione di diversi fattori trascrizionali, l'apoptosi, l'immunità e la differenziazione, dipendono da una corretta produzione e presenza di ROS all'interno delle cellule, le quali devono essere mantenute a un livello basso. Pertanto i radicali liberi, se mantenuti a livelli bassi o moderati, sono di importanza cruciale per la salute umana.

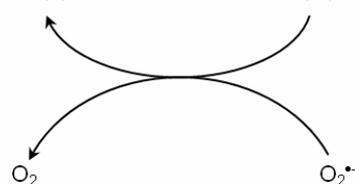
Le specie reattive dell'ossigeno, comunemente definite IROS (Reacting Oxygen Species), sono gli agenti ossidanti di spicco del nostro organismo. Essi presentano sia natura radicalica, quali i radicali anione superossido ($O_2^{\bullet-}$), idrossile ($\bullet OH$), peridrossile (HO_2^{\bullet}), perossile (ROO^{\bullet}) e alcossile (RO^{\bullet}), sia non radicalica, es. perossido di idrogeno (H_2O_2), ozono (O_3) e l'ossigeno singoletto (1O_2).

H_2O_2 (acqua ossigenata) viene prodotta dagli enzimi ossidasi, amminoacido ossidasi e xantina ossidasi, è di per sé poco reattiva ma può attraversare le membrane e reagire con $O_2^{\bullet-}$, con Fe^{2+} o Cu^+ come catalizzatore, per generare, negli organelli e nel citosol, il radicale idrossile (OH^{\bullet}) ossia il più reattivo tra tutte le specie di radicali liberi in vivo (reazione di Fenton).

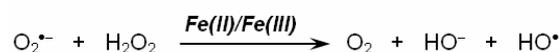
Fenton Reaction



Haber-Weiss Reaction (Superoxide Driven Fenton Reaction)



Haber-Weiss Net Reaction

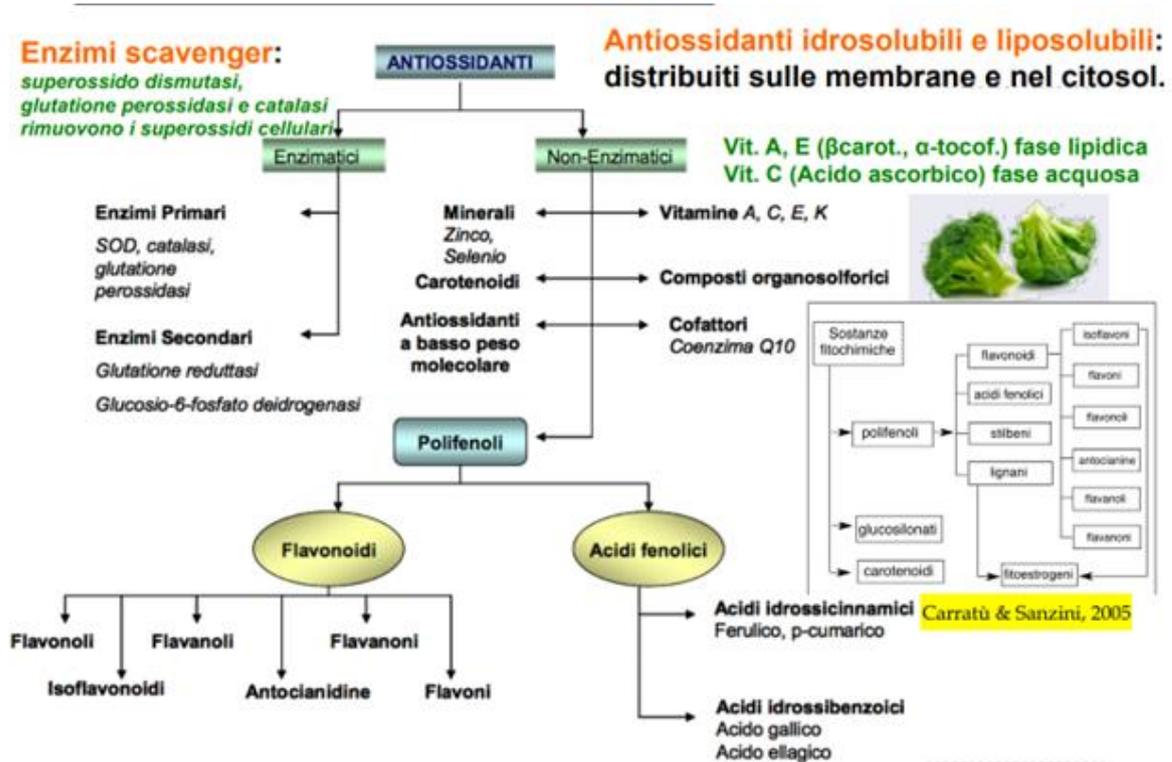


I ROS sono generati principalmente dai mitocondri come sottoprodotti metabolici dai sistemi biologici e sia in condizioni fisiologiche sia patologiche; $O_2^{\bullet-}$ può essere formato dalla respirazione cellulare, dalle lipossigenasi (LOX) e dalle ciclossigenasi (COX) durante il metabolismo dell'acido arachidonico, e dalle cellule endoteliali e infiammatorie (almeno 1-2% dell'ossigeno consumato totale viene utilizzato dai mitocondri per generare l'anione superossido). Oltre ai mitocondri producono ROS: membrane cellulari (perlopiù $O_2^{\bullet-}$ come molecola di segnalazione o di difesa contro microrganismi), citosol (principalmente $O_2^{\bullet-}$ ma

anche $\text{OH}\cdot$ per reazione di Fenton), reticolo endoplasmatico ($\text{O}_2\cdot^-$ tramite enzimi della famiglia del citocromo P450), perossisomi (H_2O_2 e $\text{O}_2\cdot^-$).

I radicali liberi inoltre sono generati per via enzimatica (come prodotti principali o sottoprodotti di reazioni) e non da input sia endogene sia esogeni. L'attivazione delle cellule immunitarie, l'infiammazione, le infezioni, l'ischemia, il cancro, l'esercizio fisico eccessivo, lo stress mentale e l'invecchiamento sono tutti responsabili della produzione endogena di radicali liberi (in condizioni patologiche e stati infiammatori vengono prodotti da neutrofili e macrofagi). La produzione esogena di radicali liberi può verificarsi a seguito dell'esposizione a: inquinanti ambientali, metalli pesanti (Cd, Hg, Pb, Fe e As), alcuni farmaci (ciclosporina, tacrolimus, gentamicina e bleomicina), solventi chimici, cottura (carne affumicata, olio usato, grasso ecc.), fumo di sigaretta, alcol e radiazioni. Quando questi composti esogeni penetrano nel corpo, vengono degradati o metabolizzati e i radicali liberi vengono generati come sottoprodotti.

Nonostante i mitocondri abbiano una certa capacità intrinseca di scavenging dei ROS, ciò non è sufficiente per affrontare la necessità cellulare di eliminare la quantità di ROS prodotta. Le cellule pertanto implementano un sistema difensivo antiossidante basato principalmente su componenti enzimatici, come la superossido dismutasi (SOD), la catalasi (CAT) e la glutatione perossidasi (GPx), per proteggersi dal danno cellulare indotto dai ROS, e non enzimatici per mezzo di antiossidanti endogeni (es. glutatione, acido lipoico, acido urico, L-arginina e coenzima Q10). Accanto a queste, esistono diverse molecole antiossidanti esogene di origine animale o vegetale, introdotte perlopiù dalla dieta o dall'integrazione nutrizionale (es. Vitamine E, C, A, polifenoli); alcuni elementi chimici come il selenio (Se) e lo zinco (Zn) vengono considerati antiossidanti anche se non svolgono direttamente questa funzione ma sono necessari per l'attività di alcuni enzimi antiossidanti.

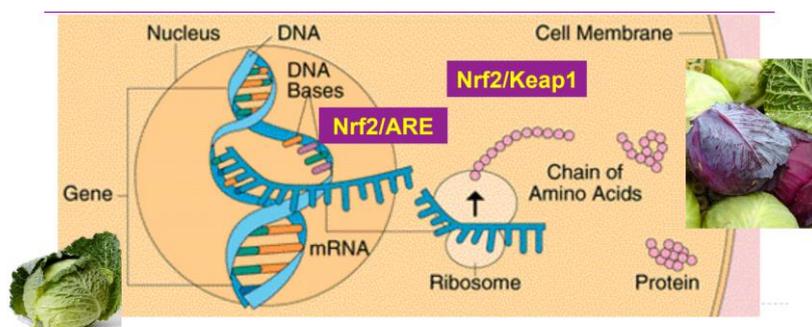


I sistemi di scavenger (spazzini) rappresentano utili barriere contro il danno ossidativo e consistono in una serie di enzimi atti all'arresto della cascata di reazioni dei radicali liberi:

- superossido dismutasi, converte il superossido in perossido di idrogeno;
- catalasi, scompono l'acqua ossigenata in acqua e ossigeno molecolare;
- glutatione perossidasi, spazza via i perossidi a spese del glutatione.

Gli enzimi scavenger: superossido dismutasi, glutatione perossidasi e catalasi rimuovono quindi i superossidi cellulari mentre diversi antiossidanti idrosolubili e liposolubili: sono distribuiti sulle membrane e nel citosol

La via *Keap1-Nrf2-ARE* (Kelch-like ECH-Associating protein 1 - fattore nucleare eritroide 2 correlato al fattore 2-elemento di risposta antiossidante) è un sistema di segnalazione redox-sensibile che svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi cellulare in condizioni di stress, infiammatorie, cancerogene e pro-apoptotiche; viene considerato uno dei principali meccanismi di difesa dell'organismo nei confronti di stress ossidativo, elettrofili e xenobiotici.



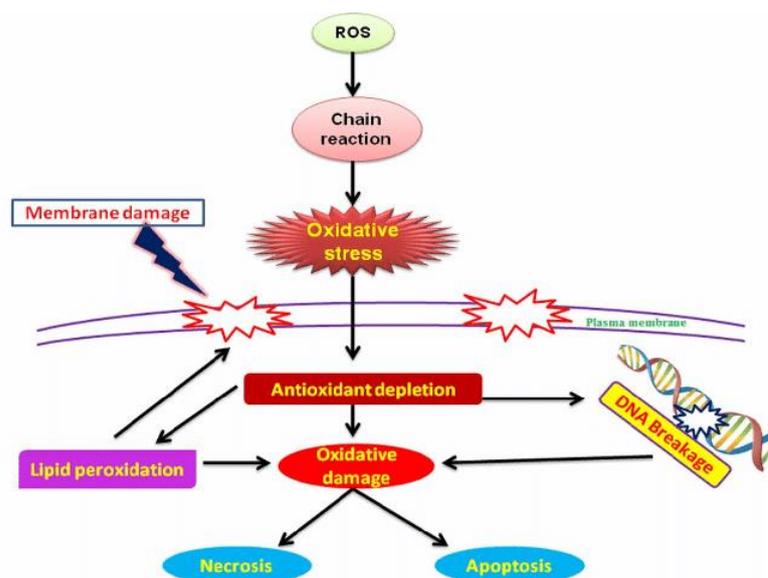
Agente chemiopreventivo sulforafano: isotiocianato derivato dalle verdure crucifere. L'attivazione trascrizionale della detossificazione di fase II regolata dall'elemento di risposta antiossidante (ARE) e dei geni antiossidanti attraverso l'induzione del fattore di trascrizione NF-E2 correlato al fattore 2 (Nrf2) è considerato il meccanismo principale della sua azione chemiopreventiva. Il livello cellulare di Nrf2 è strettamente regolato dalla proteolisi attraverso la poliubiquitinazione dipendente dalla proteina 1 (Keap1) associata a Cullin3 (Cul3)/Kelch-like ECH. Il sulforafano è un elettrofilo che può reagire con i tioli proteici per formare addotti tionoacilici e si ritiene che influenzi i residui Cys (cisteina) nella proteina Keap1. Inoltre il sulforafano potrebbe influenzare l'attività di una varietà di chinasi intracellulari per fosforilare le proteine Nrf2, che determina il traffico nucleocitoplasmatico di Nrf2 o modula la stabilità della proteina Nrf2

Quando la produzione di ROS aumenta, in quantità e durata nel tempo, al punto di superare tali barriere difensive, iniziano a mostrarsi effetti dannosi su importanti strutture cellulari come proteine, lipidi e acidi nucleici. Numerose evidenze dimostrano che lo stress ossidativo, se non strettamente controllato, può essere responsabile, con diversi gradi di importanza, dell'insorgenza e/o della progressione di numerose malattie, sia croniche sia degenerative (es. cancro, diabete, disordini metabolici, aterosclerosi e malattie cardiovascolari, artrite reumatoide, disfunzioni renali e polmonari, disturbi neurologici, ritardata maturazione sessuale e inizio pubertà), oltre ad accelerare il processo di invecchiamento corporeo e causare patologie acute (es. danni fisici e ictus).

Come detto prima, i radicali liberi e gli ossidanti, se in eccesso, danno origine al fenomeno noto come stress ossidativo; questo è un processo dannoso che può influenzare negativamente diverse strutture cellulari, come membrane, lipidi, proteine, lipoproteine e acido desossiribonucleico (DNA). Ad esempio un eccesso di radicale idrossile ($\bullet\text{OH}$) e perossinitrito (NO_3^-) può causare perossidazione lipidica, danneggiando così le membrane cellulari e le lipoproteine. Questo a sua volta porterà alla formazione di malondialdeide (MDA) e dieni coniugati, noti per essere citotossici e mutageni. Essendo una reazione a catena radicale, la perossidazione lipidica si diffonde molto rapidamente interessando una grande quantità di molecole lipidiche. Le proteine possono essere danneggiate dallo stress ossidativo, subendo modificazioni conformazionali in grado di determinare una perdita o una compromissione della loro attività enzimatica. Il DNA è soggetto a lesioni legate allo stress ossidativo, la più rappresentativa delle quali è la formazione di 8-oxo-2'-deossiguanosina (8-OHdG); si tratta di una lesione del DNA particolarmente pernicioso, che può essere responsabile delle mutagenesi, come sottolineato da Nishida N et al. (2013). Può anche accadere una perdita nell'informazione epigenetica, probabilmente a causa di una compromissione dell'attività di metilazione dell'isola CpG nei promotori genici. Valavanidis e colleghi (2013) hanno già proposto livelli di 8-OHdG

in un tessuto come biomarcatore dello stress ossidativo. Naturalmente le cellule possono mettere in atto diversi meccanismi, come la riparazione dell'escissione della base (BER) o gli antiossidanti, come risposta di difesa contro le lesioni del DNA. In presenza di eccesso di radicali liberi la matrice extracellulare (MEC) può andare incontro a disgregazione e quindi perdita funzionale dei recettori transmembrana con conseguente danno mitocondriale e di altri organuli cellulari, blocco della catena respiratoria e quindi della produzione energetica, morte cellulare con sostituzione di collagene ossia fibrosi (Izzo M, 2001): stress ossidativo → attivazione MMPs e blocco TIMPs (inibitori delle MMPs) → Danno matriciale globale.

Riassumendo possiamo affermare che lo stress ossidativo e i radicali liberi si confermano, in condizioni di eccesso di presenza, responsabili di diverse condizioni patologiche che colpiscono diversi tessuti e sistemi, rappresentando uno dei danni più importanti e pervasivi per la salute umana.



Gli **antiossidanti**, in quanto classe di composti in grado di contrastare lo stress ossidativo e mitigarne gli effetti sulla salute degli individui, hanno ottenuto enorme attenzione da parte della comunità scientifica biomedica; tali composti non solo hanno mostrato un buon grado di efficacia in termini di prevenzione e/o cura delle malattie ma godono anche della percezione generale (come vedremo non del tutto corrispondente alla realtà) che siano esenti da importanti effetti collaterali. Diversi antiossidanti, quali la vitamina E, i flavonoidi e i polifenoli, sono stati quindi impiegati negli ultimi anni per il loro effettivo o presunto effetto benefico contro lo stress ossidativo; tale approccio terapeutico viene utilizzato per curare condizioni patologiche, come il cancro, con un certo grado di successo clinico.

Il termine *vitamina E* comprende una costellazione di molecole lipofile (α -, β -, γ - e δ -tocoferolo e α -, β -, γ - e δ -tocotrienolo), di cui la forma più attiva è RRR- α -tocoferolo, sintetizzate da organismi vegetali [48] e contenute in oli e semi commestibili, nonché negli alimenti arricchiti artificialmente in α -tocoferolo. Le forme α e γ -tocoferolo della vitamina E esercitano un insieme differenziale di effetti biologici, che non possono essere sempre considerati positivi per la salute umana; questo è un aspetto da tenere in considerazione quando si pensa di arricchire il contenuto di vitamina E in una dieta a scopo antiossidante. Gli oli di oliva e di girasole, che contengono poco o per niente γ -tocoferolo, sembrano essere da preferire all'olio di semi di soia, in quanto quest'ultimo sembra responsabile di un aumento del γ -tocoferolo plasmatico che appare collegato a una prevalenza di problemi asmatici, indipendentemente dai livelli plasmatici di α -tocoferolo (Cook-Mills J M, 2013).

I *flavonoidi* sono una classe di composti polifenolici a struttura benzo- γ -pironica ampiamente rappresentata nelle piante, responsabili di diverse attività farmacologiche. Queste sostanze sono state studiate per i potenziali benefici come antiossidanti, azione mediata dai loro gruppi idrossilici funzionali che sono in grado di eseguire scavenging dei radicali liberi e/o di chelare ioni metallici. Tuttavia i flavonoidi devono essere gestiti con attenzione e la loro integrazione/arricchimento nella dieta deve tenere conto anche di alcuni potenziali inconvenienti riguardanti la salute e il benessere umano. La genisteina è un isoflavone della soia che è probabilmente il composto flavonoide più interessante e ben studiato, per le sue ampie attività farmacologiche.

Gli **agenti proossidanti**, oltre ai loro ben noti effetti dannosi sulla salute umana, sono stati studiati e, in taluni casi, utilizzati come agenti terapeutici principalmente contro le malattie del cancro. Di seguito una breve descrizione di due composti proossidanti emergenti, l'acido ascorbico e i polifenoli, e il proossidante più noto e impiegato in terapia ossia le radiazioni ionizzanti.

L'*acido ascorbico* (vitamina C) è un composto idrosolubile classificato nel gruppo degli antiossidanti naturali. L'ascorbato reagisce con i ROS, spegnendoli e favorendo la conversione in semiidroascorbato radicale, che è una specie chimica poco reattiva, riducendo così efficacemente il rischio di cancro sopprimendo i radicali liberi e lo stress ossidativo. Oltre a questo, l'ascorbato riduce anche gli ioni metallici come Fe^{3+} e Cu^{3+} , favorendo una reazione che produce radicali liberi altamente reattivi (dalla cosiddetta reazione di Fenton); è stato riportato che questi radicali sono in grado di indurre citotossicità causando rotture del filamento del DNA e modificazioni delle basi; questo effetto sembra essere più rilevante sulle cellule

tumorali. In generale, ci sono stati diversi studi che hanno valutato le attività antiblastiche dell'acido ascorbico, principalmente in vitro su diverse linee cellulari. Nonostante questi interessanti risultati, c'è l'urgenza di condurre più ricerche, sia in vitro sia in vivo, per valutare definitivamente la modalità d'azione e l'efficacia dell'acido ascorbico come agente antitumorale proossidativo.

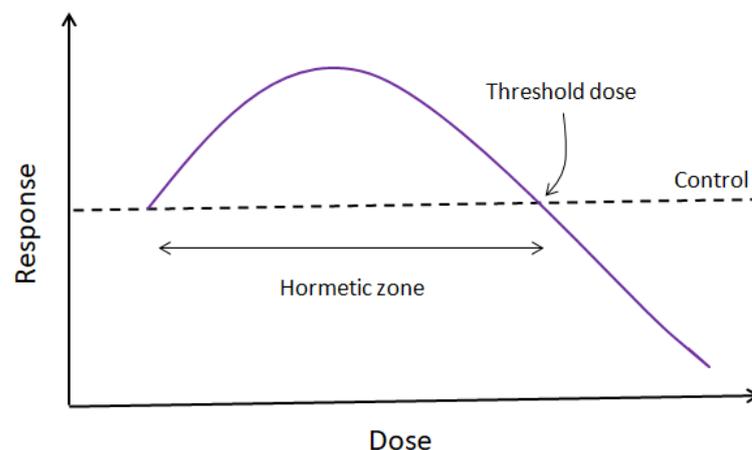
In condizioni quali alte concentrazioni, pH elevato e presenza di metalli redox-attivi, i composti fenolici (*polifenoli*) possono acquisire un comportamento proossidante (Prochazkova D et al, 2011). I polifenoli possono anche indurre stress ossidativo attraverso i metalli di transizione, promuovendo la generazione di radicali idrossilici mediante reazioni di Fenton o Fenton-like; è importante notare che gli ioni di metalli di transizione sono più rappresentati nel cancro che nelle cellule normali. I polifenoli proossidanti sembrano esercitare la loro attività citotossica inducendo l'apoptosi e l'arresto del ciclo cellulare attraverso diversi percorsi. Gli antociani, pigmenti presenti nel vino rosso e nei frutti delle bacche (*Aronia melanocarpa*, Rosaceae, *Vaccinium myrtillus* ed Ericaceae), causano l'apoptosi nelle cellule tumorali aumentando la formazione intracellulare di ROS (Alhosin M et al, 2015). L'esculetina, un derivato cumarinico presente in piante come la cicoria (*Cichorium intybus* e Asteraceae), ha mostrato attività antiproliferativa sia in vivo sia in vitro contro il carcinoma epatocellulare, tramite effetto citotossico (Yang J et al, 2010). La curcumina, un composto estratto dalla *Curcuma longa*, ha indotto l'apoptosi mediata da ROS nelle cellule BGC-823 gastriche umane attivando la cascata di segnalazione della chinasi 1 (ASK1) che regola il segnale dell'apoptosi (ASK1/MKK4/JNK) [Liang T et al, 2014]. Negli ultimi anni, un'ampia quantità di studi in vitro ha indagato gli effetti proossidativi dei polifenoli contro la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali, presentando tutti risultati interessanti che tuttavia necessitano di essere confermati da ricerche più approfondite.

La capacità delle *radiazioni ionizzanti* di contrastare la proliferazione delle cellule tumorali è ampiamente studiata e utilizzata nella pratica clinica (quasi il 40% dei malati di cancro è stato trattato con questo approccio almeno una volta [Tubiana M, 1992]). Tuttavia negli ultimi decenni c'è stato un ampio sforzo per comprendere la risposta cellulare fisica e molecolare che segue l'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Sono stati messi in atto numerosi progressi tecnologici (es. IMRT, IGRT, SRT) al fine di raggiungere il livello di precisione richiesto per sfruttare l'attività proossidante evitando, per quanto possibile, gli effetti collaterali in termini di danno cellulare indotto da stress ossidativo su cellule e tessuti sani.

Si può quindi giungere alla conclusione che, se è vero che gli antiossidanti possono essere molto utili nella prevenzione, gestione o cura delle patologie umane, altrettanto vero risulta che non sono immuni a generare effetti negativi. D'altro canto, determinati agenti proossidanti, di cui alcuni considerati e utilizzati anche come antiossidanti, possono essere utili per la salute umana, in particolare per quanto riguarda il trattamento del cancro; lo stress ossidativo, in quanto fenomeno fisiologico, pur rappresentando uno dei maggiori danni alla salute, può al contempo essere sfruttato come strumento di trattamento quando e se saremo in grado di operare una sicura "messa a punto" di questo processo all'interno dell'organismo umano.

Secondo diversi ricercatori questo "effetto paradossoso" degli antiossidanti potrebbe essere dovuto a diversi fattori tra cui:

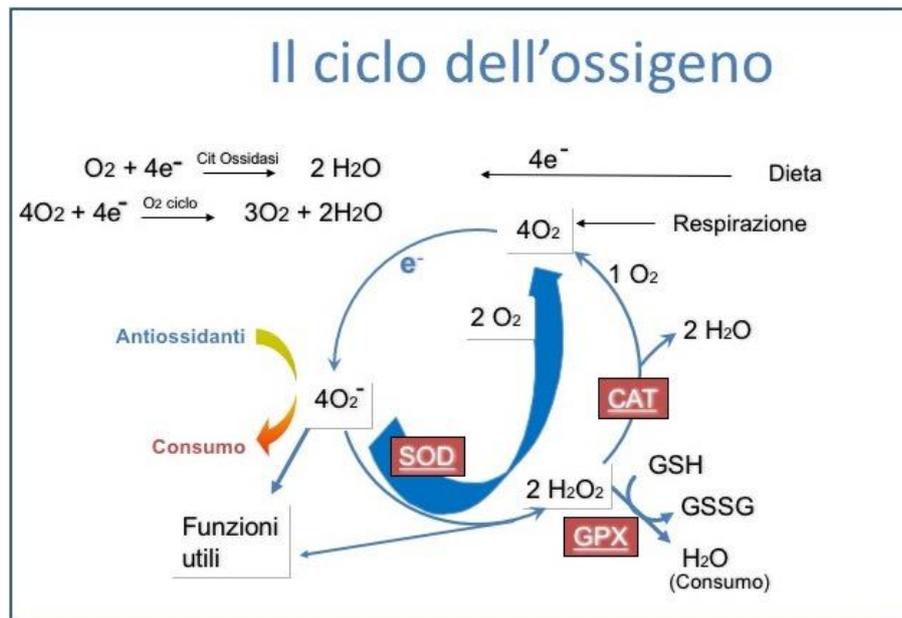
- Azione sinergica a quella dei principali antiossidanti da parte di altre sostanze presenti nei cibi;
- Azione specie-specifica degli antiossidanti (diversa vegetali - animali);
- Azione dose-dipendente degli antiossidanti (vedi anche fenomeno della ormesi).



L'ormési (Hormesis) è la risposta adattativa bifasica dose-dipendente, attuata da molti organismi/sistemi biologici esposti ad un'ampia gamma di stimoli ambientali (stressor, farmaci, integratori ecc.), caratterizzata di norma da un iniziale aumento della funzione interessata (30-60% maggiore del controllo) a basse dosi dell'agente ambientale e dall'inibizione della stessa funzione alle alte dosi (Amendola, Cerioli, Migliore, 2006, 2008)

Di fatto ciò che può avvenire nella catena di trasporto degli elettroni (processo cellulare di ossidoriduzione che avviene nei mitocondri) quando interviene un antiossidante "estraneo" è la sottrazione di una molecola di ossigeno (impedendo così che svolga la sua funzione fondamentale nella catena) mentre con i normali sistemi di difesa dell'organismo (SOD) la

molecola di ossigeno viene utilizzata e "riciclata". Potrebbe essere questo il motivo per cui la supplementazione con antiossidanti peggiora le prestazioni sportive e il relativo recupero.



SOD (superossido dismutasi), CAT (catalasi), GSH (glutazione), GPX (glutazione perossidasi), GSSG (Glutathione disulfide)

Lo stato attuale delle conoscenze scientifiche sconsiglia di integrare dosi elevate di molecole isolate antiossidanti (naturali o di sintesi) in soggetti sani e ancor più sportivi. Pertanto, a oggi, la nutrizione, ossia l'ottimizzazione della dieta correttamente compensata nutraceuticamente, rappresenta il sistema più esente da effetti collaterali e probabilmente più efficace in special modo se adottato in prevenzione e in combinazione a un adeguato stile di vita.

Barriera antiossidante nei sistemi biologici

- **Sistemi Enzimatici Diretti**
 - Glutazione Perossidasi
 - Superossido Dismutasi
 - Catalasi
 - Chinone Reduttasi
- **Sistemi non Enzimatici**
 - Vit. E e Vit. C
 - Glutazione
 - Flavonoidi
 - β-Carotene
 - Ubichinone
 - Acido Urico
 - Ferritina
 - Ceruloplasmina
 - Albumina - Bilirubina
 - Selenio - Manganese
 - Zinco e Rame
- **Indiretti**
 - GSH-S Transferasi
 - GSSG Reduttasi

ALIMENTI RICCHI DI GLUTATIONE

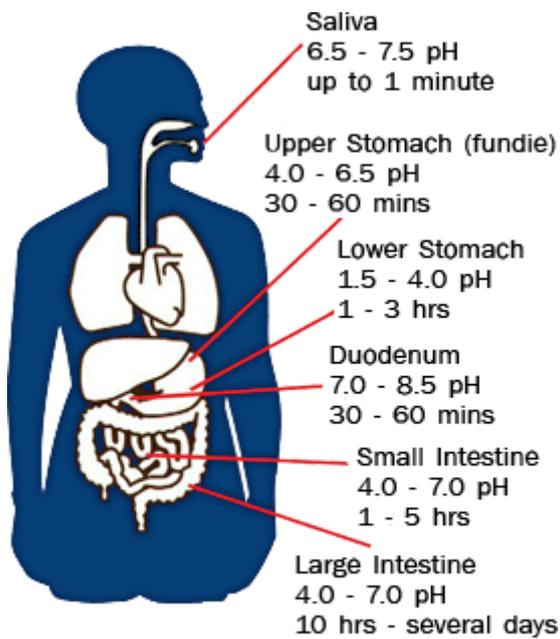
Avocado, cocomero, asparagi, pompelmo, patate, fragole, pomodori, arance, melone, carote, spinaci, pesche.

▶ Quando cuociamo o riscaldiamo le verdure o la frutta, il glutatione presente in questi alimenti viene completamente distrutto.

| Caroteni | |
|--|---|
| Alfa e Beta carotene | Frutta e verdura di colore arancione (melone, pesche, albicocca, zucca, cachi, carote, ecc.) Verdura di colore verde scuro (spinaci, bieta, lattuga, ecc.) |
| Licopene | Pomodoro, anguria e pompelmo rosa |
| Luteina | Verdura a foglia e di colore verde (spinaci, cavoli, zucchine, piselli e broccoli) • |
| Polifenoli | |
| <i>Flavonoidi</i> | |
| Catechine | Molti tipi di frutta, tè verde, cacao |
| Flavonoli (quercetina, kaempferolo, miricetina, ecc.) | Cipolla, cavolo riccio, porri, broccoli, mirtilli, uva rossa, tè |
| Antocianine | Frutti rossi, frutti di bosco, rape rosse, arance rosse |
| Isoflavoni (steroli vegetali) | Legumi (principalmente soia), frutta secca, funghi, orzo |
| Flavanoni (esperidina, naringenina) | Agrumi in particolare arancia e pompelmo |
| <i>Non flavonoidi</i> | |
| Acidi fenolici | Vino, caffè, tè |
| Stilbeni (resveratrolo) | Uve, vino rosso, bacche e frutti di bosco |
| Lignani | Cereali integrali, legumi, asparagi, broccoli e carote |
| <i>Glucosinolati e metaboliti (composti solforati ad es. isotiocianati, ditiolioni, allisolfuro, indoli)</i> | Cavoli, broccoli, cavolfiori, cavolini di Bruxelles, rape, rapanelli, rucola, rafano, crescione, cipolla, aglio, ecc. |

Composti bioattivi e relative fonti alimentari (Ghiselli A et al, 2018)

Nutrizione acida/alcalina



This diagram illustrates the average time food spends in each part of the digestive system along with the average pH.

I processi metabolici producono continuamente acidi (tramite il metabolismo di grassi e lipidi in modo particolare) e, in grado minore, basi (in prevalenza da metabolismo degli aminoacidi anionici glutammato e aspartato e da ossidazione e consumo di anioni organici come il lattato e il citrato produttori HCO_3^-). Per preservare la funzione cellulare, l'organismo ha elaborato meccanismi che mantengono la concentrazione ematica degli H^+ (altamente reattivi) in un intervallo piuttosto ristretto, tipicamente con un pH di 7,43-7,37 (da 37 a 43 nmol/L).

L'equilibrio acido-base è mantenuto da:

- Sistemi chimici tampone (buffer) intra ed extracellulari, forniscono una risposta immediata alle alterazioni dell'equilibrio acido-base, il più importante tampone extracellulare è il sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ ossia $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, un aumento di H^+ sposta l'equazione a destra e genera CO_2 ; la concentrazione di CO_2 può essere controllata finemente dalla ventilazione alveolare, le concentrazioni di H^+ e HCO_3^- possono essere regolate in maniera precisa mediante l'escrezione renale; anche l'osso svolge un importante ruolo tampone, specialmente dei carichi di acido;
- Attività polmonare, la CO_2 viene espirata e il pH del sangue sale, la regolazione polmonare avviene entro minuti o ore ed è efficace al 50-75% (non normalizza completamente il pH);
- Attività renale, che controlla il pH regolando la quantità di HCO_3^- espulsa o riassorbita (il riassorbimento di HCO_3^- equivale all'eliminazione di H^+ libero), avviene nel giro di ore o giorni.

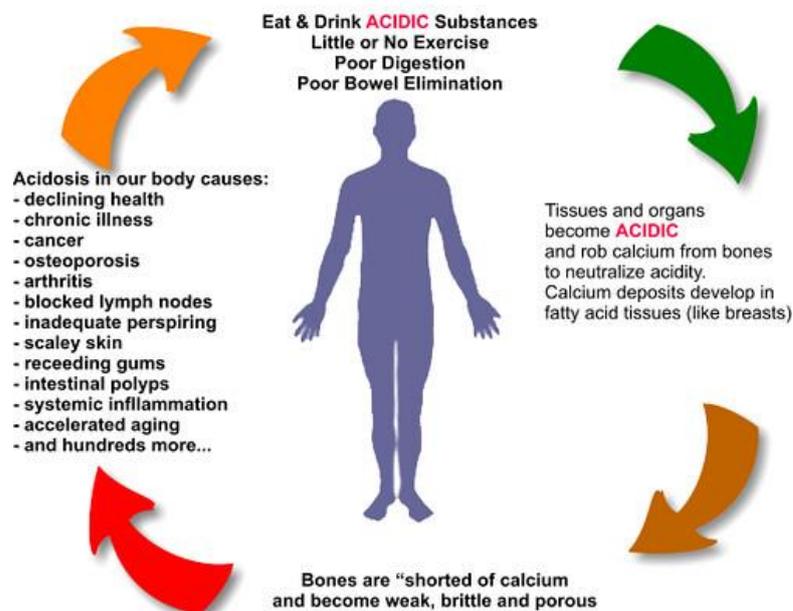
Per acidosi si intende la condizione in cui il pH corporeo si sposta verso l'acido invece di avere parametri intorno alla neutralità (7) comportando il rischio di importanti problemi di salute. Seppur questo squilibrio acido-base è, marcato o lieve, a lungo andare, possa alterare anche il pH arterioso (pH arterioso <7,35), questa acidità è propria dei tessuti organici e non si misura

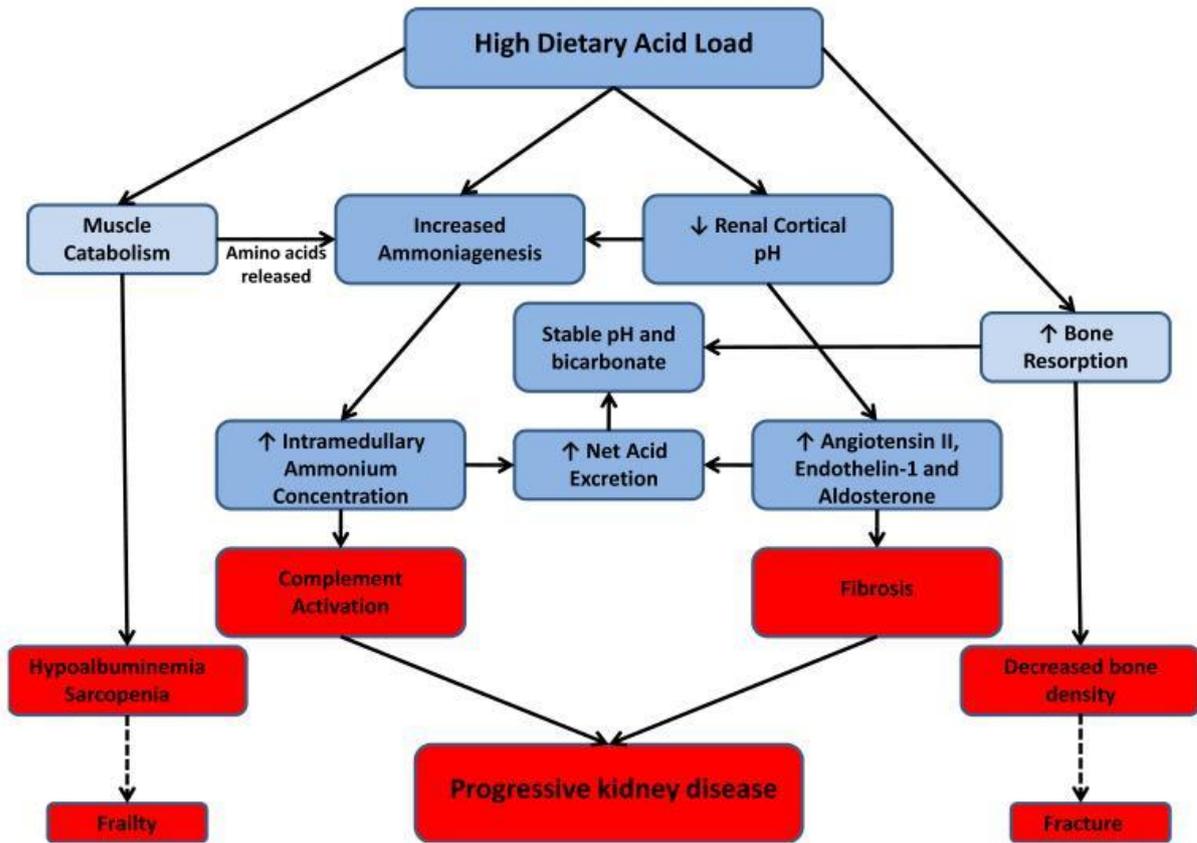
quindi dal sangue in circolo ma preferibilmente attraverso ad esempio il test dell'urina (valore ideale 7,2-7,3).

Acidosi, infiammazione cronica e stress ossidativo rappresentano i nemici più subdoli e pericolosi per la nostra salute. Queste condizioni possono instaurarsi quando il sistema di detossificazione risulta insufficiente o inadeguato alla situazione in corso. Un eccesso di presenza di acidi nel nostro organismo insieme alla ridotta neutralizzazione di essi (per carenza di minerali, vitamine e sostanze alcaline) determina uno stato di *acidosi* in cui l'organismo è costretto ad adottare delle soluzioni alternative: conversione di acidi liquidi in solidi (colesterolo, grasso, acido urico, urati, solfati, fosfati, calcoli renali, calcoli biliari ecc.) e loro deposito nel tessuto connettivo, stazione di passaggio con la matrice extra-cellulare (MEC) tra gli umori (sangue, linfa) e le cellule. Il tessuto connettivo è soprattutto il campo di battaglia tra il sistema difensivo del corpo e gli stressor ed è la sede del principale meccanismo biologico di difesa che l'organismo mette in atto contro le infezioni e le trasformazioni tumorali delle nostre cellule prima di lasciarsi invadere: l'infiammazione e la febbre. L' "intasamento" del connettivo è pertanto alla base della degenerazione corporea. A questo punto vi è il rischio che si instauri un'*infiammazione cronica*. Interviene infatti il sistema immunitario (mobilitazione di macrofagi, granulociti neutrofili, linfociti T e B) che cerca di ripulire il tessuto connettivo da questi scarti, rilasciando però sostanze pro-infiammatorie (istamina, serotonina, prostaglandine, leucotrieni, fattore attivante le piastrine PAF) e radicali liberi. Se questa azione del sistema immunitario è inizialmente un meraviglioso meccanismo di difesa e di detossificazione (ossia un sistema di riequilibrio e ripristino dell'omeostasi), a lungo andare esso può diventare nocivo per l'organismo, soprattutto se l'infiammazione viene repressa con antinfiammatori chimici; sopprimere sistematicamente le infiammazioni con antinfiammatori determina un accumulo sempre maggiore di tossine nel connettivo, con alterazione della produzione di proteine e quindi formazione di proteine "anomale o selvagge" (in quanto formate non solo da materiale proprio "self" ma anche da "pezzi" estranei "non self") che non essendo più riconosciute dal sistema Immunitario vengono da esso attaccate col rischio di innescare patologie autoimmuni. Inoltre il rilascio prolungato di sostanze infiammatorie e ancor più quello delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) creano danni al tessuto sano con possibili processi di degenerazione cellulare e neoplasia. Tali sostanze sono infatti in grado di aggredire il DNA e tutti i sistemi vitali cellulari compresa la membrana cellulare: la cellula degenera e muore. In particolare è stato dimostrato che la dannosa attività dei radicali liberi è da individuarsi nella facilità con la quale questi reagiscono con gli acidi grassi insaturi (lipoperossidazione o degenerazione grassa); un processo chimico molto dannoso legato direttamente all'aumento del rischio

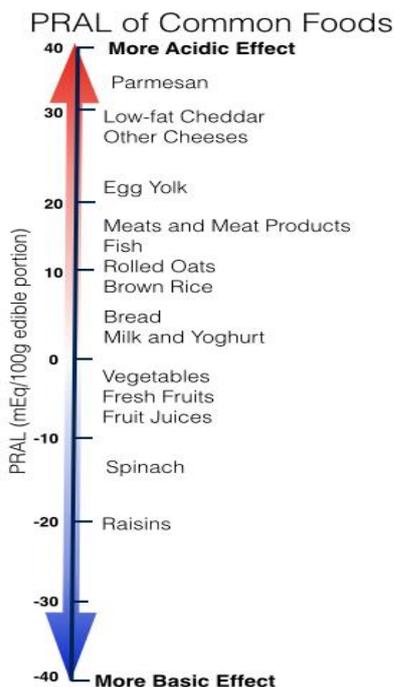
arteriosclerotico e all'invecchiamento. Lo *stress ossidativo* è quindi potenzialmente deleterio per il nostro organismo, il quale per difendersi da ciò ha a disposizione dei sistemi enzimatici antiossidanti, quali: superossidodismutasi (SOD), catalasi, glutazione perossidasi. Purtroppo questi sistemi seppur molto efficaci ed efficienti non sono in grado di contrastare l'eccessivo aumento di radicali liberi dovuto a: inquinamento ambientale, radiazioni elettromagnetiche (elettrosmog), carenze nutrizionali, stress, traumi psichici e fisici, farmaci di sintesi, acidosi, stati Infiammatori; intensa attività sportiva ecc.

THE "ACIDOSIS" CYCLE



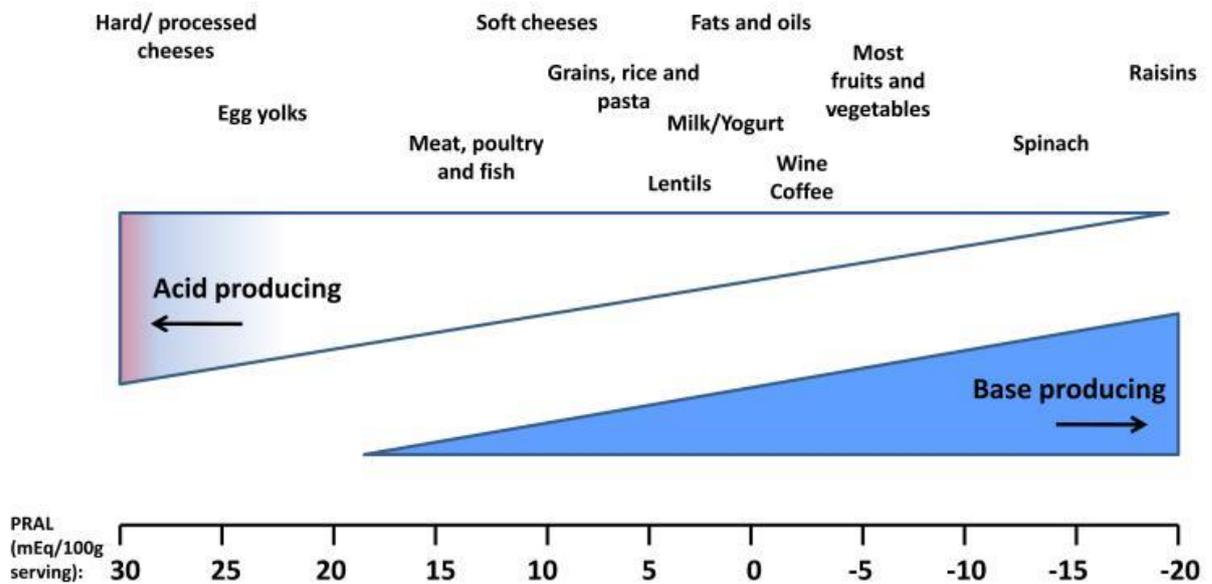


Adattamenti fisiologici proposti e conseguenze risultanti da un elevato carico di acido della dieta nel contesto della malattia renale cronica; le caselle blu rappresentano le risposte fisiologiche e le caselle rosse i loro potenziali effetti avversi, le linee tratteggiate rappresentano sequele cliniche previste in maniera indiretta secondo la evidence corrente (Scialla J, Anderson C, 2013)



PRAL (Potential Renal Acid Load) rappresenta un metodo scientificamente validato che determina sia il pH (determinabile con la semplice analisi delle ceneri) sia effetto chimico acido-base di un alimento o integratore sull'organismo. Elementi che determinano un abbassamento del pH sanguigno (PRAL +) sono prevalentemente zolfo (S) e fosforo (P) mentre quelli che lo alzano (PRAL -) sono magnesio (Mg), potassio (K) e calcio (Ca).

Gli alimenti alcalinizzanti (PRAL < -10) sono prevalentemente frutta, verdura, leguminose e cereali integrali (non raffinati), mentre gli acidificanti (PRAL > 10) sono di norma gli alimenti di origine animale.



Il PRAL degli alimenti selezionati (porzioni da 100 g) è adattato dalle stime eseguite da Remer (Remer T, Manz F, 1994) e calcolato come: $PRAL (mEq/d) = 0,49 \times \text{proteine (g/d)} + 0,037 \times P (mg/giorno) - 0,021 \times K (mg/giorno) - 0,026 \times Mg (mg/giorno) - 0,013 \times Ca (mg/giorno) -$ (Scialla J, Anderson C, 2013)

Fibre, SCFA e immunità

Le fibre alimentari sono sostanze organiche (perlopiù polisaccaridi e oligosaccaridi) che l'organismo umano non è in grado di digerire (non possedendo gli appositi enzimi) e assorbire. Le fibre non comportano quindi un intake calorico ma nutrono il microbiota intestinale e possono comportare benefici sulla salute a livello sistemico. Esse si ritrovano negli alimenti di origine vegetale: frutta, ortaggi, verdura, cereali, legumi, funghi. La fibra alimentare si distingue in solubile e insolubile a secondo che lo sia o meno in acqua.

La *fibra alimentare insolubile* comprende la cellulosa (il più importante dei polisaccaridi strutturali delle pareti cellulari vegetali, si differenzia dall'amido in quanto le molecole di glucosio sono legate con legame glicosidico beta anziché alfa), le emicellulose (componenti polisaccaridiche della parete delle cellule vegetali) e le lignine (polimeri complessi composti da unità cicliche di fenilpropano associati alla cellulosa). All'interno dell'intestino questo tipo di fibra non viene fermentata e assorbe acqua aumentando volume, peso e morbidezza delle feci, stimola la motilità intestinale velocizzando il transito intestinale, interferendo con l'assorbimento dei nutrienti e riducendo il tempo di permanenza nell'intestino delle sostanze

tossiche per la mucosa intestinale. Le principali fonti di fibra insolubile sono: cereali integrali, legumi, verdure a foglie verde, zucchine, semi di lino, frutta secca, frutta fresca.

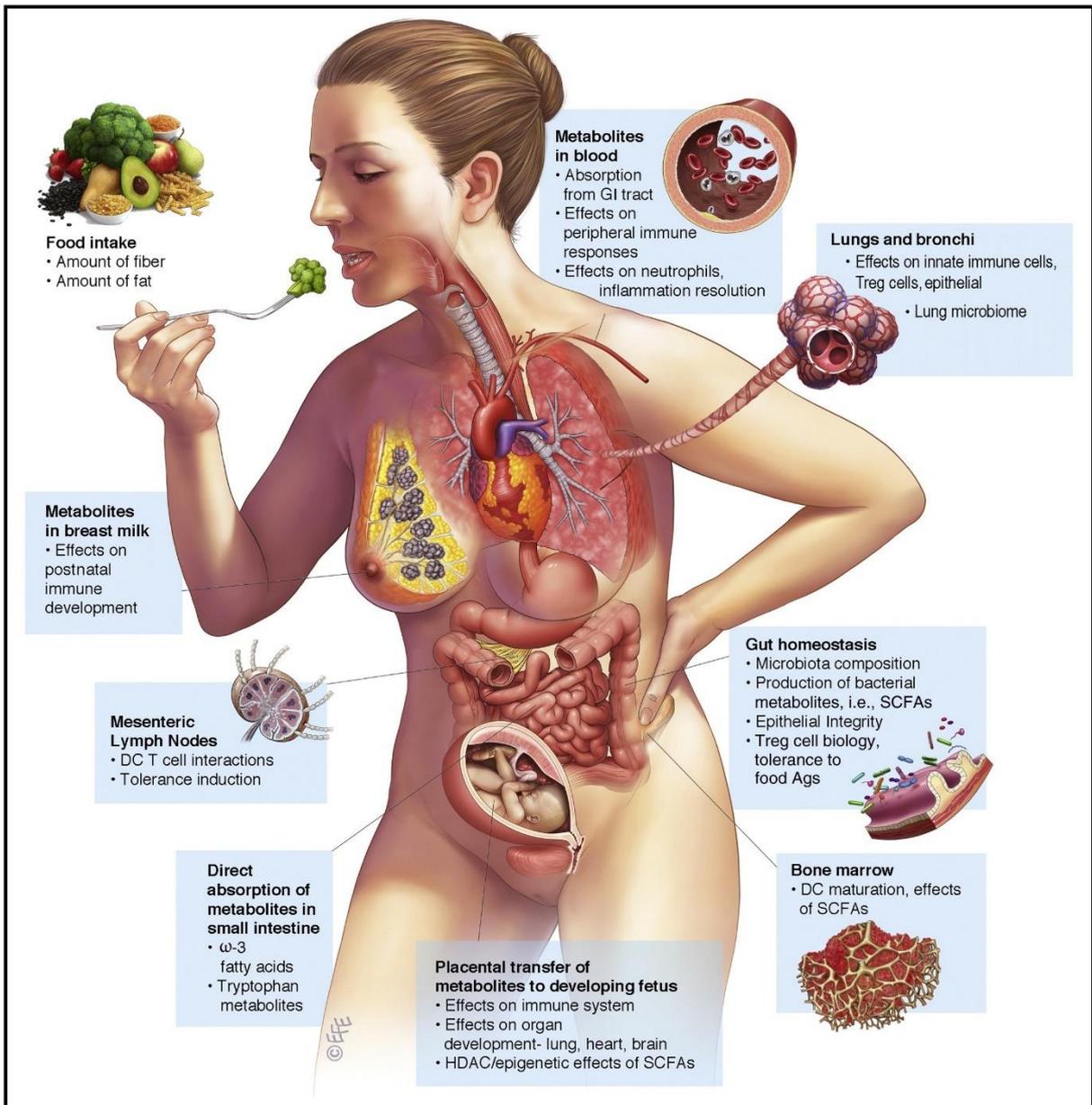
Le principali fonti alimentari di fibra solubile sono: frutta fresca, broccoli, patate, carote, legumi, avena, orzo, semi di psillio. La fibra alimentare solubile si compone di polisaccaridi, quali betaglucani, mucillagini, gomme, pectine, inulina (fruttani), e oligosaccaridi quali i galattooligosaccaridi (GOS), fruttooligosaccaridi (FOS). Una volta ingerita essa diviene gelatinosa-viscosa, in grado di rallentare i tempi di svuotamento gastrico, provocando anche un senso di pienezza (per distensione delle pareti e stimolo dei relativi recettori) e di chelare macronutrienti, quali glucidi e lipidi (colesterolo incluso). La fibra solubile è maggiormente fermentescibile ad opera del microbiota del colon producendo principalmente *acidi grassi a corta catena (SCFA)*: acetato, propionato, butirrato.

La fibra negli alimenti (g/100g)

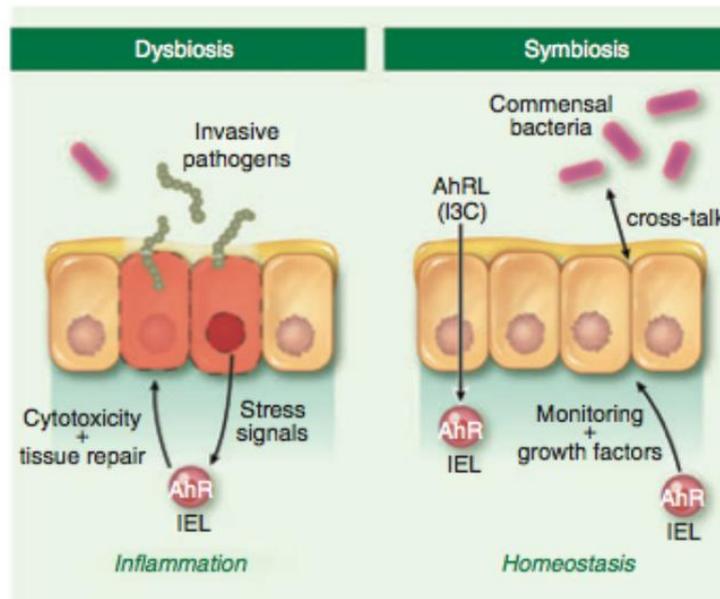
| | insolubili | solubili |
|---------------------------|------------|----------|
| Crusca all bran | 21,5 | 0,9 |
| Farina di frumento | 0,9 | 1,5 |
| Pane bianco | 1,7 | 1,4 |
| Pane integrale | 5,3 | 1,1 |
| Cornflakes | 3,4 | 8,8 |
| Legumi (media) | 6,5 | 0,6 |
| Verdura (media) | 1,9 | 0,5 |
| Frutta (media, non secca) | 1,6 | 0,5 |

Risulta ormai chiaro che la dieta gioca un ruolo significativo nella formazione del microbioma, con esperimenti che dimostrano che un cambiamento acuto nella dieta, ad esempio con una dieta strettamente animale o vegetale, altera la composizione microbica entro sole 24 ore dall'inizio, con ritorno a quella di partenza entro 48 ore dall'interruzione della dieta (David LA et al, 2014). Sappiamo che i microbi presenti nell'intestino distale contribuiscono alla salute dell'ospite attraverso la biosintesi di vitamine e aminoacidi essenziali nonché la generazione di importanti sottoprodotti metabolici dei componenti dietetici non digeriti dall'intestino tenue. Gli SCFA (specie l'acetato) vengono assorbiti dall'intestino, vanno in circolo e influenzano positivamente l'attività del sistema immunitario: agiscono come una delle principali fonti di energia per le cellule epiteliali intestinali e possono quindi rafforzare la barriera mucosale (Topping DL et al, 2001), inoltre studi condotti su topi privi di germi (germ-free) suggeriscono che il microbiota promuove direttamente l'immunità intestinale locale attraverso i suoi effetti sull'espressione del recettore toll-like (TLR) [Lundin A et al, 2008], sulle cellule presentanti

l'antigene (cellule APC), sui linfociti T differenziati e sui follicoli linfoidi (Belkaid Y et al, 2014), nonché influenzando l'immunità sistemica attraverso l'aumento dei linfociti T CD4+ splenici e l'espressione di anticorpi sistemici (Noverr MC et al, 2004). Altri studi dimostrano che gli SCFA stimolano la produzione di muco a livello epiteliale, inducono la secrezione intestinale di benefiche immunoglobuline (IgA), aumentano la produzione di Treg (il butirato in modo particolare), bloccano l'attivazione dell'infiammazione locale, inibiscono la produzione di NF-kB, si legano ai recettori accoppiati a proteina G sensibili ai metaboliti (GPCRs - metabolite-sensing Gprotein-coupled) presenti nel colon, in teoria su tutte le cellule del sistema immunitario, cellule del pancreas e sugli adipociti (anche gli omega-3 e il triptofano si legano direttamente ai recettori GPC modulando l'attività del sistema immunitario) [Jobin C, 2014].

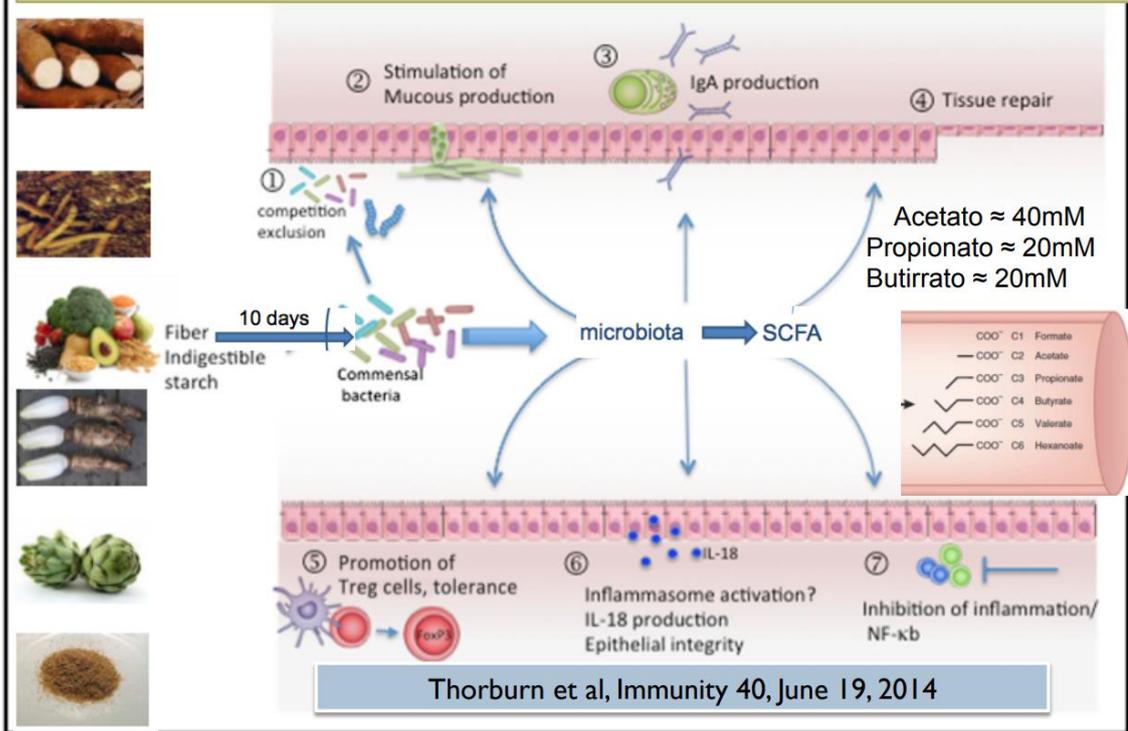


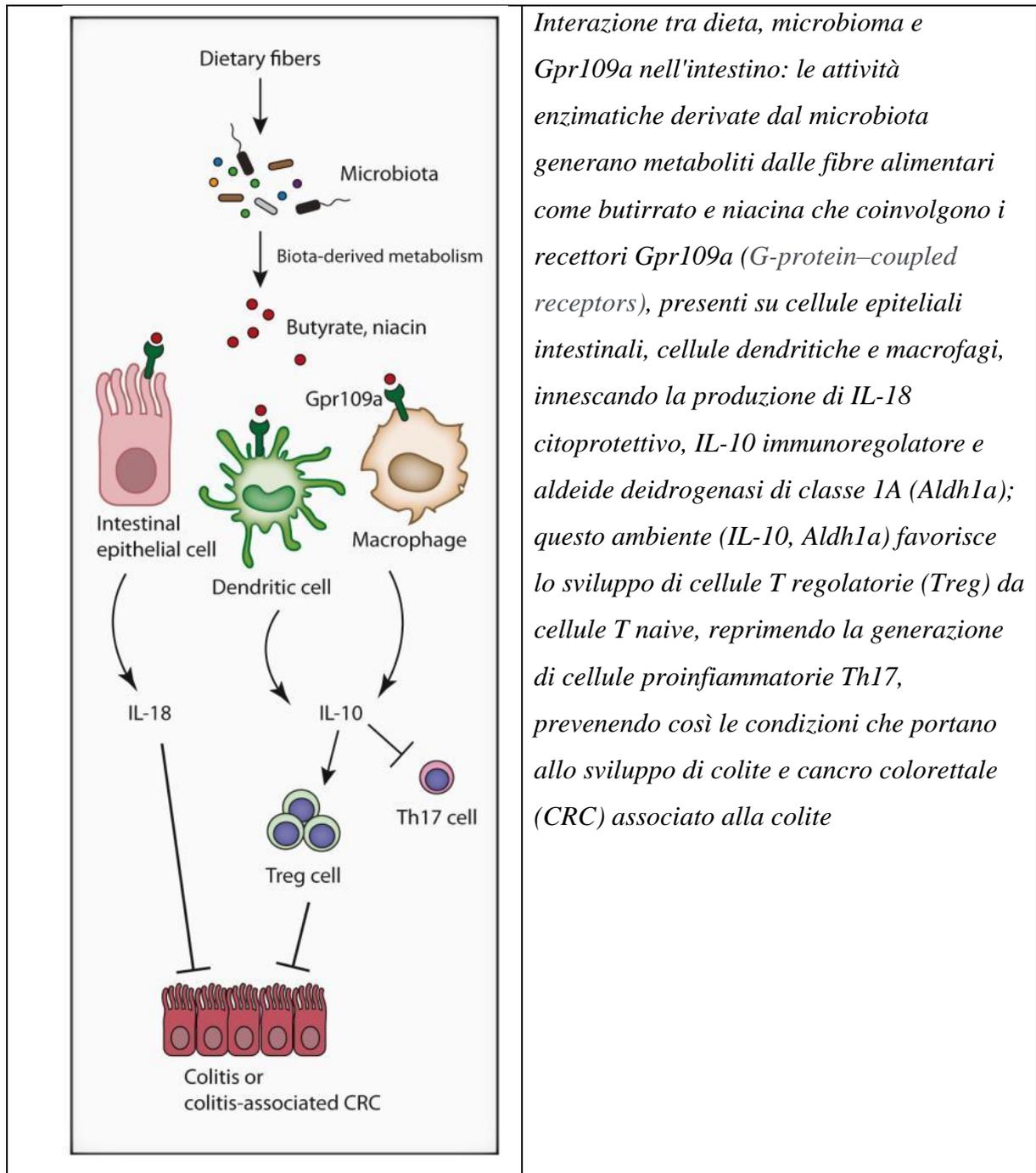
Punti principali in cui i metaboliti alimentari o batterici si intersecano con il sistema immunitario (Thorburn AN et al, 2014)



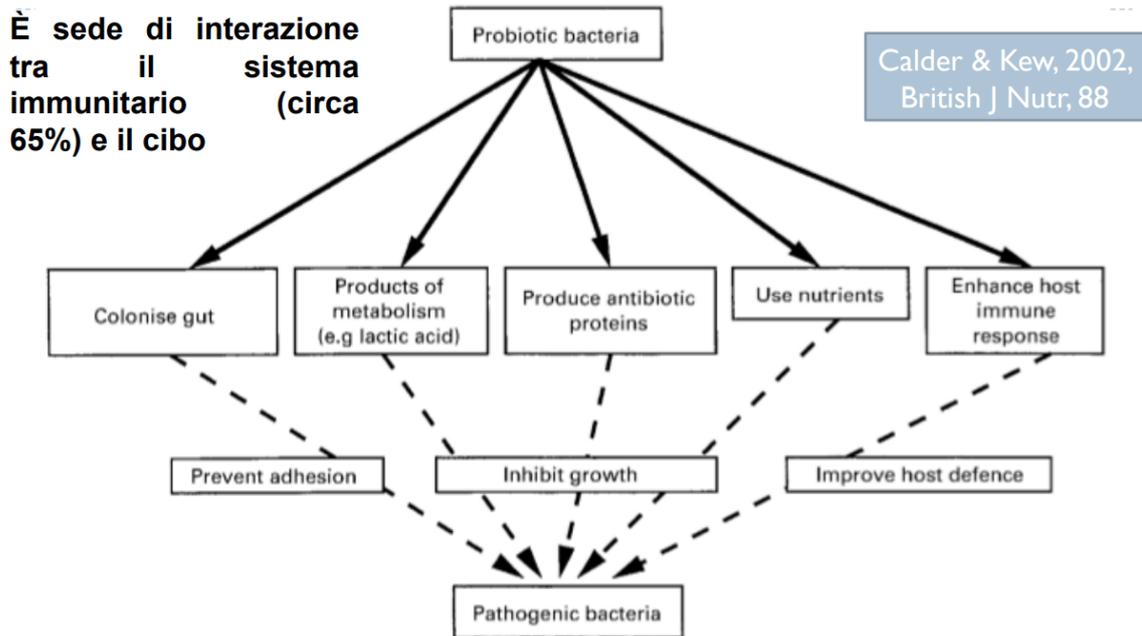
Biologia della barriera epiteliale: buoni recinti fanno buoni vicini. Preservare la “recinzione” ossia il bilanciamento della salute della barriera epiteliale tramite il dialogo incrociato tra cellule epiteliali, microrganismi intestinali e cellule del sistema immunitario, in particolare i linfociti intraepiteliali (IEL), a loro volta sostenuti grazie a ligandi del recettore degli idrocarburi arilici (AhR) derivati dalla dieta, come l'indolo-3-carbinolo (I3C). Gli IEL mantengono la barriera epiteliale attraverso il rilascio di fattori di crescita e supportano l'attivazione di peptidi antimicrobici. Dopo aver superato la barriera, gli IEL sono direttamente coinvolti nella risposta immunitaria citolitica, rimuovendo le cellule infette e orchestrando la successiva immunità adattativa, nonché la risposta di riparazione della barriera stessa. Dopo l'attivazione gli IEL rilasciano immediatamente citochine che contribuiscono all'attivazione e al reclutamento di cellule immunitarie innate e che possono contribuire all'orchestrazione di una successiva risposta immunitaria adattativa

- 1) Esclusione **competitiva** (dieta ad alto contenuto di fibre seleziona specie commensali a scapito dei patogeni); 2) Stimolo a produrre **muco**; 3) Secrezione di **IgA** da cellule
 4) Favoriscono **riparazione** dei tessuti; 5) Favoriscono lo sviluppo di **Treg**, facilitando la tolleranza immunologica; 6) Migliorano l'**integrità** epiteliale; 7) Inibizione di **NF-κB**



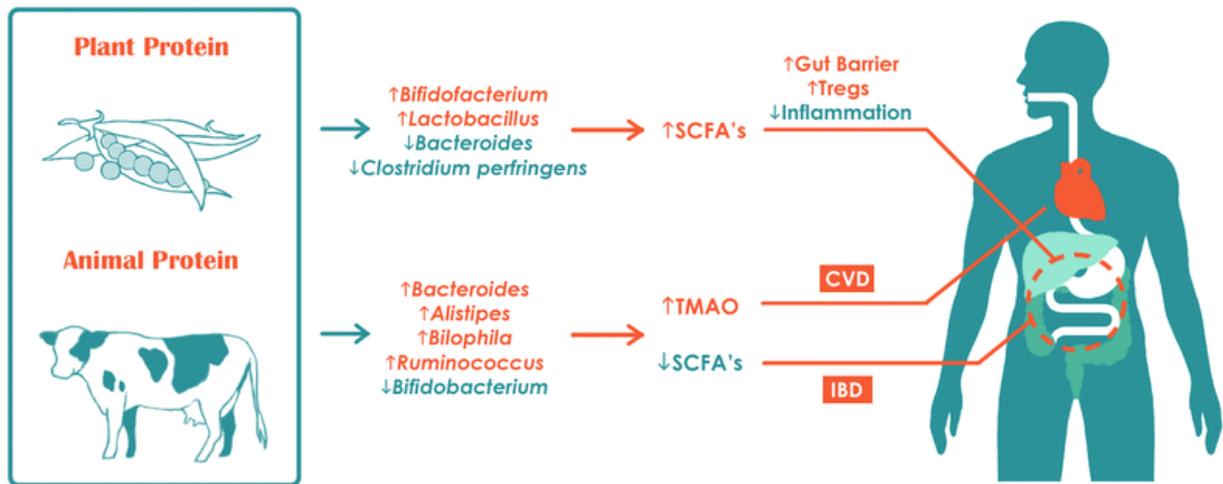


La rigenerazione del microbiota e della mucosa intestinale possono avvenire in circa 10 giorni grazie a una dieta ricca di fibre alimentari, in quanto essenziali prebiotici in grado quindi di favorire la crescita della flora batterica intestinale probiotica, con tutti i relativi vantaggi.



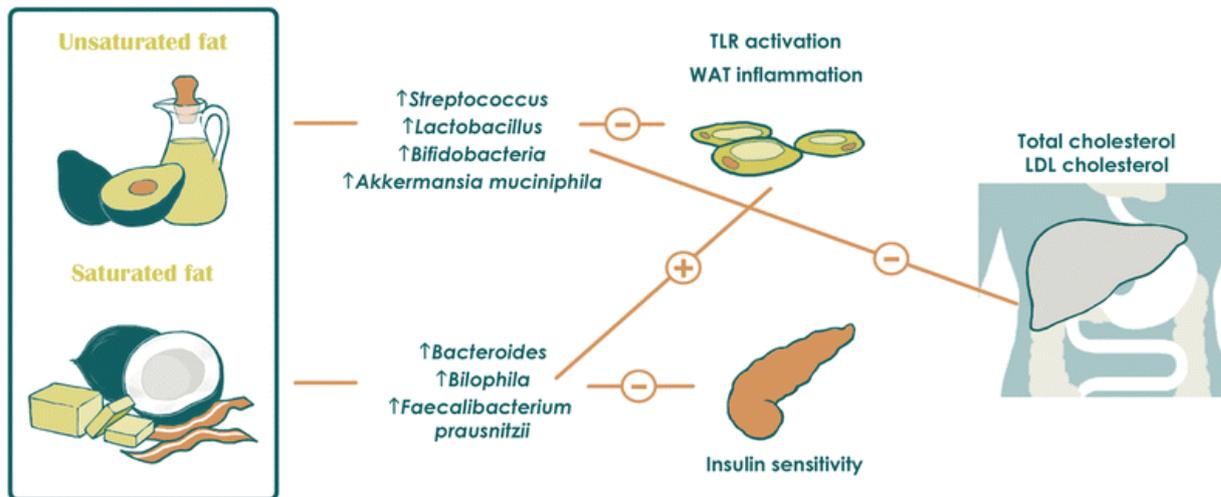
Ruolo dei probiotici nell'intestino umano: attività multifunzionale per prevenire la crescita/trasformazione e la colonizzazione di batteri patogeni e migliorare la risposta immunitaria

Le fonti proteiche animali contrastano la produzione di SCFA, creando squilibrio del microbiota con quindi conseguenze negative per la mucosa intestinale e per il sistema immunitario, favorendo l'instaurarsi dell'infiammazione cronica sistemica. Ad esempio è stato osservato che la proteina del pisello aumenta i livelli di SCFA intestinali (Kim CH et al, 2014) mentre la conta di anaerobi bile-tolleranti come *Bacteroides*, *Alistipes* e *Bilophila* (che possono promuovere l'infiammazione nell'intestino), viene incrementata dal consumo di proteine di origine animale (David LA et al, 2014). Un'elevata assunzione di proteine totali, in particolare di proteine animali, è associata a un rischio significativamente maggiore di Malattia Infiammatoria Intestinale (IBD - Inflammatory Bowel Disease) [Jantchou P et al, 2020]. Inoltre, diversi generi microbici promossi dall'assunzione di carne rossa sono stati anche associati a livelli aumentati di trimetilammina-N-ossido (TMAO), un composto pro-aterogeno che aumenta il rischio di malattie cardiovascolari.



Impatto delle proteine alimentari sul microbiota intestinale e sulla salute: SCFA acidi grassi a catena corta di, TMAO trimetilammina N-ossido, Tregs cellule T regolatorie, CVD malattie cardiovascolari, IBD Malattia infiammatoria intestinale

Studi sui topi hanno confrontato gli effetti differenziali di vari lipidi sulla microflora intestinale. Un confronto tra i lipidi derivati dal lardo e dall'olio di pesce ha rivelato che Bacteroides e Bilophila erano aumentati nei topi nutriti con lardo, mentre Actinobacteria (Bifidobacterium e Adlercreutzia), batteri dell'acido lattico (Lactobacillus e Streptococcus) e Verrucomicrobia (Akkermansia muciniphila) erano aumentati nei topi nutriti con olio di pesce. Inoltre, i topi nutriti con lardo presentavano una maggiore attivazione sistemica del TLR, infiammazione del tessuto adiposo bianco e ridotta sensibilità all'insulina rispetto ai topi che consumavano olio di pesce. Questi risultati indicano che il microbiota intestinale può promuovere l'infiammazione metabolica attraverso la segnalazione di TLR in caso di sfida con una dieta ricca di lipidi saturi (Caesar R et al, 2015). Inoltre i soggetti con un'elevata assunzione di grassi monoinsaturi non hanno sperimentato cambiamenti nell'abbondanza relativa di alcun genere batterico ma hanno complessivamente ridotto la carica batterica totale e il colesterolo totale e LDL plasmatico (Fava F, 2013).



Impatto dei grassi alimentari sul microbiota intestinale e sul metabolismo dell'ospite; TLR Recettore toll-like, WAT tessuto adiposo bianco, LDL lipoproteina a bassa densità

Ricapitolando, gli *effetti benefici* dimostrati delle fibre alimentari sono:

- miglioramento della digestione ed effetto protettivo;
- rallentamento dello svuotamento gastrico (diminuzione della glicemia post-prandiale/modulazione del metabolismo glucidico, aumento del senso di sazietà);
- aumento delle secrezioni pancreatiche, della solubilità biliare con miglioramento dell'assimilazione e riduzione dei lipidi plasmatici, dell'assorbimento di colesterolo e sali biliari;
- aumento selettivo della crescita e/o dell'attività metabolica della flora intestinale benefica (grazie anche alla presenza di oligosaccaridi prebiotici) e quindi della produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) quali acido acetico e propionico (diretti al fegato per produzione energetica ma non solo) e acido butirrico (fonte di energia per la mucosa intestinale, azione antitumorale per il turnover delle cellule mucosali);
- aumento e sostegno delle difese immunitarie, diminuzione del tempo di contatto tra parete intestinale, tossine e fattori cancerogeni;
- pulizia e detersione dell'intestino, miglioramento dell'evacuazione intestinale (maggiore presenza di acqua, aumento di volume, velocità di transito e morbidezza della massa fecale);
- riduzione del pH delle feci (riportandolo al valore fisiologico vicino alla neutralità in caso a es. di diete con prevalenza di carne e/o latticini che comportano feci troppo alcaline per produzione di ammine tossiche da parte della flora putrefattiva che demolisce gli aminoacidi non assorbiti).

Patologie e sindromi legate alla carenza di fibre alimentari:

- Malattie cardiovascolari: infarto, vene varicose, trombosi venose, embolia polmonare (National Research Council, 1989);
- Malattie intestinali: appendicite, diverticolite, emorroidi, neoplasie del colon, sindrome del colon irritabile, colite ulcerosa, morbo di Crohn;
- Sindromi metaboliche: obesità, diabete, calcolosi renale, calcolosi biliare;
- Altre patologie correlate: carie e malattia parodontale, sindromi autoimmuni, anemia perniziosa, tireotossicosi, dermatopatie.

Le *controindicazioni* delle fibre si evidenziano solo in caso di un eccesso nel loro consumo quale conseguenza di condotte nutrizionali inappropriate spesso a causa di integrazione sconsigliata di prodotti concentrati derivati di norma da crusca o altri scarti di lavorazione dei cereali, in grado di peggiorare stati patologici quali colon irritabile, gastriti acute, diverticolite; al contrario l'incremento razionale del intake di fibra solubile derivante dagli alimenti favorisce la riduzione dell'irritazione della mucosa colica.

Tuttavia come qualunque eccesso anche quello riguardante il consumo di fibra alimentare da ortaggi e frutta può incidere negativamente sullo stato di salute tramite:

- Tendenza al malassorbimento intestinale esteso a tutte le componenti nutrizionali (e principi attivi dei farmaci);
- Eccessivo introito di acido fitico e ossalico, molecole chelanti in grado di impedire l'assorbimento intestinale di alcuni ioni quali i micronutrienti ferro (Fe), zinco (Zn) e calcio (Ca);
- Rischio di disidratazione nel caso in cui l'eccesso di fibra induca diarrea osmotica (compare quando sono presenti nel lume intestinale soluti non assorbibili tali da richiamare in esso liquidi per meccanismo osmotico).

I *sintomi da eccesso* di fibra alimentare dipendono anche dalle condizioni di salute generali, dalle abitudini dietetiche e dalla situazione di riferimento, manifestandosi in maniera imputabile alla troppa produzione di gas, massa e liquidi: meteorismo, distensione addominale e crampi, flatulenza, incremento non fisiologico dell'evacuazione fecale, diarrea.

In conclusione si consiglia pertanto un consumo giornaliero di 30-40 g di fibre alimentari, con un rapporto insolubili/solubili di 3:1, privilegiando quelle contenute negli alimenti integri così da beneficiare dell'effetto sinergico esercitato dai vari micronutrienti presenti. E' bene accompagnare gli alimenti ricchi di fibre, specie se secchi, con acqua in quanto tutte le interessanti caratteristiche delle fibre alimentari sono legate alla capacità di assorbire e trattenere liquidi. Il contenuto delle fibre va aumentato nella dieta in maniera graduale così da

consentire l'adattamento della microflora e della fisiologia intestinale evitando disturbi quali meteorismo, flatulenza e diarrea (SINU, 2012). In un'ottica olobiontica (microbiota + cellule umane ospiti) pertanto le fibre alimentari sono da considerarsi principi nutritivi essenziali.

Fiber! Fiber is made of indigestible plant roughage that fills you up without adding extra calories.

Aim for about 40 grams of fiber per day by filling up on these nutrient-packed foods:

| | | | | |
|---------------------|---|--|---|---|
| LEGUMES |  1/2 cup split peas: 8.1g |  1/2 cup lentils: 7.8g |  1/2 cup black beans: 7.7g |  1/2 cup chickpeas: 6.2g |
| VEGETABLES |  1 cup sweet potatoes: 6.6g |  1 cup broccoli: 5.1g |  1 cup carrots: 4.7g |  1 cup Brussels sprouts: 4.1g |
| FRUIT |  1 cup raspberries: 8g |  1 cup blackberries: 7.6g |  1 medium pear: 5.5g |  1 medium apple: 4.4g |
| WHOLE GRAINS |  1 cup whole-wheat spaghetti: 6.3g |  1 cup pearled barley: 6g |  1 cup quinoa: 5.2g |  1 cup steel cut oatmeal: 5g |

*Source: Barnard, N.D., Levin, S.M., Yokoyama, Y.A Systematic Review and Meta-Analysis of Changes in Body Weight in Clinical Trials of Vegetarian Diets. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* (in press).

Note: All information is for cooked servings, except the fruit category. PhysiciansCommittee.org

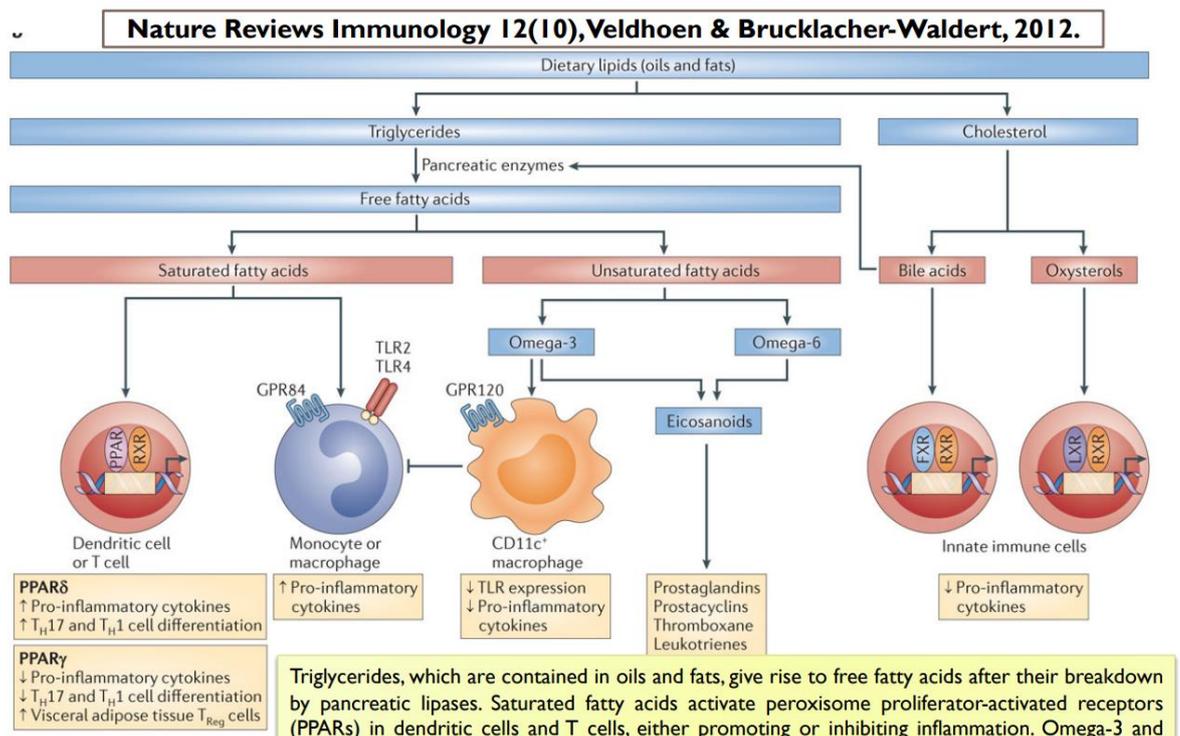
Acidi grassi essenziali (EFA)

Gli acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCPUFA - Long Chain PolyUnsaturated Fatty Acids) rappresentano i principali componenti delle membrane cellulari ove svolgono un ruolo funzionale e strutturale: regolano la fluidità delle membrane cellulari, le attività enzimatiche, di trasporto e recettoriali, costituendo i precursori di mediatori intra e intercellulari. Gli LCPUFA derivano dagli acidi grassi essenziali (EFA - Essential Fatty Acids) omega 3 e omega 6 (impropriamente definiti vitamina F). Questi acidi grassi a catena lunga, contenenti una catena di almeno 16 atomi di carbonio, hanno mostrato effetti modulatori sulla via infiammatoria con conseguenti esiti benefici nel rischio di malattie infiammatorie intestinali (IBD), artrite, malattie cardiovascolari e alcuni tumori (Calder PC, 2006). EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico) sono acidi grassi *omega 3* essenziali polinsaturi (EFA). In particolare il loro precursore (acido alfa-linolenico – ALA o LNA) non può essere sintetizzato

dall'organismo e per questo deve essere assunto per via alimentare. Gli *omega 6* sono una famiglia di acidi grassi, a cui appartengono l'acido grasso essenziale linoleico (LA, LLA) e i semiessenziali acido gamma linolenico (GLA), acido diomo-gamma-linolenico (DGLA) e acido arachidonico (AA).

I trigliceridi, contenuti negli oli e nei grassi danno origine agli acidi grassi liberi dopo la loro scomposizione da parte delle lipasi pancreatiche. Gli eicosanoidi sono derivati dagli acidi grassi essenziali insaturi della dieta, alcuni dei quali funzionano attraverso l'attivazione di PPAR γ . Ciò implica che, attraverso l'attivazione dei recettori nucleari che legano i lipidi, i tipi e le quantità di grassi alimentari influenzano direttamente l'attivazione delle cellule immunitarie e la capacità di risolvere l'infiammazione in corso e che questi grassi sono mediatori cruciali nell'omeostasi immunitaria.

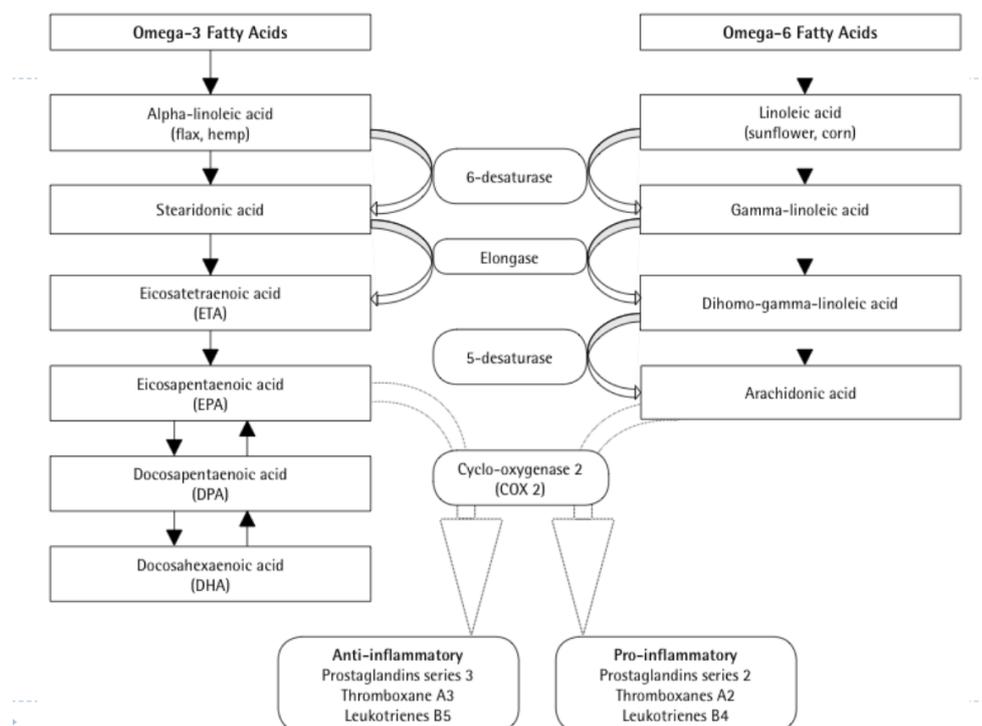
Gli acidi grassi saturi attivano i recettori del proliferatore del perossisoma (PPAR - Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) nelle cellule dendritiche e nelle cellule T, promuovendo o inibendo l'infiammazione. Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 e omega-6 fungono da substrati per la sintesi di composti eicosanoidi biologicamente attivi. Alcuni eicosanoidi sono derivati dagli acidi grassi essenziali insaturi della dieta alcuni funzionano attraverso l'attivazione di PPAR γ . Nelle cellule immunitarie innate, gli ossisteroli e gli acidi biliari (che sono eicosanoidi metaboliti del colesterolo) si legano rispettivamente ai recettori epatici X (LXR) e al recettore farnesoide X (FXR), per inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie.



ROR γ t (recettore orfano correlato al recettore dell'acido retinoico- γ t)

Avviene quindi una modulazione dell'inflammation attraverso gli eicosanoidi. Si instaura una competizione enzimatica degli omega 3 con gli omega 6 che può condurre a un'alterazione della composizione della membrana cellulare a cui, a sua volta, può conseguire l'alterazione della trasduzione del segnale e dell'espressione genica (attivazione di PPAR). Studi clinici evidenziano l'azione dose-dipendente sull'attività del sistema immunitario.

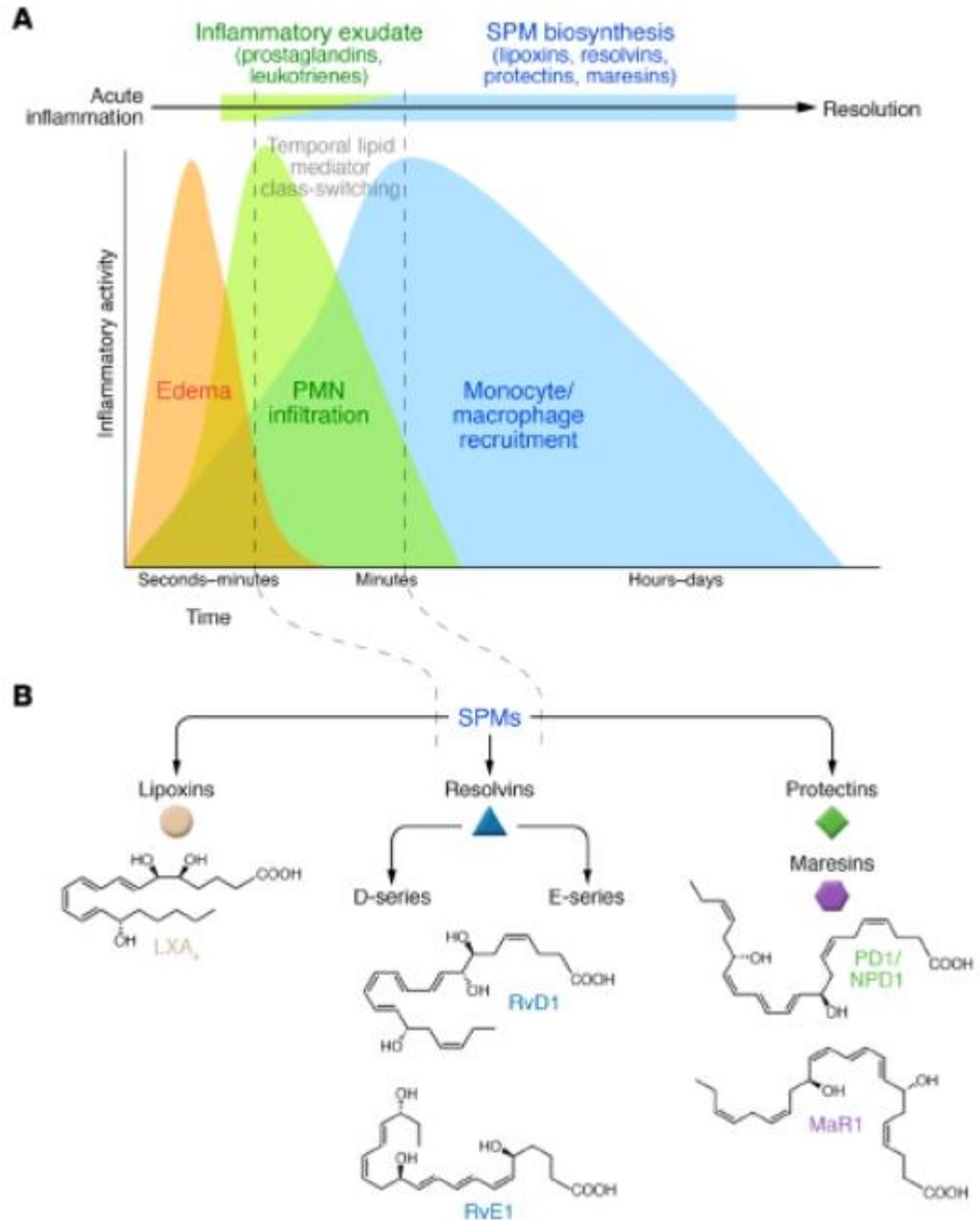
Due dei principali destini del LC-PUFA alimentare includono l'incorporazione nelle membrane plasmatiche cellulari come fosfolipidi e la β -ossidazione per produrre energia. Dopo l'integrazione nelle membrane cellulari, i fosfolipidi agiscono, come visto, per mantenere la fluidità della membrana e come precursori e molecole di segnalazione per molteplici vie. Dopo la scissione dei fosfolipidi di membrana da parte della fosfolipasi A2, gli enzimi lipossigenasi (LOX) e ciclossigenasi (COX) intervengono sugli acidi grassi liberi per produrre mediatori pro o antinfiammatori (Nie D et al, 2001). A causa del duplice ruolo degli enzimi LOX e COX nella conversione dei PUFA omega-3 e omega-6, le due classi di acidi grassi mostrano competizione per questi enzimi. Questo processo si verifica a seguito di una risposta iniziale con successiva scissione di un acido grasso dal diacilglicerolo, che ha anche attività di segnalazione. Pertanto il tipo di acidi grassi presenti nella membrana cellulare ha un effetto sui mediatori sintetizzati influenzando l'esito netto durante una risposta infiammatoria.



Via dell'omega 3 e omega 6. La sintesi dei prostanoidi è catalizzata dagli enzimi ciclossigenasi. La scissione dell'acido arachidonico (AA) e dell'EPA da parte della fosfolipasi A2 (non mostrata) consente di convertire AA ed EPA liberi rispettivamente in mediatori pro-infiammatori (prostanoidi serie 2) e antinfiammatori (prostanoidi serie 3) [Calder PC, 2001]

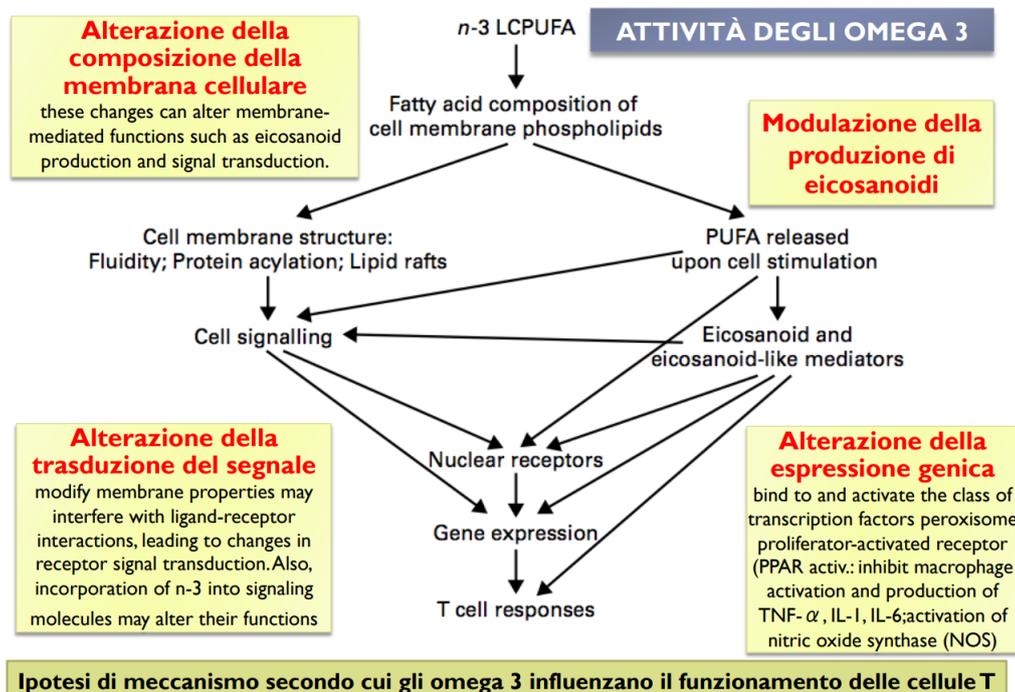
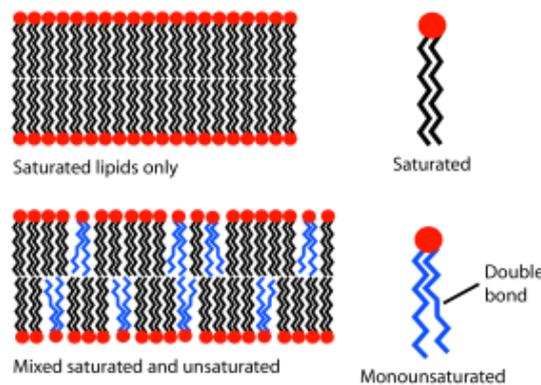
L'acido grasso omega-6 arachidonico (AA) funge da precursore dei prostanoidi pro-infiammatori della serie 2, mentre EPA fornisce precursori per la produzione della famiglia dei mediatori antinfiammatori dei prostanoidi della serie 3. Sebbene l'infiammazione sia un processo chiave nel sistema immunitario innato, un'eccessiva produzione di prodotti pro-infiammatori durante l'infiammazione cronica può avere effetti dannosi e aumentare la suscettibilità alle malattie. Ciò avviene attraverso un aumento delle specie reattive dell'ossigeno, l'induzione di uno stato di stress cellulare, l'alterazione di importanti molecole bioattive (come i fattori di crescita) e il rimodellamento delle proteine della matrice e della struttura dei tessuti; il tipo di alimentazione influenza i livelli di questi particolari metaboliti (Vendramini-Costa D et al, 2012). Poiché gli acidi grassi alimentari mostrano un ruolo di primo piano nella risposta infiammatoria, i ricercatori hanno studiato la relazione tra il consumo di particolari acidi grassi e malattie infiammatorie (cancro incluso).

Poiché il sistema immunitario può utilizzare misure tossiche per distruggere organismi indesiderati (fase innata), in caso di infiammazione deve esserci una risposta mirata (parte adattiva) e deve avvenire una riparazione dal danno collaterale causato da questa potente reazione. Tale guarigione è un processo attivo chiamato "risoluzione". La risoluzione della risposta infiammatoria acuta è mediata dai metaboliti degli acidi grassi omega-3 (lipossine, resolvine, protectine) chiamati "mediatori specializzati pro-risolutivi" (SPM - Specialized Pro-resolving Mediators). Gli SPM rappresentano pertanto una parte essenziale del processo di guarigione e vengono rilasciati nelle ore e nei giorni successivi a una risposta infiammatoria.

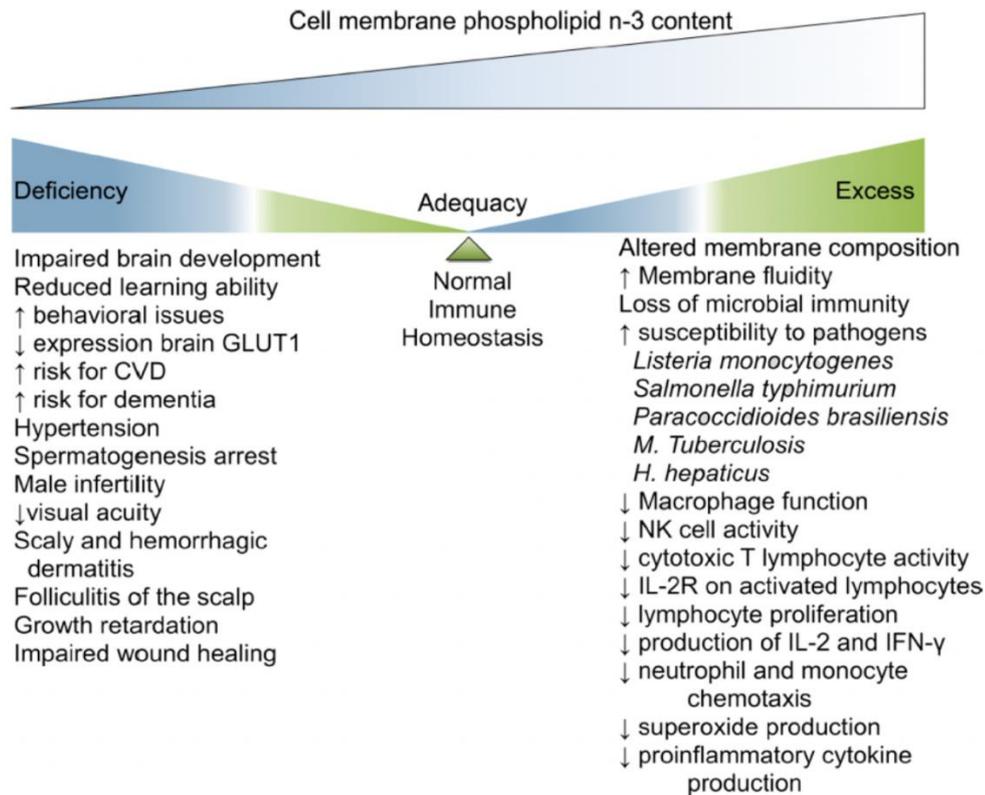


In caso di bassi livelli corporei di omega-3 e quindi meno materiale di partenza per la produzione di SPM, si determina un processo di risoluzione infiammatoria meno efficace oltre che infiammazioni e danni persistenti. Uno studio di Norris e Skulas-Ray (2018) ha rilevato che le persone che assumevano una dose elevata di EPA+DHA (900-3400 mg/die), sottoposte a un processo infiammatorio producevano livelli significativamente più elevati di SPM nelle 24 ore seguenti rispetto al gruppo di controllo. Gli omega-3 quindi non solo svolgono un ruolo nell'attenuare la risposta infiammatoria iniziale ma forniscono anche un utile contributo dopo che la reazione infiammatoria è terminata.

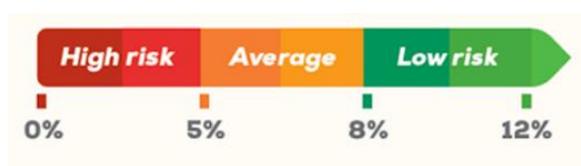
Gli effetti di EPA e DHA derivano inoltre dalla loro capacità di variare la flessibilità delle membrane cellulari rendendole più o meno fluide/flessibili. L'alterazione delle proprietà fisiche apportate al livello della membrana dall'EPA e dal DHA si riflette sulla funzionalità delle proteine in di membrana, dando il via ad una serie di reazioni all'interno della cellula che culminano con la regolazione di numerosi geni. Questi meccanismi possono portare ad alcuni benefici come la riduzione delle molecole dell'infiammazione, il calo dei trigliceridi nel sangue e la stabilizzazione delle placche responsabili dell'aterosclerosi.



Una review di Fenton et al (2016) mostra come la composizione della membrana cellulare in omega-3 può influenzare il sistema immunitario (e tutti i sistemi corporei) se troppo alta o bassa.



La definizione di "troppo basso" è probabilmente un indice Omega-3 (% di EPA + DHA sul totale degli acidi grassi nelle membrane dei globuli rossi) <4%, che è più tipico negli adulti che vivono nelle popolazioni occidentali, rispetto a livelli troppo alti (>12%). Per quanto riguarda il sistema immunitario, una carenza di omega-3 potrebbe causare un'inflammatione eccessiva e dannosa mentre un livello eccessivo di omega-3 nel sangue potrebbe determinare una risposta infiammatoria poco incisiva a un'infezione. D'altra parte avere un indice Omega-3 >12% è relativamente raro e quindi poco studiato, non ci sono pertanto dati sufficienti per definire quale livello è troppo alto e cosa comporta. Si raccomanda di consumare abbastanza EPA e DHA fino a raggiungere e mantenere un indice Omega-3 compreso tra 8 e 12%. Ad esempio la probabilità di eventi cardiaci fatali si riduce fino al 90% nei soggetti che appartengono alla categoria con il più alto valore rispetto a quelli con indice più basso:



Benefits of Knowing Your Omega-3 Index



Heart Health

From a better functioning heart to healthier blood vessels, there are many reasons why people with higher omega-3 blood levels have better heart health.



Brain Health

Omega-3s play a role in brain health during every phase of life – from infant brain development to maintaining cognitive function as we age.



Eye Health

Omega-3 DHA is a main component of eyes, and having higher levels of omega-3s is related to better eye health and visual development.



Overall Health

There are multiple benefits to the mind and body in having a higher Omega-3 Index, all of which contribute to slower aging.

Per la sua capacità di sostituire l'acido arachidonico (AA) nelle membrane, il DHA esercita un'importante *azione antinfiammatoria*. AA è infatti precursore delle PGE2 e dei leucotrieni infiammatori e poter ridurre la sua presenza nelle diverse membrane tissutali (anche quelle muscolari) gioca un ruolo decisivo nel diminuire i diversi processi infiammatori (anche negli sportivi). Inoltre il DHA stimola la produzione delle prostaglandine di serie 1 (PGE1), che aumentano l'afflusso di sangue ai muscoli favorendone così una migliore ossigenazione. L'endotelio microvascolare dell'intestino ha dimostrato di rispondere ai grassi alimentari in un modello di colite intestinale di ratto (Ibrahim A et al, 2011). Il DHA ha ridotto significativamente l'espressione dei mediatori pro-infiammatori inclusi VCAM-1, IL-6 e COX-2. Inoltre, vi è un minor rischio di morbo di Crohn nei consumatori di pesce (Uchiyama K et al, 2010). Infine occorre anche sottolineare come l'integrazione di DHA nella dieta dei bambini non allattati al seno o delle mamme che allattano, possiede forti possibilità di migliorare lo sviluppo immunologico del bambino (oltre a quello neurologico descritto in seguito), in particolare tramite il potenziamento della composizione e maturità di linfociti, citochine e antigeni (Field CJ et al, 2000).

Relativamente alle *problematiche oncologiche*, gli acidi grassi omega-3 dietetici, l'acido stearidonico (SDA) e l'EPA, hanno dimostrato di ridurre il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) nel sangue, una nota citochina pro-infiammatoria coinvolta nella cancerogenesi (Ishihara K et al, 2002). Un successivo lavoro delinea l'effetto degli acidi grassi omega-3 nel ritardare la

progressione delle neoplasie intraepiteliali riguardo l'adenocarcinoma nel pancreas (Mohammed A et al, 2012). Lo studio, condotto sui topi, suggerisce che una maggiore proporzione di acidi grassi omega-3 nelle cellule pancreatiche porta a una ridotta progressione dei tumori del dotto pancreatico. In base ai vari studi si può concludere che una dieta ricca di omega-6 ma povera di acidi grassi omega-3 può aumentare il rischio di alcuni tumori (Kobayashi N et al, 2006). Ciò è dovuto alla competizione per gli enzimi COX e LOX tra gli acidi grassi omega-3 e gli acidi grassi omega-6, influenzando così gli eicosanoidi sintetizzati (Vendramini-Costa D et al, 2012). Pertanto un maggiore consumo di acidi grassi omega-3 a catena lunga può ridurre il rischio di cancro attraverso la regolazione della risposta infiammatoria.

Dalla ricerca è emerso chiaramente che l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido arachidonico (AA) giocano un *ruolo neurologico* chiave durante tutta la vita e in particolare negli stadi estremi della vita, ovvero durante il primo anno di vita e nell'invecchiamento (Sambra V, 2021). Durante l'ultimo trimestre di gravidanza e i primi due anni di vita, si verifica un rapido accumulo di DHA e AA nel cervello in via di sviluppo. I neonati occidentali accumulano acidi grassi nel cervello nell'ordine AA > DHA > LA (acido linoleico) durante tutte le fasi della gravidanza, raggiungendo il più alto tasso di accrescimento di acidi grassi durante le ultime cinque settimane di gestazione. Durante il secondo anno di vita, la crescita del cervello e la riorganizzazione strutturale neuronale proseguono rapidamente fino ai cinque anni: il 40-45% dei lipidi totali del cervello adulto corrisponde proprio a questi acidi grassi, con netta prevalenza di DHA (35-40%) e AA (40-50%); AA e DHA costituiscono quindi gli LCPUFA predominanti del sistema nervoso centrale.

L'acido arachidonico è ampiamente diffuso in natura e (nell'organismo umano (le sue maggiori concentrazioni si registrano nei tessuti muscolari e cerebrali) e la sua carenza, specie nel mondo occidentale, è estremamente rara. Viene assunto in gran parte con la dieta (carne, pesce, uova, latticini, arachidi) o sintetizzato dall'organismo a partire dall'acido linoleico (LA). Pertanto viene considerato un grasso semiessenziale (indispensabile solo se non si assumono quantità sufficienti di acido linoleico). Elevate dosi di EPA (ad es. per eccessivo consumo di olio di pesce) possono interferire con l'azione dell'acido arachidonico (AA) [Carlson S.E, 1996].

Mentre il ruolo del AA nelle patologie neurodegenerative non è stato ancora completamente chiarito, molti studi hanno chiarito il ruolo del DHA a riguardo. Il DHA, come abbiamo visto, è un principale componente del cervello, nelle membrane nervose e sinaptosomali plasmatiche rappresenta circa il 35% della porzione acidica totale (Green P et al, 2008); proprio per questo

risulta essenziale per il corretto sviluppo neurale del bambino e più in generale per la plasticità sinaptica. Con l'invecchiamento si assiste al calo del DHA e in parallelo a una perdita di funzionalità cerebrale. I pazienti affetti da morbo di Alzheimer mostrano livelli bassissimi di DHA nel cervello (Soderberg et al, 1991) e sono stati descritti vari meccanismi mediante i quali il DHA eserciterebbe un effetto neuroprotettivo su Alzheimer e Parkinson (due patologie fortemente diffuse nella popolazione anziana). Il DHA è stato collegato al mantenimento dell'omeostasi sinaptica e dell'attività neuronale: modula l'espressione delle proteine α -sinucleina nucleari nel Parkinson e la sua somministrazione aumenta la neurotrasmissione dopaminergica, la formazione della membrana sinaptica e la densità della colonna vertebrale dendritica (piccola sporgenza membranosa del dendrite di un neurone che in genere riceve input da un singolo assone nella sinapsi), prevenendo così la morte neuronale e i sintomi motori, come la compromissione della coordinazione motoria e non motoria (Yan Qu, 2019).

Quando il ripetersi di stress implicanti il sistema nervoso si associa a una carenza di DHA risulta una perdita di plasticità sinaptica che a sua volta genera diminuzione di memoria e ridotta efficienza intellettiva (Yoshida S et al, 1991).

Diversi studi hanno dimostrato come l'integrazione di DHA nella dieta possa apportare un significativo miglioramento delle funzioni cognitive e un rovesciamento della senescenza neurocerebrale (Takeuchi T et al, 2002).

Da notare che le carenze di DHA portano all'alterazione delle proprietà biofisiche delle membrane neuronali e ciò ha non solo degli effetti diretti sulla traduzione del segnale, ma anche sui neurotrasmettitori, sull'uptake di serotonina e sulla trasmissione dopaminergica e serotoninergica (Delion S et al, 1994). Tutto ciò implica di riflesso che l'integrazione di DHA, promuovendo la normalizzazione dell'attività dei neurotrasmettitori, può avere effetti significativi su condizioni quali depressione, senso della fame, memoria, acutezza mentale e processi di degenerazione neurocerebrale. In particolare il DHA gioca un ruolo decisivo nella prevenzione dell'invecchiamento neurologico e nella protezione dai processi neurodegenerativi, aiutando a mantenere l'efficienza cerebrale (Youdim KA et al, 2000), anche grazie alla sua capacità di stimolare antiossidanti endogeni come il glutathionperossidasi soprattutto nel cervello (Hossain MS et al, 1998).

Il DHA svolge un ruolo fondamentale nella nascita, la crescita e lo sviluppo cerebrale del neonato e del bambino, nonché per la salute della donna in gravidanza. Durante la gestazione, come descritto, si ha un forte accumulo di DHA nel cervello del feto proprio nell'ultimo trimestre e dalla quantità e qualità di tale accumulo dipende il normale sviluppo neuronale e cerebrale del neonato. Il feto riceve il DHA di cui necessita dalla placenta materna. Dunque la

salute neurocerebrale del neonato dipende in misura significativa dalla presenza o meno nella dieta della madre di DHA o del suo precursore LNA ma, in quest'ultimo caso, vi devono essere tutte le condizioni nutrizionali ed enzimatiche necessarie a trasformare LNA in DHA (condizioni sempre più rare nella popolazione). Vari studi hanno stabilito una diretta correlazione tra composizione della dieta materna e il contenuto di DHA nel cervello e nella retina della prole (Hornstra G, 2000). L'integrazione con acidi grassi omega-3 e omega-6 durante il primo anno di vita influenzi il neurosviluppo: i risultati hanno dimostrato che la supplementazione di LCPUFA durante l'infanzia ha effetti duraturi sulla struttura del cervello, sulla funzione e sulle concentrazioni neurochimiche nelle regioni associate all'attenzione (parietale) e all'inibizione della corteccia cingolata. L'equilibrio DHA/AA è comunque una variabile importante da considerare nel contributo di LCPUFA allo sviluppo cognitivo e comportamentale nell'infanzia.

Oltre a svolgere un ruolo decisivo per il corretto sviluppo neuronale del feto, la ricerca ha iniziato a dimostrare come l'assunzione di DHA durante la gravidanza possa prolungare la gestazione, aumentare il peso alla nascita e ridurre le possibilità di nascite premature (Hornstra G et al, 2000). Va infine aggiunto che, proprio a causa del trasferimento degli EFA dalla madre al feto durante la gravidanza, la madre stessa tende a subire una forte depauperazione dei suoi livelli di EFA, ciò è ritenuto da alcuni studiosi una delle principali cause della depressione post-partum. L'integrazione di EFA, e in particolare di DHA, durante la gravidanza risulta dunque utile sia al bambino sia alla mamma.

La letteratura scientifica sul ruolo essenziale giocato dal DHA nello sviluppo neuronale e cerebrale del bambino è ormai fortemente consolidata. I bambini allattati al seno tendono ad avere una presenza maggiore di DHA nelle membrane neuronali ma ciò dipende molto dalla qualità della dieta materna. I preparati industriali sostitutivi del latte materno contengono soprattutto il precursore del DHA, l'acido alfa-linolenico (LNA), che molto spesso non riesce a essere trasformato nei suoi metaboliti utili a causa delle carenze nutrizionali ed enzimatiche prevalenti nella popolazione (specie quella infantile). L'integrazione nella dieta della madre durante l'allattamento (e in seguito anche nel bimbo) di Omega-3 prontamente biodisponibili può essere dunque essenziale per il corretto sviluppo neurocerebrale del bambino (Makrides M et al, 1995).

I vantaggi di n-3 LC-PUFA nelle *malattie cardiovascolari* includono una riduzione degli eventi coronarici fatali e della morte cardiaca improvvisa (Musa-Veloso K et al, 2011). Inoltre i

soggetti con insufficienza cardiaca cronica presentano tassi di sopravvivenza inferiori in caso di basso n-3 totale (Jiang W et al, 2012).

Anche se effetti benefici sul sistema cardiocircolatorio sono prodotti sia da EPA sia da DHA, la recente letteratura scientifica ascrive solo al DHA l'intera gamma di benefici terapeutici sulle patologie cardiovascolari. Il DHA è un normale componente delle membrane vascolari e cardiache, la cui carenza può compromettere l'integrità e la funzionalità tissutale cardiaca. Numerosi studi hanno confermato che l'integrazione di DHA nella dieta porta a una significativa riduzione dei biomarkers associati alla patologia cardiovascolare, che ancora oggi costituisce la prima causa di morte nel mondo. La serie di benefici attribuibili alla integrazione di DHA sono così riassumibili:

- a) riduzione dei trigliceridi
- b) riduzione dell'aggregazione piastrinica e della viscosità sanguigna
- c) inibizione dello sviluppo di placche aterosclerotiche
- d) abbassamento della pressione sanguigna
- e) riduzione della fibrillazione ventricolare e delle aritmie

Le membrane fotorecettoriali della retina rappresentano la parte del nostro organismo che è costituita dalla più alta percentuale di DHA, circa il 60%. Diversi studi, condotti sia sugli animali sia sull'uomo, hanno messo in luce come la carenza di DHA generi conseguenze negative anche sulla *capacità visiva* (Chen H et al, 1993). Con l'avanzare dell'età si assiste a una perdita progressiva dei fotorecettori, anche a causa di processi ossidativi degenerativi che implicano soprattutto la frazione lipidica di tali recettori, costituiti in gran parte dal DHA. La capacità del DHA (e solo del DHA) di arrestare l'apoptosi dei fotorecettori è stata provata sia in vitro che in vivo (Rotstein NP et al, 1997, 2000). Questo conferma come l'integrazione di DHA possa avere effetti benefici sia sulla degenerazione maculare legata all'età, sia su patologie oculari quali la retinite pigmentosa (Bazan NG et al, 1994).

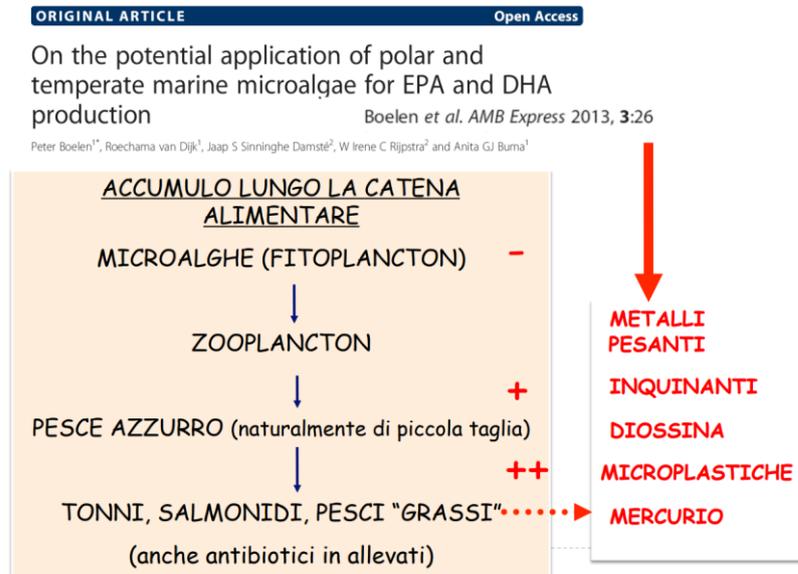
Alla base di gran parte delle patologie tipiche dei nostri giorni vi è quindi l'enorme aumento da un lato dei processi infiammatori, dall'altro di quelli neurodegenerativi: in entrambi i casi gli acidi grassi Omega-3 hanno dimostrato di poter svolgere un ruolo preventivo e terapeutico fondamentale. È noto come i processi degenerativi causati dalla produzione eccessiva di eicosanoidi infiammatori come le prostaglandine di serie 2 (PGE2) e certi tipi di leucotrieni e trombossani, siano alla base delle patologie cardiocircolatorie, tumorali, osteoarticolari e neurodegenerative. Anche se tale eccesso di eicosanoidi infiammatori dipende da numerosi

fattori nutrizionali (oltre che dall'età, stato di salute, genetica ecc.), il rapporto sbilanciato tra grassi saturi e insaturi, da un lato, e quello ancora più squilibrato tra Omega-6 e Omega-3, all'interno degli insaturi, gioca un ruolo certamente decisivo. Mentre infatti il rapporto tra grassi saturi e insaturi va progressivamente migliorando nell'alimentazione standard (grazie ad es. al maggior consumo di pesce), il rapporto tra Omega-6 (acido linoleico - LA) e Omega-3 (acido alfa-linolenico - LNA), la cui proporzione ideale si situa tra 4:1 e 2:1, è attualmente, secondo l'ultimo rapporto della US FDA, di 25:1 mediamente (in Europa risulta tra il 10:1 e il 15:1). Questo squilibrio è la principale causa dell'eccesso di produzione degli eicosanoidi infiammatori. Esso può essere contrastato sia correggendo l'utilizzo dei grassi nella alimentazione soprattutto introducendo fonti di acido alfa-linolenico (LNA). L'Indice Omega-3, come altri fattori di rischio cardiovascolare e di numerose ulteriori patologie, può infatti essere modificato dallo stile di vita. Un Indice Omega-3 del '8% è teoricamente realizzabile tramite il consumo giornaliero di circa 500 milligrammi di EPA e DHA ottenibili con due o più porzioni di pesce grasso (non di allevamento) a settimana oppure attraverso fonti alimentari alternative di seguito descritte.

Le principali **fonti alimentari** di questi acidi grassi omega-3 sono le specie di pesci grassi tra cui salmone, sgombro e aringa. La crescente domanda di pesce in generale (grazie alla campagna volta a ridurre il consumo di alimenti ricchi di acidi grassi saturi) e di oli di pesce contenenti acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA) sta mettendo sotto pressione le specie ittiche con possibilità di estinzione. La pesca fornisce pesce, per il consumo umano, per i mangimi per allevamenti ittici industriali e per integratori di olio di pesce, a un tasso massimo storico, suggerendo che la pesca su vasta scala non è più sostenibile. Tuttavia, le proprietà salutari degli acidi grassi polinsaturi omega-3 a catena lunga EPA e DHA (PUFA) evidenziano la necessità del loro apporto nella dieta.

Va innanzitutto sottolineato che la fonte originaria di EPA e DHA sono le alghe verdi-azzurre contenute nel plancton, pertanto solo i pesci che si nutrono di tali microalghe sono fonti effettive di Omega-3. Essendo il 70-80% del pesce consumato oggi di allevamento, esso si nutre di norma di mangimi privi di microalghe verdi-azzurre e contenenti farina e olio di pesce, farine e oli a base vegetale, rifilature di pesce e sottoprodotti trasformati di animali terrestri; il contenuto di Omega-3 del pesce comunemente consumato è quindi praticamente nullo e lo dimostra anche il fatto che, nonostante il consumo di pesce sia quintuplicato negli ultimi 20 anni, le patologie legate al dismetabolismo dei grassi (obesità, problematiche cardiovascolari, infiammatorie, neurodegenerative ecc.) anziché diminuire sono ulteriormente aumentate.

Ulteriore grave problema, anch'esso in aumento, riguardante i pesci sia in cattività sia in allevamento, è l'inquinamento tanto che dal 2002 la US FDA ha annunciato l'allerta sul consumo di pesce in gravidanza. A causa del forte inquinamento dei mari infatti sostanze tossiche come il mercurio e i bifenilipoliclorurati, si accumulano soprattutto nelle parti grasse dell'animale, col rischio quindi di ritrovarle anche negli oli di pesce marino selvatico normalmente titolati in EPA e DHA, se non opportunamente controllati.



| Species | Scientific name | Habitat | Feeding habits | Over limits* (%) |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------|----------------|------------------|
| Norway lobster aragosta | <i>Nephrops norvegicus</i> | Benthonic | Detritivore | 46.2 |
| Red mullet triglia | <i>Mullus barbatus</i> | Demersal | Detritivore | 21.4 |
| European hake Nasello/merluzzo | <i>Merluccius merluccius</i> | Demersal | Piscivore | 42.9 |
| Blue whiting Potassolo/melù | <i>Micromesistius poutassou</i> | Benthopelagic | Piscivore | 14.3 |
| Atlantic mackerel sgombro | <i>Scomber scombrus</i> | Pelagic | Piscivore | 23.1 |
| European squid calamari | <i>Todarodes sagittatus</i> | Demersal | Detritivore | 7.1 |
| Total | | | | 25.6 |

Specie (pesci mare Adriatico) che superano il livello massimo di mercurio: il 25,6 % di tutti i campioni ha superato il limite massimo fissato dal regolamento della Commissione (EC) No 1881/2006 (Perugini M et al, 2009)

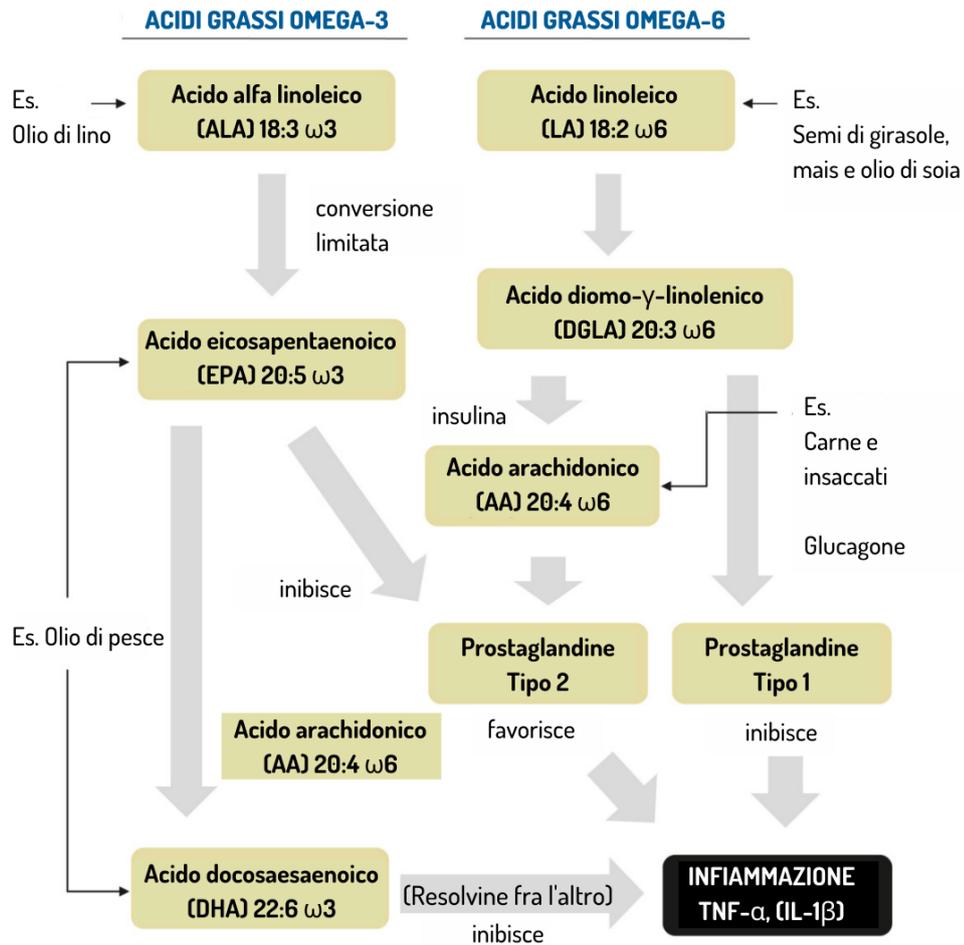
Per proteggere le specie ittiche e gli ecosistemi marini e al contempo disporre di quantità sufficienti di acidi grassi essenziali (LC-PUFA), sono evidentemente necessarie fonti alternative di essi. Le alternative attualmente esplorate includono oli vegetali ad alto contenuto di omega-3, l'acido stearidonico e oli di alghe (oli algali).

Le *piante* ricche di PUFA omega-3, come semi di lino, primula, echio e semi di canapa, semi di ribes nero contengono solo PUFA omega-3 a catena più corta e nessuno o bassi livelli di EPA e DHA (Miller M et al, 2008; Kuhnt K et al, 2012). Tuttavia, la possibilità di utilizzare oli vegetali nei mangimi per pesci e nella produzione di integratori per l'uomo ridurrebbe sostanzialmente l'impatto sui livelli di pesce, introducendo una fonte molto più sostenibile ed economica. Sfortunatamente, studi sulla pesca hanno rivelato che le diete ad alto contenuto di oli vegetali sono correlate a un minore accumulo di acidi grassi omega-3 benefici nella carne di pesce (Torstensen BE et al, 2000). Risultati simili sono stati dimostrati nei lipidi totali della carne con diete a base di olio di semi di lino e colza (Bell J et al, 2003) a significare l'importanza dei grassi omega-3 a catena lunga nelle diete dei pesci per mantenere la qualità nutrizionale della carne. Seierstad et al. (2005) hanno osservato l'effetto del consumo di salmone atlantico nutrito in modo diverso sui marcatori dell'infiammazione vascolare e sui profili lipidici sierici nei pazienti con malattia coronarica (CHD). I marcatori pro-infiammatori sono risultati ridotti in seguito al consumo di mangimi a base di olio di pesce alimentati con pesce rispetto alle diete a base di olio vegetale, suggerendo che questi pesci sono i più benefici per la salute umana e riguardo l'infiammazione nei pazienti con malattia coronarica. Va infine tenuto presente che i livelli e la composizione degli acidi grassi nei semi delle piante possono variare ampiamente nelle specie in risposta al clima, al suolo, ai metodi di coltivazione e allo stadio di crescita della pianta (Kuhnt K et al, 2012).

L'*acido stearidonico (SDA)* viene sintetizzato nell'uomo e nelle piante in seguito alla desaturazione del ALA da parte della desaturasi delta-6, come dimostrato nella via omega-3. La delta-6-desaturasi è codificata da un gene della desaturasi degli acidi grassi (FADS) nell'uomo e i tassi di conversione di questo enzima sono stati suggeriti come inefficienti (James M et al, 2003; Burdge G et al, 2005). SDA esiste in quantità relativamente basse nella maggior parte degli oli vegetali. A causa del basso tasso di conversione di ALA in EPA, i ricercatori si sono posti la domanda se la fornitura di SDA possa aumentare i livelli di EPA a un livello più

adeguato rispetto all'integrazione di ALA. La base di questa proposta risiede nella capacità di bypassare l'enzima limitante la velocità (delta-6-desaturasi) migliorando così la produzione di EPA. Gli studi a riguardo suggeriscono che l'integrazione di EPA è circa 4 volte più efficiente di quella con SDA (Lemke S et al, 2010). È importante notare che ad oggi nessuno studio su SDA ha mostrato variazioni nelle concentrazioni di DHA, pertanto potrebbero essere necessari metodi alternativi per aumentare il DHA.

A seguito della scoperta che SDA può aumentare i livelli di EPA in modo più efficiente rispetto ad ALA, è risultato possibile studiare gli effetti individuali del EPA, visto che la maggior parte degli studi si concentra su una combinazione di EPA e DHA in quanto effettuati sugli oli di pesce. Sebbene sia EPA sia DHA abbiano dimostrato di ridurre l'interferone- γ e l'interleuchina-2 (IL-2) nelle cellule Jurkat (linfoblasti T, linee immortali usate per studiare la leucemia acuta dei linfociti T e i segnali cellulari tra essi), solo l'EPA è correlato a una riduzione di IL-10 (Verlengia R et al, 2004). Questo è interessante in quanto IL-10 è associato a proprietà antinfiammatorie. Inoltre Weldon et al. (2007) suggeriscono che il DHA ha una maggiore potenza nel ridurre IL-1 β e IL-6, sebbene sia EPA sia DHA abbiano mostrato effetti simili sui livelli di TNF- α . IL-1 β ha un ruolo negli stati infiammatori sistemici [mentre i livelli di IL-6 aumentano rapidamente durante l'infiammazione acuta. Il DHA ha anche mostrato una più forte inibizione di NF- κ B, un fattore di trascrizione pro-infiammatorio. Questi studi evidenziano le potenziali differenze tra DHA ed EPA nella regolazione dell'infiammazione e anche questo è importante da considerare quando si valutano i benefici per la salute dell'SDA, ossia di questo acido grasso omega-3 che aumenta i livelli di EPA.



Quindi anche se le fonti alimentari di alfa-linolenico LNA (ALA) sono importanti indipendentemente dai suoi metaboliti EPA e DHA, il fatto che la trasformazione metabolica del ALA risulta problematica nella gran parte della popolazione rende estremamente utile e spesso indispensabile l'introduzione alimentare di Omega-3 direttamente utilizzabili dal nostro organismo quali il DHA. La trasformazione di LNA in EPA e DHA dipende infatti dall'enzima Delta-6-desaturasi che è scarsamente presente nel tratto digestivo e che riesce a trasformare in metaboliti finali, DHA ed EPA, non più del 5% del ALA ingerito. Inoltre il Delta-6-desaturasi è ancora più carente negli anziani, nei diabetici, negli ipertesi e nelle persone affette da patologie neurodegenerative, ossia proprio in coloro che più avrebbero bisogno di compiere quella trasmutazione metabolica. Risulta pertanto determinante introdurre nella dieta fonti di Omega-3 direttamente utilizzabili dal corpo.

Come evidenzia la seguente tabella nel confronto EPA/DHA, la maggior parte dei benefici deriva soprattutto dal DHA:

| Funzione | EPA | DHA |
|--|--|---|
| Prevenzione patologie cardiovascolari | SI: debole attività pro-aggregante + riduzione trigliceridi circolanti | SI: diminuzione trigliceridi circolanti; previene la placca aterosclerotica |
| Diabete | SI: aumenta il grado di insaturazione delle membrane | SI: modifica la sensibilità all'insulina delle membrane cellulari |
| Crescita fetale e neonatale | NO: è sconsigliato l'eccesso | SI: i livelli nel funicolo Ombelicale sono correlati al peso alla nascita |
| Sviluppo della retina e Sistema nervoso centrale | NO: in pratica assente nei lipidi delle cellule nervose | SI: modula le attività di membrana rendendole più fluide; facilita il ricambio di rodopsina nei bastoncelli |

Le *alghe* sono i principali produttori degli ecosistemi marini fornendo le basi della catena alimentare. In particolare le alghe sintetizzano gli acidi grassi omega-3 che vengono successivamente consumati da altre forme di vita marina. Gli oli derivati dalle alghe sono vegetali, facili e veloci da coltivare su larga scala grazie alle loro piccole dimensioni. Oltre che per l'aspetto dietetico, i lipidi e le proteine delle alghe possono essere utilizzati rispettivamente come biodiesel e biomassa per fonti di carburante e mangimi. Esiste un vasto numero di specie algali e ciascuna mostra variabilità nella presenza di EPA e DHA. La microalga unicellulare eucarotia *Schizochytrium sp.*, *thraustochytrid* eterotrofico (eucarioti saprotrofi unicellulari decompositori), costituisce in natura il nutrimento di molti pesci fra cui il salmone. Essa produce elevate quantità di DHA (fino al 35% degli acidi grassi totali) e livelli minimi di EPA (Doughman D et al, 2007) questo ceppo presenta inoltre produzione di numerosi carotenoidi, tolleranza a elevate concentrazioni di cloruro di sodio e povertà di iodio, fattore quest'ultimo che ne consente un utilizzo prolungato e ne riduce le controindicazioni ad es. nei soggetti affetti da ipertiroidismo. Per tutte queste proprietà *Schizochytrium sp.* è attualmente utilizzato in formule per lattanti, additivi alimentari, prodotti cosmetici e farmaceutici (Sijtsma L., de Swaaf M, 2004). Ulteriori studi hanno analizzato il *Cryptocodinium cohnii*, un'altra microalga unicellulare sintetizzante ad alto contenuto di DHA (anche se inferiore alla *Schizochytrium sp.*), e tali oli sono utilizzati anche nei prodotti commerciali (Kyle D, 2001). A differenza della

Schizochytrium sp., Cryptocodinium sp. e altri autotrofi e mixotrofi possono fissare l'anidride carbonica indicando efficienza in termini di costi e sostenibilità.

Costi, metodi di estrazione e purificazione stanno attualmente limitando il potenziale di utilizzo di oli da microalghe su scala più ampia (Adarme-Vega T et al, 2012). Inoltre ulteriori sperimentazioni per garantire condizioni di crescita ottimali al fine di migliorare la biosintesi dei lipidi, la selezione delle specie ideali, il controllo di qualità e metodologie atte a massimizzare l'ingestione e la digeribilità aiuteranno il potenziale dell'olio algale come una delle principali fonti di acidi grassi omega-3 nella nostra dieta.

In conclusione risulta indispensabile la ricerca di fonti di omega 3 alternative agli oli di pesce al fine di proteggere ecosistema e specie ittiche e, al contempo, garantire una adeguata disponibilità alimentare di questi acidi grassi essenziali. La ricerca evidenzia che:

- gli oli vegetali contengono basse quantità di LC-PUFA (la grande utilità dell'integrazione diretta di questi omega-3 biodisponibili è stata confermata) e l'uso di oli vegetali nei mangimi per pesci ha mostrato risultati per lo più deludenti;
- SDA possiede il potenziale quale acido grasso che migliora la sintesi di EPA, bypassando l'enzima limitante delta-6-desaturasi, sebbene le fonti di SDA siano limitate e i benefici maggiori derivino da DHA;
- le alghe offrono un'alternativa promettente sia a livello dietetico sia industriale. Sono importanti fonti di EPA e DHA del tutto ecosostenibili.

A differenza del pesce presentano nettamente meno problemi di inquinamento e contaminanti. Per ottenere 1 kg di DHA puro sono necessari 4 kg di massa algale contro 50 kg di biomassa ittica. L'olio algale non comporta episodi di rigurgito o nausea, frequenti con gli oli di pesce. L'olio di pesce necessita di numerosi processi di lavorazione chimica (specie se manipolato per evitare i problemi di rigurgito), l'olio algale risulta praticamente puro. Vi è inoltre un determinante vantaggio di tipo funzionale derivante da una titolazione di DHA nell'olio algale (35-40% dei lipidi totali) nettamente superiore a quella degli oli di pesce (che in genere presentano un più alto contenuto di EPA).

| Ingredient Composition (%) | Microalgae | Fish Oil |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|
| Crude fat | 70.00 | 87.03 |
| DHA ¹ | 27.72 | 16.62 |
| EPA ² | 0.36 | 17.40 |
| Total omega-3 | 28.69 | 42.45 |

¹ DHA, docosahexanoic acid; ² EPA, eicosapentanoic acid.

LenihanGeels et al, 2013

Infine sono stati riportati diversi meccanismi d'azione per i polisaccaridi, le proteine e altre molecole algali (azione antinfiammatorie, antiossidanti, antivirali ecc.).

Review Article

Antiviral Potential of Algae Polysaccharides Isolated from Marine Sources: A Review

Ahmadi et al, 2015.
BioMed Research
International

TABLE I: Antiviral activities of algae polysaccharides derived from marine sources.

| Antiviral polysaccharide | Organism | Virus |
|--------------------------|--|---|
| Carrageenan | Red alga, <i>Gigartina skottsbergii</i> | Influenza virus, DENV, HSV-1, HSV-2, HPV, HRV, HIV |
| Galactan | Red algae, <i>Callophyllis variegata</i> , <i>Agardhiella tenera</i> , <i>Schizymenia binderi</i> , <i>Cryptonemia crenulata</i> | HSV-1, HSV-2, HIV-1, HIV-2, DENV, HAV |
| Alginate | Brown algae, <i>Laminaria hyperborea</i> , <i>Laminaria digitata</i> , <i>Laminaria japonica</i> , <i>Ascophyllum nodosum</i> , <i>Macrocystis pyrifera</i> | HIV, IAV, HBV |
| Fucan | Brown algae, <i>Adenocytis utricularis</i> , <i>Undaria pinnatifida</i> , <i>Stoechospermum marginatum</i> , <i>Cystoseira indica</i> , <i>Cladosiphon okamuranus</i> , <i>Fucus vesiculosus</i> | HSV-1, HSV-2, HCMV, VSV, Sindbis virus, HIV-1 |
| Laminaran | Brown algae, <i>Fucus vesiculosus</i> , <i>Saccharina longicuris</i> , <i>Ascophyllum nodosum</i> | HIV |
| Naviculan | Diatom, <i>Navicula directa</i> | HSV-1, HSV-2 |
| p-KG03 | Microalga, <i>Gyrodinium impudicum</i> | EMCV, influenza A virus |
| A1 and A2 | Microalga, <i>Cochlodinium polykrikoides</i> | Influenza A and B viruses, RSV-A, RSV-B, parainfluenza-2 |
| Calcium spirulan | Blue-green alga, <i>Arthrospira platensis</i> | HSV-1, measles, mumps, influenza, polio, Coxsackie, HIV-1, HCMV |

Proteine e aminoacidi

Al di là del valore energetico (in una alimentazione normale il 15% del totale giornaliero), Il nostro organismo sintetizza le *proteine* di cui ha bisogno per:

- Costruire nuove cellule;
- Fabbricare enzimi;
- trasportare nutrienti.

Tale sintesi delle proteine avviene a partire da una ventina di aminoacidi AA (da 20 a 23 in base alle diverse fonti bibliografiche), di cui otto (9 includendo l'istidina) essenziali EAA (non sintetizzabili dall'organismo). Per soddisfare la necessità biologica di tutti gli aminoacidi, qualora fosse necessario, il nostro corpo possiede la possibilità di sintetizzare (sintesi endogena) gli aminoacidi definiti "non essenziali" partendo da un substrato di altri aminoacidi. Ciò avviene

parzialmente per altri aminoacidi (“condizionamente essenziali”) mentre non accade del tutto con gli aminoacidi essenziali (essenziali appunto nella dieta).

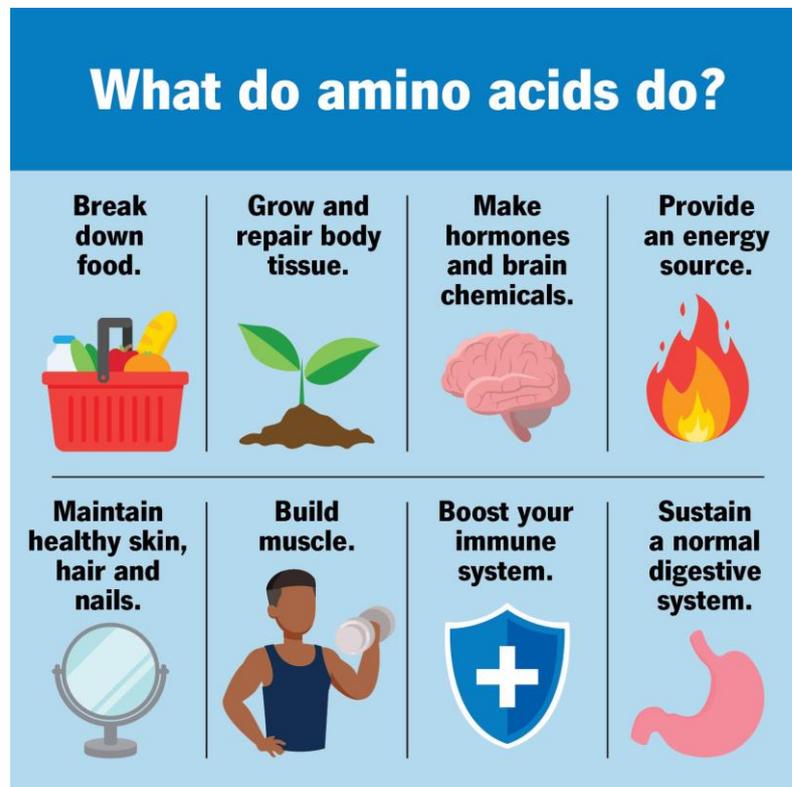
| Essenziale | Condizionatamente Essenziale | Non essenziale |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Istidina (H) | Arginina (R) | Alanina (A) |
| Isoleucina (I)* | Cisteina (C) | Acido Aspartico (D) |
| Leucina (L)* | Glutamina (Q) | Asparagina (N) |
| Lisina (K) | Glicina (G) | Acido glutammico (E) |
| Metionina (M) | Prolina (P) | Serina (S) |
| Fenilalanina (F) | Tirosina (Y) | Selenocisteina (U) |
| Treonina (T) | | Pirrolisina (O) |
| Triptofano (W) | | |
| Valina (V)* | | |

**amminoacido ramificato (BCAA - Branch-Chain Amino Acids)*

Oltre a quella primaria di sintesi proteica, gli aminoacidi possiedono altre importanti funzioni quali a esempio:

- produzione energetica (aminoacidi ramificati);
- incremento capacità e potenza muscolare anaerobica (creatina);
- facilitazione del trasporto dei lipidi all'interno dei mitocondri (carnitina);
- sintesi di neuromodulatori (dal triptofano serotonina e melatonina, dalla tirosina dopamina, adrenalina e noradrenalina);
- sintesi di acidi nucleici (fondamentali per la duplicazione del DNA);
- sintesi di poliammine (attività immunosoppressoria);

- sintesi di fosfolipidi delle membrane cellulari (dove è indispensabile anche l'apporto di acidi grassi essenziali)
- sintesi di vitamine (dal triptofano la niacina o vitamina PP);
- sintesi di antiossidanti (glutazione dagli aminoacidi solforati)



 Cleveland Clinic

Adottare una dieta che apporta la giusta razione, in qualità e quantità, di proteine (e di tutti gli altri principi nutritivi) diviene ovviamente essenziale per la salute. Ogni giorno infatti in un adulto si rinnova circa il 2,5% della riserva proteica. Il fabbisogno giornaliero di proteine deve quindi come minimo consentire questa integrazione rigenerativa e viene calcolato nell'uomo adulto in 0,8-1 gr per chilo corporeo (considerando il peso deprivato dell'eccesso di grasso ossia il peso forma e non il peso effettivo). Questa percentuale è stata contestata con argomenti apparentemente persuasivi da Sears, in un serie di opere divulgate anche in Italia. Secondo il biochimico americano il fabbisogno di proteine sarebbe discretamente più alto.

Una dieta ricca di proteine (quella occidentale può arrivare a 120 gr al giorno) trasforma il catabolismo di chi la pratica rendendolo capace di consumare tutte le proteine apportate, con due conseguenze:

- aumentata produzione di scorie azotate, con un iperlavoro di fegato e reni;
- aumentato ricambio delle cellule (che al di sopra di un certo livello può accelerare i processi di invecchiamento).

Il nostro corpo non utilizza direttamente le proteine ingerite bensì gli aminoacidi che le compongono per poi ricomporle in base alle proprie esigenze.

È necessario che gli alimenti di cui ci si nutre contengano gli aminoacidi essenziali nella quantità e proporzione relativa idonea all'alimentazione umana. Prendendo come riferimento il singolo alimento, solo le proteine animali e, in campo vegetale, la soia e i lupini si avvicinano molto a questo equilibrio (l'uovo intero arriva quasi alla perfezione). Le proteine vegetali sono carenti di alcuni di questi elementi essenziali ma consentono soluzioni complementari di alto valore biologico: le proteine dei cereali sono scarse in lisina, quelle dei legumi in aminoacidi solforati (metionina e cisteina); risulta quindi sufficiente abbinare legumi e cereali (pane integrale e fave, riso e fagioli, miglio e lenticchie, sorgo/pasta e fagioli ecc.), per creare la perfetta nobiltà proteica.

| Alimenti vegetali | Aminoacido limitante | Alimento Complementare | Esempio di combinazione |
|-----------------------|----------------------|------------------------|--|
| frumento, farro, orzo | lisina, treonina | legumi | pasta e fagioli o pasta e ceci |
| soia ed altri legumi | metionina | frutta secca e semi | riso e piselli |
| mais | triptofano, lisina | legumi | tortillas e fagioli o polenta e lenticchie |
| verdura | metionina | frutta secca e semi | insalata e noci, radicchio e noci, verdura |

Le proteine vegetali son da preferire a quelle animali in quanto quest'ultime:

- si accompagnano sempre a grassi saturi (dannosi per il nostro organismo in quanto attivano processi infiammatori a carico dei vasi sanguigni e interferiscono con il metabolismo degli acidi grassi);
- sono molto più acidificanti di quelle vegetali;
- presentano scorie azotate più dannose di quelle vegetali, con conseguente sovraccarico di fegato e reni;

- presentano un alto costo commerciale;
- comportano un alto costo ecologico (la loro produzione determina uno spreco di circa il 70% dell'energia rispetto al consumo diretto dei vegetali, i quali utilizzati come mangime per gli allevamenti vengono modificati, anche geneticamente, in abbinamento a un continuo impoverimento dei terreni di coltura (senza dimenticare le atroci condizioni di vita e alterazioni fisiologiche a cui vengono sottoposti gli animali in allevamenti intensivi).

Si rende quindi opportuno diminuire le fonti di proteine animali e aumentare, in modo consapevole, quelle vegetali. Rinunciare completamente agli alimenti di origine animale (dieta "vegana") costituisce un cammino da seguire con attenzione e competenza al fine di evitare carenze pericolose per la salute di aminoacidi essenziali e/o di vitamina B12.

Il fabbisogno medio giornaliero di aminoacidi si esprime in quantità giornaliera in milligrammi per chilo di peso forma corporeo (mg/kg/die).

Table 1. ESTIMATED AMINO ACID REQUIREMENTS OF ADULTS*

| Amino acid | Some reported amino acid requirements (mg per day) | | | Combined adult value ^d (mg per kg per day) | Suggested pattern ^e (mg per g protein) |
|--------------------------|--|-----------------------|---------------------------|---|---|
| | Men ^a | Women | | | |
| | | Observed ^b | Recalculated ^c | | |
| Histidine | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Isoleucine | 700 | 450 | 550 | 10 | 18 |
| Leucine | 1 100 | 710 | 730 | 14 | 25 |
| Lysine | 800 | 700 | 545 | 12 | 22 |
| Methionine + cystine | 1 100 | 550 | 700 | 13 | 24 |
| Phenylalanine + tyrosine | 1 100 | 700 | - | 14 | 25 |
| Threonine | 500 | 310 | 375 | 7 | 13 |
| Tryptophan | 250 | 160 | 168 | 3.5 | 6.5 |
| Valine | 800 | 650 | 622 | 10 | 18 |

fonte: www.fao.org

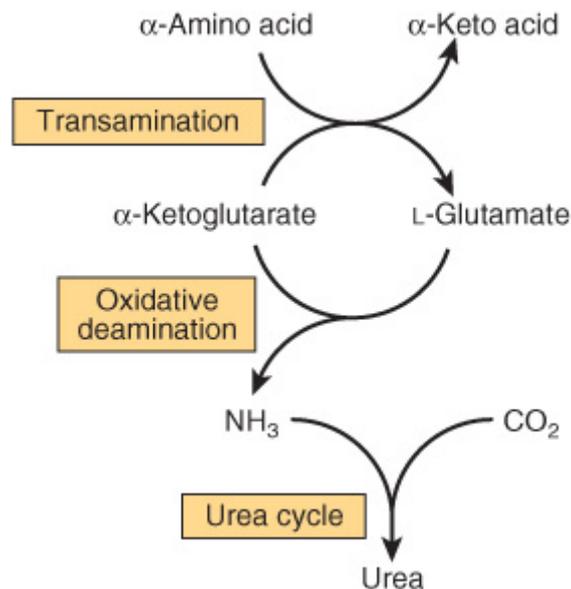
Tendenzialmente con una dieta varia ed equilibrata e in assenza di patologie/condizioni fisiologiche che ne comportano deficit cronici/temporanei, si introducono aminoacidi in quantità sufficiente a garantire le normali attività metaboliche. Esistono però di fatto spesso situazioni nei quali diviene opportuno assumere gli aminoacidi in maniera più appropriata rispetto alla semplice alimentazione. Un'altra situazione molto comune nella quale ci può essere bisogno di un supplemento di aminoacidi essenziali è rappresentata dalla dieta ipocalorica, al fine di evitare un'eccessiva perdita di tono e massa muscolare (consentendo quindi una diminuzione della massa grassa senza quasi intaccare quella magra). Periodi di forte stress, specie se abbinati a una condizione di infiammazione sistemica di basso grado cronica, inducono di norma il nostro organismo a una maggiore richiesta di principi nutritivi essenziali, fra cui gli aminoacidi: una maggiore quantità di principi nutritivi essenziali si rende necessaria per meglio sopportare tale situazione e per ritrovare l'equilibrio biochimico. Queste

situazioni possono anche includere ad esempio: accrescimento, gravidanza e allattamento, terza età, stati di salute precaria. . Ulteriore situazione stressogena si viene a creare quando si pratica attività sportiva in maniera particolarmente intensa (con sforzi muscolari consistenti e/o prolungati), risulta opportuno un apporto maggiore di EAA sia a scopo performativo e di miglior recupero dopo lo sforzo sia a scopo preventivo (per evitare possibili stiramenti muscolari); *solo gli aminoacidi essenziali*, e non genericamente tutti gli aminoacidi, sono in grado di stimolare la *sintesi proteica* muscolare. In questo caso l'integrazione di aminoacidi ramificati (Leucina, Isoleucina e Valina) è da preferirsi essendo tali EAA quelli più consumati durante lo sforzo fisico prolungato. Nello specifico, Isoleucina e Valina andrebbero assunti prima dell'attività, poiché intervengono rispettivamente sulla produzione di glucosio (la fonte energetica dei muscoli) e sulla produzione di serotonina (a livelli elevati contribuisce a far percepire la stanchezza), mentre la Leucina, presa in una finestra di 30-45 minuti dopo l'attività, aiuta a ripristinare la salute del muscolo favorendo un rapido recupero. In uno studio del 2018 (Hiroyuki K et al) si è dimostrata l'inutilità degli aminoacidi non essenziali durante il recupero post-allenamento. Secondo gli autori, gli atleti di endurance dovrebbero dare priorità ad alimenti arricchiti di aminoacidi essenziali e/o agli integratori per evitare il rischio di non soddisfare l'elevata richiesta di proteine.

In condizioni di acidosi, come dopo un intenso sforzo prolungato o in situazioni di infiammazioni croniche, l'integrazione puramente proteica andrebbe a gravare proprio sull'acidità e sullo stato di intossicazione, mentre gli aminoacidi assunti direttamente riescono per loro natura chimico-fisica (caricandosi all'occorrenza negativamente o positivamente) a bilanciare situazioni di eccesso di acidità o alcalinità, ristabilendo l'equilibrio acido-base (gli AA sono in grado di "sopravvivere" in ambiente sia acido sia basico).

Riguardo l'intossicazione, le proteine alimentari, dopo essere state digerite, possono percorrere due vie: quella anabolica/plastica (sintesi proteica) e quella catabolica/energetica. Nel primo caso le proteine vengono utilizzate come materiale di costruzione per la sintesi di tutte le varie strutture proteiche dell'organismo (sintesi proteica). In quest'ultimo caso le proteine subiscono la reazione definita deaminazione ossidativa che produce le cosiddette *scorie azotate*, le quali devono essere smaltite a livello dei reni che rischiano così, a causa del sovraccarico di lavoro, l'ipertrofia in caso di eccessiva e prolungata loro produzione (la formazione delle scorie azotate costituisce il grande limite delle diete iperproteiche). Per tale motivo ai pazienti con problemi renali viene indicato di seguire una dieta a bassissimo contenuto di proteine alimentari (Very Low Protein Diet-VLPD) aggiungendo un'integrazione di aminoacidi essenziali per ridurre la sintesi dell'urea (Kidney Res Clin Pract, 2018). L'assunzione di aminoacidi essenziali, al

contrario delle diete iperproteiche, non richiede alcuna fase digestiva (grazie all'elevatissima tollerabilità digestiva) e non sovraccarica di scorie azotate i reni (rispetto all'introduzione tramite proteine occorrono meno aminoacidi totali e vi è un superiore indirizzamento verso l'azione anabolica).

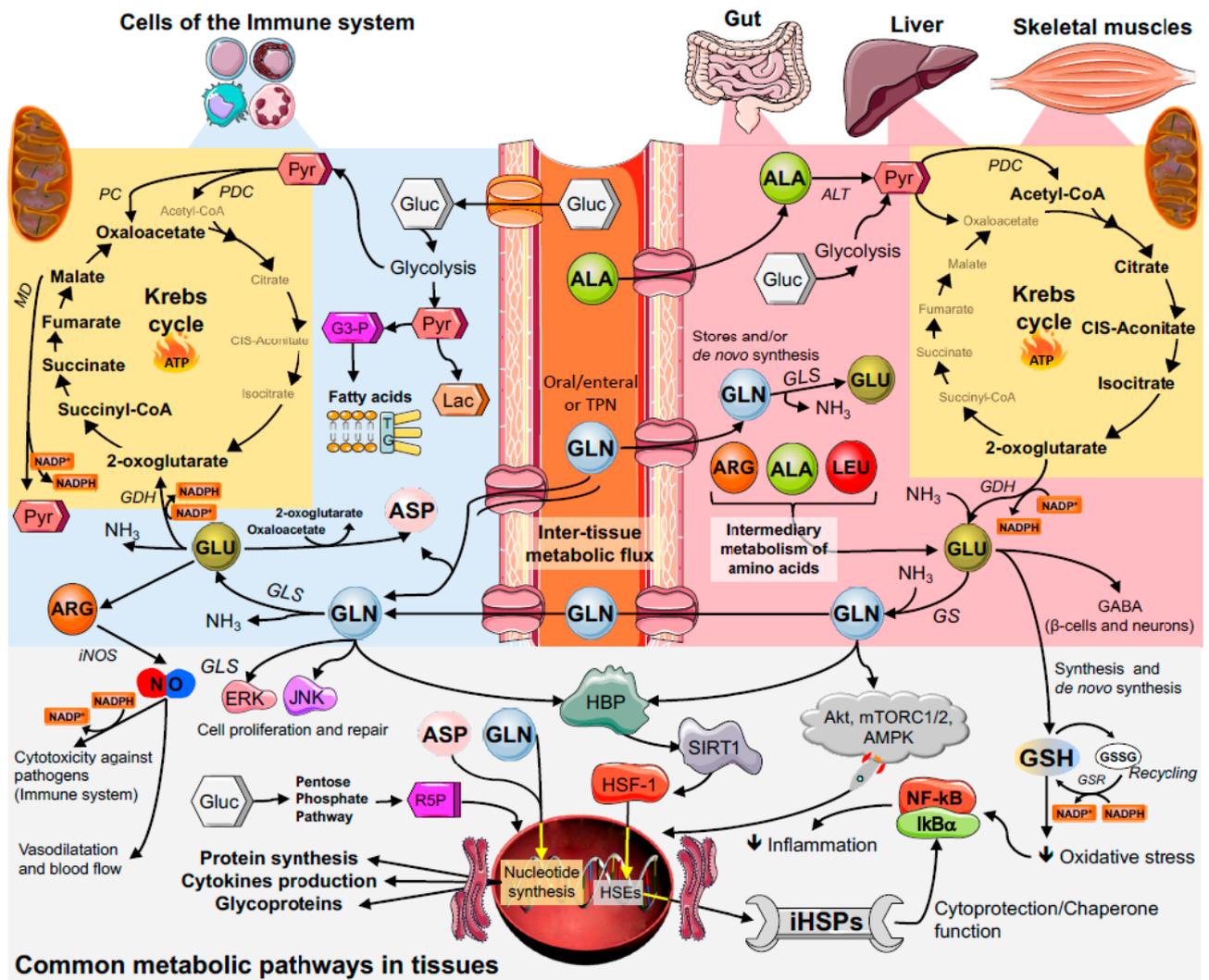


La deaminazione ossidativa è un passo importante nel catabolismo degli aminoacidi ottenuti dalle proteine; essa si verifica in condizioni aerobiche in tutti i tessuti ma prevalentemente in fegato e reni. Tramite reazioni di transaminazione e di deaminazione ossidativa l'amminoacido viene trasformato nel corrispondente α -chetoacido. Si verifica un allontanamento del gruppo funzionale amminico come ammoniaca. Quest'ultima prende la strada del ciclo dell'urea e il gruppo amminico viene sostituito dal gruppo chetonico. La deaminazione ossidativa coinvolge principalmente il glutammato che è il prodotto finale di molte reazioni di transaminazione ed è catalizzata dalla glutammato deidrogenasi utilizzando, come coenzima NAD o l'NAPD. Nella seconda fase si verifica la trasformazione dello scheletro carbonioso dell' α -chetoacido con ottenimento di intermedi delle vie metaboliche che vengono degradati a biossido di carbonio e acqua con produzione di energia sotto forma di ATP. Gli intermedi possono essere i precursori di glucosio, acidi grassi o corpi chetonici.

Studi mostrano che l'integrazione con miscele ricche di EAA innesca l'attivazione di meccanismi di morte nelle cellule tumorali, le quali dipendono in gran parte dalla prevalente disponibilità ambientale dei NEAA per i processi metabolici e la proliferazione cellulare (Borin L et al, 2017).

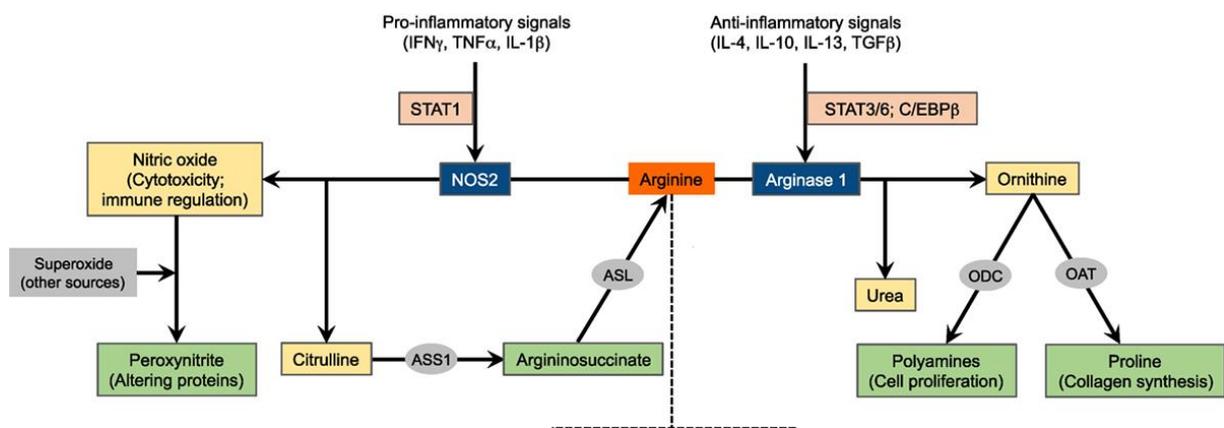
Da notare infine che vari studi collegano diversi stati patologici cronici a una carenza organica altrettanto cronica di aminoacidi essenziali.

La *L-Glutamina* (GLN), amminoacido condizionatamente essenziale, è l'amminoacido più abbondante nel corpo e forse l'immunonutriente più noto, viene prodotta dai muscoli ed è la fonte di energia preferita per le cellule del sistema immunitario ed enterociti (quindi mantiene la barriera intestinale in salute), reni e fegato sono altri organi che la utilizzano. Questo amminoacido partecipa al metabolismo dei linfociti ed è un substrato per la sintesi dell'acido gamma aminobutirrico (GABA) presente in linfociti e macrofagi; La GLN è fondamentale per l'omeostasi cellulare e le cellule non possono sopravvivere e/o proliferare in un ambiente in cui essa manca. In valore assoluto, gli alimenti più ricchi di glutamina sono le carni animali, con poco più di 1 grammo ogni 100 grammi di alimento (1,2 g nel manzo). In valore relativo, cioè come percentuale sul contenuto proteico totale, la glutamina è molto abbondante nei cereali; si trova anche in soia, semi di girasole, sesamo, arachidi, avena.



Anche la *L-Arginina* è un amminoacido condizionatamente essenziale (la sintesi endogena può essere limitante durante la malattia e con l'età), nei macrofagi è il principale substrato di

molteplici funzioni tra cui la produzione di ossido nitrico (NO), che possiede azione dose-dipendente sui linfociti. La carenza di arginina nei macrofagi comporta un difetto nella produzione di ossido nitrico, di conseguenza risulta una diminuzione dell'eliminazione dei patogeni da parte dei macrofagi. La carenza di arginina interferisce inoltre con la corretta maturazione delle cellule B e la produzione di IgM; tutto ciò compromette molto la risposta immunitaria adattiva. Nelle cellule mieloidi l'arginina è metabolizzata principalmente dall'ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS) o dall'arginasi 1, enzimi stimolati rispettivamente dalle citochine secrete da T helper 1 e 2. Pertanto l'attivazione di iNOS o arginasi (o entrambi) riflette il tipo di risposta infiammatoria in uno specifico processo patologico.

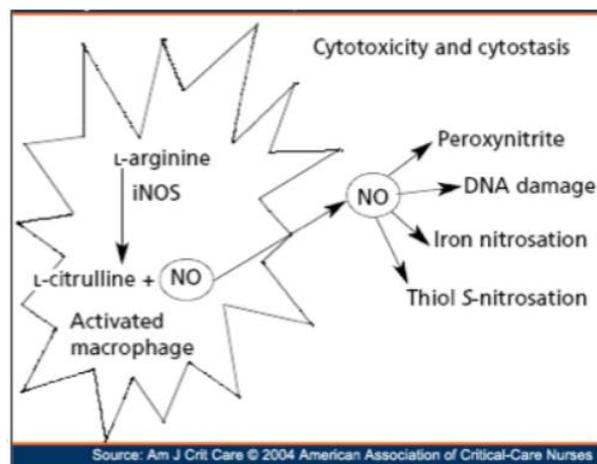


Il metabolismo dell'arginina nelle cellule mieloidi modella l'immunità innata e adattiva. Per semplicità sono illustrati i principali enzimi catabolizzanti dell'arginina coinvolti nelle risposte immunitarie infiammatorie, NOS2 e arginasi 1. L'espressione di questi enzimi è strettamente regolata da segnali infiammatori microambientali. Questo diagramma tuttavia non suggerisce che questi enzimi siano indotti contemporaneamente in un dato tipo di cellula. STAT (proteine fatto di trascrizione Signal Transducer and Activator of Transcription), NOS2 (ossido nitrico sintasi 2), ASS1 (arginosuccinato sintasi 1), ASL (arginosuccinato liasi), ODC (ornitina decarbossilasi), OAT (ornitina aminotransferasi) [Rodriguez PC et al, 2017]

L'integrazione dietetica di arginina non può migliorare la funzione della cellula mieloidi in assenza di malattia; è solo dopo la stimolazione che il trasporto di arginina nella cellula mieloidi aumenta notevolmente. iNOS genera NO in grandi quantità e in condizioni fisiologiche svolge un ruolo importante nell'uccisione di parassiti, batteri, cellule "malate" e tumorali e nella vasodilatazione. L'arginasi 1 genera ornitina e urea. Le classiche citochine pro-infiammatorie IL-1, TNF- α , IFN- γ e IL-2 inducono iNOS. Le citochine antinfiammatorie umorali IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β inducono l'espressione dell'arginasi 1. I linfociti T dipendono dall'arginina per la proliferazione, l'espressione del complesso del recettore dei linfociti T e lo sviluppo della memoria (Popovic PJ et al, 2007). L'arginina sovraregola l'espressione della beta-defensina 1

umana (hBD-1) [Sherman H & Chapnik N, 2006]. Studi condotti su umani riportano una risposta mitogena (segnale extracellulare capace di indurre la duplicazione e la proliferazione cellulare) aumentata (per circa 2-3 settimane) in cellule T dopo la supplementazione di 30g/die di arginina per alcuni giorni. L'arginina aumenta la fagocitosi da parte dei neutrofili e l'adesione di cellule polimorfonucleate, entrambe attività che inducono la produzione di ossido nitrico per immunomodulazione, diversa dall'azione citotossica dell'ossido nitrico dei macrofagi. I macrofagi usano L-arginina della dieta come principale substrato di molteplici loro funzioni: durante l'infiammazione i macrofagi sono responsabili dell'espressione di iNOS, dalla cui attività si ottiene l'ossido nitrico con cui i macrofagi difendono dalla crescita e dall'attività di batteri e parassiti uccidendoli. L'ossido nitrico derivato dal metabolismo dell'arginina influenza le cellule T in due modi: a basse dosi ne aumenta la mitogenesi, ad alte dosi la inibisce (Stechmiller J et al, 2004).

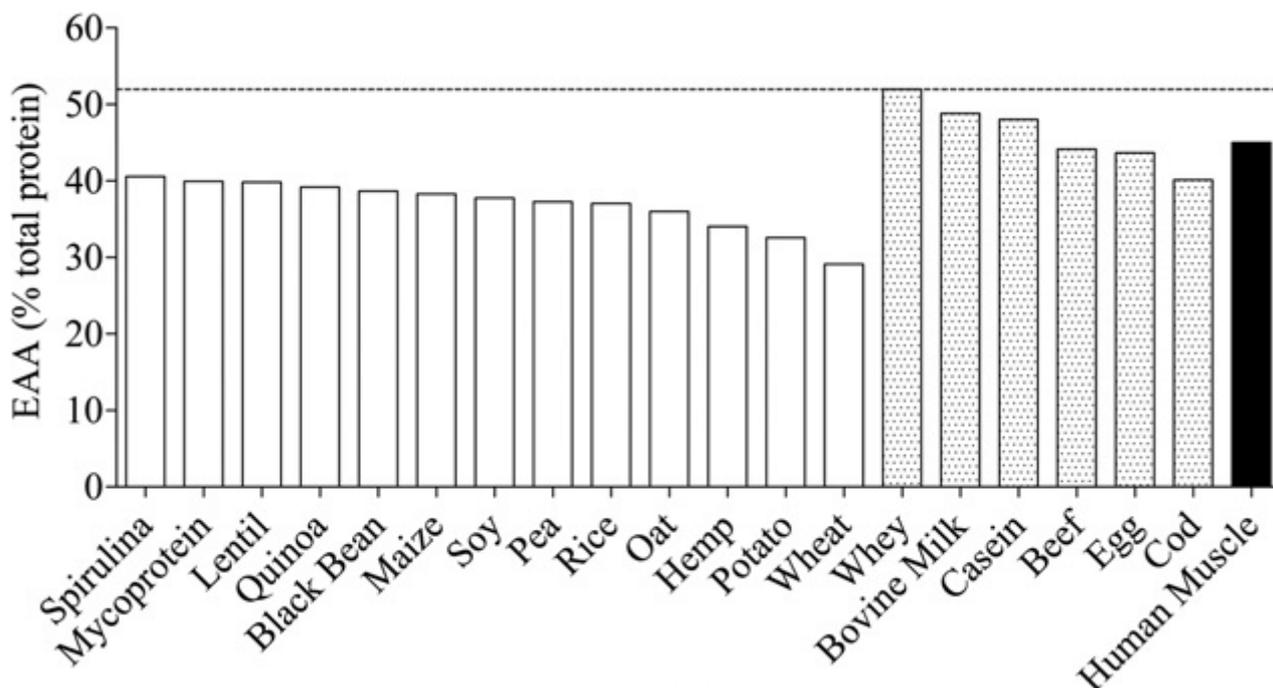
L'arginina risulta quindi fondamentale per mantenere l'omeostasi del sistema immunitario ed è al centro nel campo emergente dell'immunometabolismo.



Insieme Arginina e Lisina formano i componenti principali delle defensine, proteine antimicrobiche prodotte dai leucociti. Questi peptidi ricchi di arginina e lisina fungono da *antibiotici endogeni* avendo azione antimicrobica simile a quella degli antibiotici e costituendo una prima linea di difesa contro batteri, virus, protozoi, funghi. Esse vengono prodotte da cellule epiteliali di rivestimento e dai leucociti risultando quindi strumento anche dell'immunità naturale o innata (ossia la seconda linea). Ulteriori antibiotici endogeni sono le sostanze antimicrobiche prodotte dalla flora batterica saprofitica denominate Bacteriocidine (Hooper LV et al, 2012. SCIENCE, 336 Interactions Between the Microbiota and the Immune System).

L'arginina si trova principalmente in soia, arachidi (frutta secca), alghe e alimenti di origine animale. La lisina è presente in maniera rilevante in legumi e prodotti animali.

Proteine e aminoacidi sviluppano pertanto effetti diversi sull'organismo. Le osservazioni pubblicate su Cell Metabolism, già nel 2010, sono state confermate da ulteriori successivi studi effettuati in vivo: un'alimentazione ricca di aminoacidi non essenziali può peggiorare la composizione corporea, la salute e la longevità mentre un'alimentazione ricca di aminoacidi essenziali (EAA) può migliorare i parametri clinici e indurre significative riduzioni del peso corporeo grazie all'azione sulle riserve di grasso. Ancora una volta viene quindi affermato che più grande è la quantità di aminoacidi essenziali presenti nella dieta, maggiore sarà la sopravvivenza e la salute dell'organismo. Pertanto maggiore è il rapporto aminoacidi essenziali (EAA) / non essenziali (NEAA) di una proteina, migliore è il suo effetto benefico per l'organismo umano e questi benefici sono direttamente proporzionati alle quantità assunte (Corsetti G et al, 2018).



Concentrazioni di EAA di varie fonti proteiche vegetali e animali. Il muscolo umano è indicato come standard di riferimento. La linea tratteggiata rappresenta la concentrazione di EAA nelle proteine del siero di latte (fonte proteica più abbondante in EAA)

Conseguenze di stati carenziali in EAA possono essere:

- perdita di tono re massa muscolare con conseguente eventuale associazione di eccessiva magrezza;
- sensazione di stanchezza cronica e spossatezza (a causa della carenza di fonti energetiche reperite);
- capelli fragili e con tendenza alla caduta (gli aminoacidi contribuiscono alla formazione degli ormoni e alla sintesi della cheratina);
- osteoporosi (soprattutto in caso di carenza di arginina che interviene nella fissazione del calcio nelle ossa) e artrosi (legata alla carenza di metionina, fondamentale per la costituzione del tessuto cartilagineo);
- ritenzione idrica con edema agli arti inferiori (in assenza di proteine l'acqua dai vasi tende a depositarsi negli spazi intercellulari e nei tessuti);
- dermatiti (soprattutto per la produzione di carnitina, sintetizzata a partire da arginina e metionina, centrale nel processo di rinnovamento cellulare, e di glutammina fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio acido-base e nel sistema di depurazione dei tessuti);
- Innalzamento della pressione arteriosa (in caso di carenza di arginina che favorisce la dilatazione dei vasi sanguigni).

Conoscere di quali aminoacidi il nostro organismo ha più bisogno è pertanto molto importante; un esame mirato del sangue tramite semplice prelievo a digiuno permette di tracciare un profilo che può evidenziare stati fisiologici e carenze e quindi delineare un adeguato piano dietetico. La mancanza di un aminoacido essenziale nel pool amminoacidico agisce come fattore limitante della sintesi proteica endogena impedendo l'utilizzo degli altri aminoacidi a tal scopo.

| EAA | CIBI |
|------------|--|
| Leucina | Manzo, pollo, proteine di soia, semi di soia, pesce, ricotta, uova, fagioli cotti al forno, fegato, frumento integrale, riso non brillato, mandorle, anacardi, semi di zucca, fagioli di Lima, ceci, lenticchie, mais. |
| Isoleucina | Riso integrale, formaggio, noci, soia, frumento integrale, alcuni tipi di frutta, sesamo, zucca e patata. |
| Valina | Formaggi freschi, pesce, carne, arachidi, sesamo, lenticchie, funghi, soia, riso e fagioli. |
| Lisina | Legumi, latticini e soprattutto cereali: fra questi ultimi l'avena e l'amaranto spiccano per un contenuto di lisina nettamente superiore. |

| | |
|--------------|--|
| Triptfano | Cioccolato, arachidi, latte, formaggi, yogurt, ricotta, alga Spirulina e semi di sesamo. |
| Fenilalanina | Frattaglie (soprattutto il fegato), pesce, uova, latte e derivati, legumi (prevalentemente la soia) |
| Treonina | Uova, prodotti caseari, carne e pesce. È uno degli amminoacidi che più facilmente mancano nella dieta vegana, ovvero quella totalmente priva di ingredienti di origine animale. |
| Metionina | Uova, semi di sesamo, noci del Brasile, pesce, carni, semi e cereali. La maggior parte della frutta e della verdura, così come dei legumi, ne contiene molto poca, perciò chi segue un regime alimentare vegano o fruttariano, sarebbe opportuno integrasse questo aminoacido in alto modo. |

In commercio sono disponibili versi tipi di *integratori*, con combinazioni differenti di aminoacidi, con singoli aminoacidi o ancora esclusivamente con combinazioni di aminoacidi ramificati (per gli sportivi). Non tutti gli aminoacidi essenziali sono richiesti dal nostro metabolismo nelle stesse quantità. Queste sostanze devono essere presenti in un preciso rapporto qualitativo e quantitativo. Una miscela formulata correttamente è tuttavia capace di coprire i fabbisogni e le carenze. Un integratore alimentare deve, agendo nel modo più naturale possibile, regolare il metabolismo del glucosio, dei lipidi, il bilancio energetico, la popolazione batterica intestinale e l'equilibrio immunitario.

Aminoacidi provenienti da fermentazione vegetale di alta qualità ma anche le Whey protein (WP) ossia le proteine del siero del latte (fonte naturale col maggior rapporto EAA/NEAA e con alto contenuto in amminoacidi ramificati e con elevata digeribilità) possono rappresentare una favorevole soluzione. In particolare la WP è una miscela in polvere di varie proteine isolate dal siero di latte (liquido sottoprodotto della produzione del formaggio) costituite in particolare da beta-lattoglobuline (~65%), alfa-lattoalbumine (~25%), albumine (~8%) e immunoglobuline. Grazie a tali caratteristiche le Whey protein:

- forniscono i substrati necessari per la sintesi proteica (a cui partecipano alcune vitamine del gruppo B comunemente aggiunte agli integratori WP);
- favoriscono la crescita muscolare aumentando il rilascio di insulina (diminuendo anche la glicemia postprandiale);
- sopprimono il catabolismo proteico;
- favoriscono il recupero dopo un allenamento strenuo e la prevenzione contro danni muscolari.

In generale, un prodotto viene ritenuto di qualità tanto maggiore quanto più alto è il contenuto proteico e quanto più bassa è la percentuale di carboidrati (lattosio) e grassi. Per le ragioni sopradescritte sono da preferire integratori che ne limitano al massimo la deaminazione ossidativa. Nei soggetti affetti da Fenilchetonuria, la fenilalanina può accumularsi fino a creare un quadro patologico significativo, pertanto va ridotto al minimo qualsiasi cibo e integratore che la contenga.

Micronutrienti e fitochimici

I *micronutrienti* si suddividono in vitamine e minerali, essi sono nutrienti che "non" apportano energia ma la cui presenza è indispensabile per il corretto funzionamento dell'organismo agendo a dosi molto basse. I micronutrienti svolgono ruoli importanti influenzando i meccanismi del sistema immunitario. Ad es. il selenio (Se), incorporato nelle selenoproteine, gioca un ruolo chiave nella regolazione (up or down) dell'inflammazione e nell'attivazione/potenziamento della risposta immunitaria. A livello cellulare, il selenio della dieta influenza aderenza, migrazione, fagocitosi, secrezione di citochine in linfociti attivati e NK, nonché "sposta" la risposta immunitaria verso l'asse Th1 oppure Th2 in caso rispettivamente di introito o carenza. Il ferro in difetto altera le attività linfocitarie e la produzione di citochine, in eccesso favorisce la proliferazione batterica. Lo zinco Interviene in produzione, maturazione e funzioni dei linfociti, in difetto limita la produzione di citochine della risposta Th1, in eccesso blocca l'apoptosi. La vitamina C aumenta chemiotassi, fagocitosi e azione del lisozima, potenzia le reazioni dell'immunità specifica verso la risposta cellulo-mediata piuttosto che umorale e agisce in protezione antiossidante per le cellule del sistema immunitario. La vitamina E protegge le membrane cellulari dall'ossidazione, migliora il rapporto CD4+/CD8+. La vitamina A (acido retinoico) ha effetto immunomodulatorio sui linfociti T e aumenta la produzione di plasmacellule dai linfociti B: il betacarotene dei vegetali viene convertito enzimaticamente nelle cellule dendritiche ed epiteliali in acido retinoico, in tale forma entra anche nei linfociti B e T, si lega ai recettori intranucleari e poi agli elementi responsivi genici. La vitamina D rappresenta di fatto un proormone (modula l'espressione di geni) e praticamente tutte le cellule possiedono recettori per essa, la quale agisce, previo legame al relativo recettore VDR presente come detto in cellule di organi diversi, modulando la risposta infiammatoria intervenendo su cellule dendritiche, linfociti B e T, nei macrofagi induce l'espressione di una citochina che stimola la produzione di un peptide antibatterico. Essa presenta attività intracrina (all'interno della cellula stessa), paracrina ed endocrina; la prima è possibile solo in cellule esprimenti il VitD-activating CYP27B1 e il VDR (monociti/macrofagi, cellule dendritiche ed epiteliali),

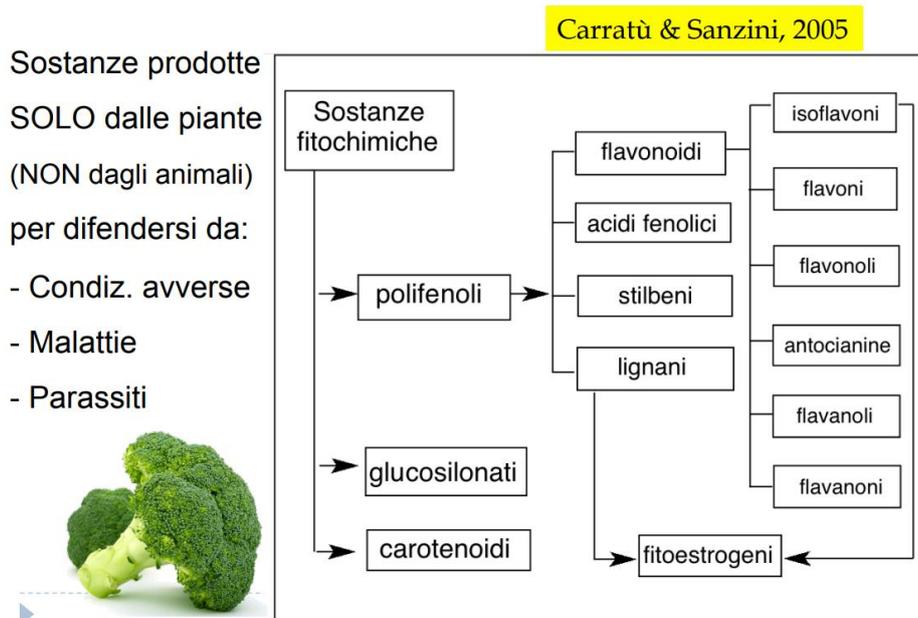
l'attivazione della risposta antibatterica e la modulazione dell'azione dei T helper che presentano il VDR rappresenta azione paracrina, i neutrofili non esprimono l'enzima e non possiedono VDR quindi effettuano solo attività endocrina.

Insieme ai folati (acido folico o Vit. B9), la vitamina B12 (cobalamina) è necessaria per la formazione e la maturazione dei globuli rossi e per la sintesi del DNA. La vitamina B12 è inoltre indispensabile al funzionamento del sistema nervoso. Carne (in particolare manzo, maiale, fegato e altre frattaglie), uova, cereali arricchiti, latte, molluschi, ostriche, salmone, tonno e microalghe verdi-azzurre sono ottime fonti di vitamina B12. Diversamente dalla maggior parte delle altre vitamine, la B12 viene immagazzinata in notevoli quantità, principalmente nel fegato, pertanto se si smette di assumerla (es. con le diete vegetali) le sue riserve nell'organismo impiegheranno da 3 a 5 anni per esaurirsi. Oltre che per la mancata assunzione con la dieta, la carenza di vitamina B12 può verificarsi in caso di suo scarso immagazzinamento organico o ancor più spesso malassorbimento ad es. per: infiammazione/asportazione/proliferazione batterica nel tratto dell'intestino tenue (dove viene assorbita), farmaci quali antiacidi e metformina (usata per il diabete), assenza del fattore intrinseco (come in caso di anemia perniciosa), diminuzione dell'acidità gastrica (frequente negli anziani). L'anemia dovuta alla carenza di vitamina B12 si sviluppa gradualmente, di conseguenza può risultare più grave di quanto indicato dai sintomi quali: pallore, debolezza, affaticamento, formicolio o perdita di sensibilità (tipico delle lesioni nervose). La presenza di Vit. B12 e folati si rileva dall'esame del sangue. La carenza di B12 si associa a globuli rossi di grandi dimensioni e, insieme alla mancanza di acido folico, all'accumulo nel sangue dell'aminoacido omocisteina che può provocare danni al sistema nervoso, cardiovascolare e osseo. In tali casi occorre quindi intervenire con correzioni dietetiche ed eventuale utilizzo di specifici integratori. La vitamina B12 non sembra essere tossica, tuttavia non si raccomanda l'assunzione di dosi elevate.

| Nutrient | | Action on the immune system |
|----------|-----------|---|
| Minerals | Iron | Necessary for the optimal function of neutrophils and lymphocytes; free Fe is necessary for the growth of microorganisms |
| | Copper | A lack of copper has been associated to an increase in infection rates, RES, microbicidal activity and an altered antibody response, decrease in thymic hormones. Copper is a fundamental component of SOD and a scraper of cells and detritus damaged by FOR |
| | Zinc | A lack of Zinc is associated with susceptibility to infection, abnormal cell-mediated immunity, low thymic hormones in circulation, phagocyte function and an altered complement. Zinc is a fundamental component of SOD and a scraper of cells and detritus damaged by FOR |
| | Selenium | A lack of Selenium reduces antibody response, and is part of antioxidant enzymes glutathione peroxidase GSH-Px which scrape cells and detritus damaged by FOR |
| | Iodine | In hypothyroid people, there is a decrease in the microbicidal activity of neutrophils which is reversed with treatment |
| | Magnesium | A lack of Magnesium causes thymic hyperplasia, failed immunological cellular and humoral responses and low levels of IgG1, IgG2 and IgA |
| | Manganese | Manganese is necessary for the synthesis and secretion of antibodies. Excess Manganese inhibits the formation of antibodies and chemotaxis, and it increases a susceptibility to pneumococcal infections. |
| | Sodium | Cells on the edge of the brush are Sodium dependent to transport glutamine, and this is fundamental in the maintenance of a gut barrier |
| | Vitamins | A |
| B | | A lack of vitamin B is associated with a poor antibody response and failed cell-mediated immunity |
| C | | An extreme lack of vitamin C affects phagocyte function and cellular immunity |
| D | | A lack of vitamin D causes anergy in tuberculin tests |
| E | | A lack of vitamin E causes a decrease in the effectivity of antibody responses against antigens dependent on T _H 1s. Vitamin E supplementation has shown an improvement in some immune system functions |

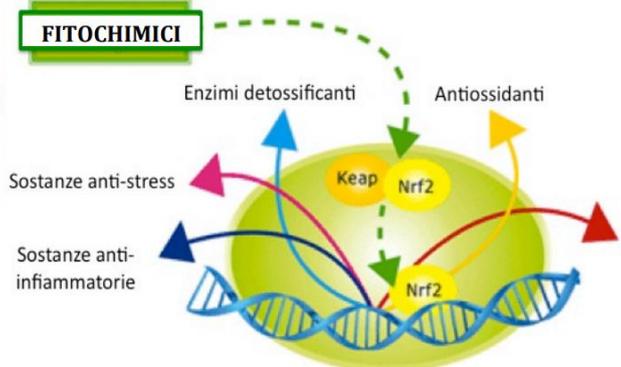
Proprietà immunomodulatorie di vitamine e sali minerali (Borges CV, 2020)

I *fitochimici* sono sostanze prodotte naturalmente solo dalle piante per loro difesa verso condizioni avverse, malattie o parassiti. I fitochimici determinano colore, odore e altre proprietà organolettiche del vegetale. Anche se vi possono essere fino a circa 4.000 diversi composti fitochimici definiti anche fitonutrienti ossia con incisivi effetti biologici sul nostro organismo (es. su patologie quali cancro, ictus, sindrome metabolica) non sono definiti come essenziali.



Il processo infiammatorio è caratterizzato dalla up-regolazione dei geni codificanti per le citochine infiammatorie; molteplici sostanze che funzionano come antiinfiammatori ne inibiscono la produzione. Una notevole quantità di studi correla lo stress ossidativo a uno stato di stress infiammatorio. Un regolatore che svolge una funzione cruciale nella risposta cellulare allo stress ossidativo è il fattore di trascrizione Nrf2, il quale regola le principali risposte di protezione della cellula. Molti fitochimici sono attivatori di Nrf2 e sono in grado di contrastare il danno ossidativo. L'attivazione di Nrf2 è associata inoltre alla protezione dagli stati infiammatori. L'individuazione di efficienti attivatori di Nrf2 è un mezzo efficace per prevenire stati patologici indotti dall'infiammazione e dallo stress ossidativo. Studi recenti evidenziano che esiste un cross-talk fra i fattori di trascrizione Nrf2 e NF- κ B. Numerosi fitochimici hanno dimostrato una spiccata capacità di stimolare la via citoprotettiva Nrf2-dipendente e inibire NF- κ B (Montana G, 2016).

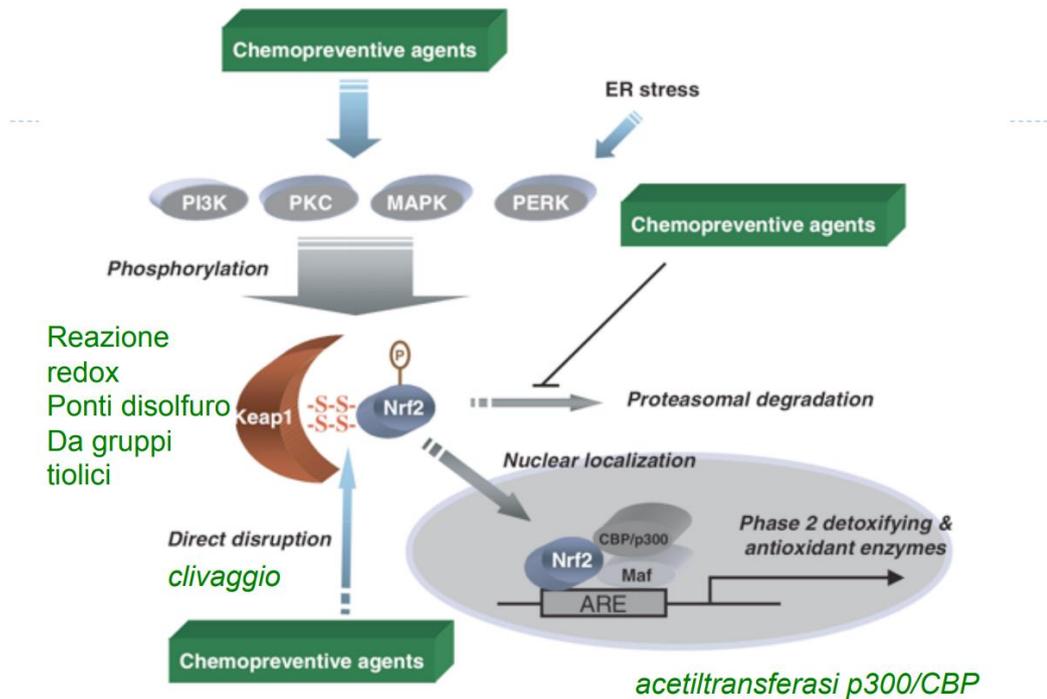
ALIMENTI E FITOCHIMICI



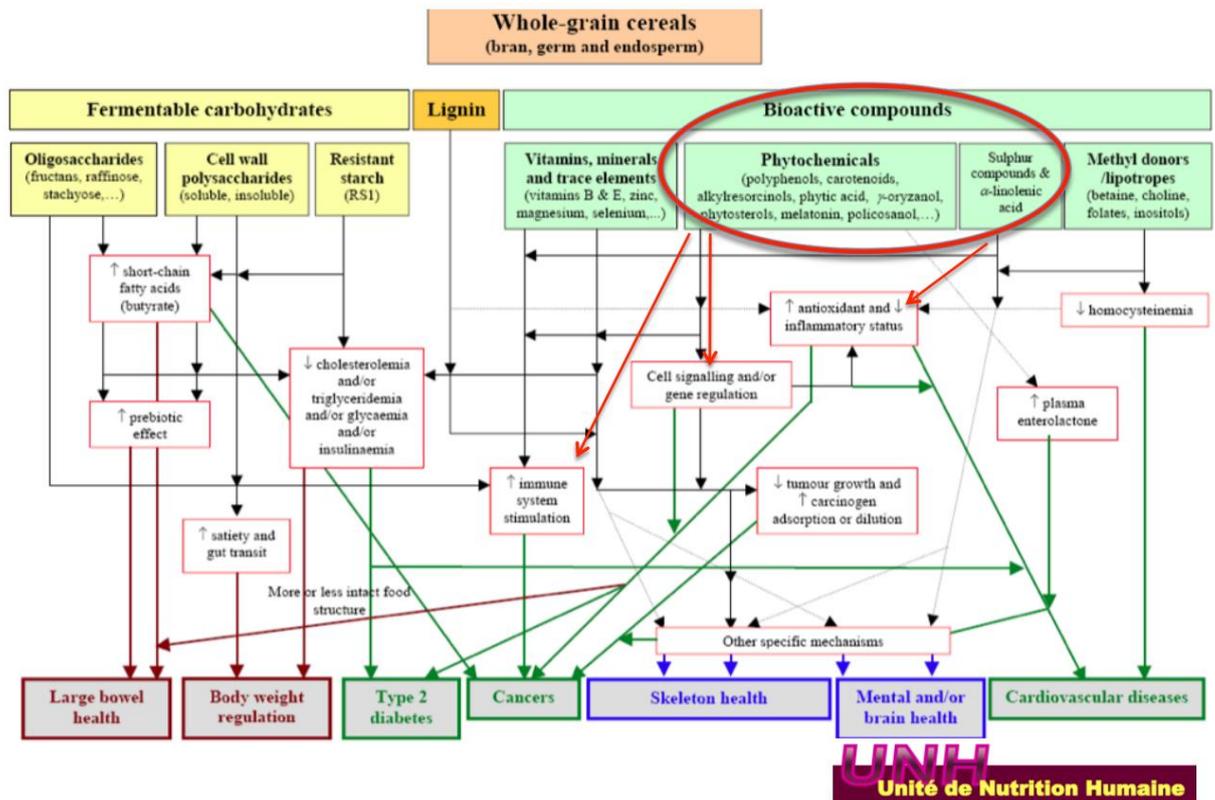
ARE
Antioxidant
Responsive
Elements

Trasduzione del
segnale

La difesa endogena si concretizza con l'induzione Nrf2-mediata dell'espressione genica ARE-dipendente finalizzata a generare enzimi di fase I, fase II e fase III, oltre a proteine fondamentali per la risposta agli agenti xenobiotici



Catena di eventi indotta da agenti chemiopreventivi che termina con la produzione di enzimi antiossidanti e detossificanti di fase II, attraverso le vie metaboliche delle chinasi, la rottura del complesso Keap1/Nrf2, l'entrata di Nrf2 nel nucleo, il suo legame a MAF, CBP e su ARE (Jeong *et al.*, 2006).



Meccanismi fisiologici attuali e nuovi proposti coinvolti nella protezione dei cereali integrali (adattato dalla tabella 3). Le frecce sottili tratteggiate (>) indicano il legame tra composti bioattivi integrali e meccanismi fisiologici protettivi, mentre le frecce semplici (→) indicano la relazione tra meccanismi fisiologici e risultati sulla salute (Fardet A, 2010)

Immuno-alimenti e immuno-integratori

Riassumendo, di seguito vengono descritti alcuni alimenti / integratori che aiutano intestino e microbiota al fine di combattere l’infiammazione e sostenere il sistema immunitario.

| | AZIONE/FUNZIONE | INTEGRAZIONE/ALIMENTO |
|----------------------------|------------------|--|
| MICROBIOTA | COMPOSIZIONE | Lactob., Bifidob., <i>S.boulardi</i> , zenzero |
| | NUTRIMENTO | Fibra (kiwi, FOS, etc) |
| | SOSTEGNO | Batteri tinalizzati, quercetina |
| ENTEROCITI | SOSTEGNO | L-glutamina |
| | PROTETTIVA | Polifenoli (quercetina, flavonoidi, etc) Glucosinolati (I3C) da cavoli, broccoli, etc |
| | ANTINFIAMMATORIA | Curcuma, boswellia, melatonina, gamma- orizanolo, omega 3 |
| SISTEMA IMMUNITARIO | RINFORZO | Echinacea, Rhodiola, Schisandra, vitamina D, vitamina C, vitamina E, zinco, selenio |

(I batteri tinalizzati sono dei ceppi sottoposti a un particolare trattamento termico che li “inattiva” (vengono resi incapaci di metabolizzare e riprodursi), possono pertanto essere assunti insieme ai propri metaboliti)

Alimenti con IMMUNONUTRIENTI

- **VERDURE CRUDE (DA PREDILIGERE) E COTTE:** carote, zucca, pomodori, verza, cavoli, broccoli, peperoni rossi, aglio, cipolla, porro
- **SEMI OLEAGINOSI:** sesamo(tahini), canapa (decorticati), zucca, girasole, lino, chia, papavero
- **SPEZIE ERBE AROMATICHE:** cumino, curcuma, curry, chiodi garof., semi di finocchio e di senape, cannella, origano, zenzero
- **FRUTTA A GUSCIO:** arachidi, noci dell'amazzonia, noci nostrane
- **FRUTTA FRESCA:** frutti di bosco, ananas, limone, melagrana
- **ERBE AROMATICHE:** timo, basilico, menta, maggiorana
- **ALGHE:** dulse, nori, kombu
- **Avena e Germe di grano**
- **LEGUMI:** tutti i tipi, soprattutto soia, piselli secchi, fagioli
- **FUNGHI:** pleurotus, shitake, maitake



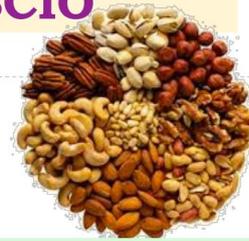
Dr Sabina Bietolini, PhD, biologa nutrizionista – www.nutrireelasalute.com

Broccoli e glucorafanina, crescione, senape, ravanelli, rucola ecc.: 70–140 g di germogli di broccolo forniscono gli stessi benefici antiossidanti della pianta adulta però assunta in quantità da 20 a 50 volte superiore (ossia nei germogli di broccolo il contenuto di fitonutrienti è 20-50 volte superiore). Nel 1997 la University of Saskatchewan, Proceedings National Academy of Sciences (PNAS) ha dimostrato che la glucorafanina dei broccoli fornisce protezione antiossidante e antinfiammatoria, azioni utili a prevenire le malattie cardiovascolari. Le brassicacee o crucifere inoltre aiutano la depurazione del corpo, inducono al suicidio le cellule malate (apoptosi) e forniscono protezione da sostanze cancerogene.

Con il termine achenio si definisce un frutto secco composto da un guscio non commestibile, più o meno duro (talvolta legnoso) e contenente un unico seme che non fuoriesce a maturazione (per tale ragione si definisce tale frutto indeiscente). Frutta a guscio (comunemente detta frutta secca) indica gli acheni oleosi prodotti da diverse specie piante (da non confondersi quindi con la frutta disidratata/essiccata): noci, mandorla, nocciola, arachide (derivante da pianta leguminosa), castagna, pistacchio, pinolo, anacardio, seme di zuca, seme di girasole ecc. La frutta a guscio rappresenta un alimento che racchiude in sé importanti proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, alcalinizzanti, prebiotiche (fonte di fibra alimentare), nutritive ed energetiche.

FRUTTA A GUSCIO

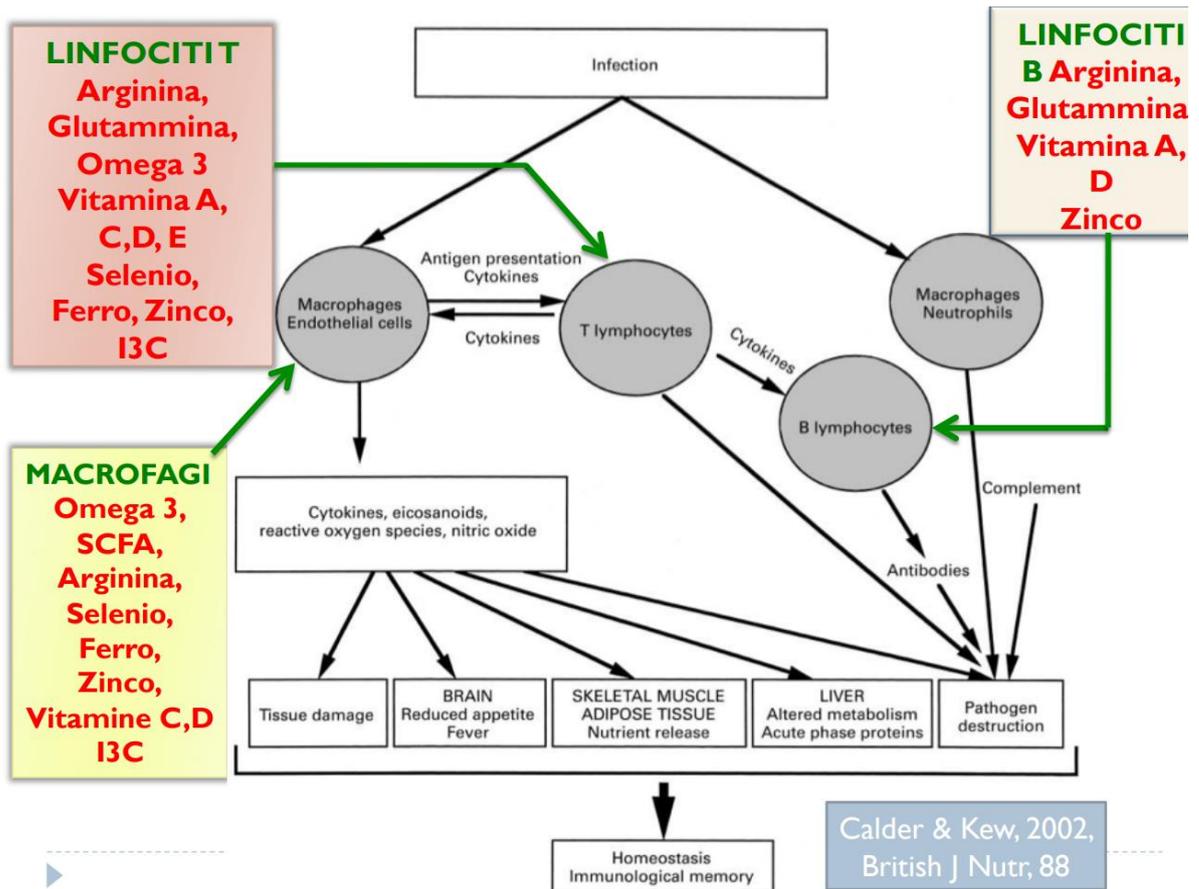
| Effect on biomarker | Bioactive nut components |
|-------------------------------|---|
| Reduced oxidation | Antioxidants α - and γ -Tocopherol Phenolic compounds Phytosterols Melatonin (walnuts) Selenium |
| Antiinflammatory effect | Monounsaturated fatty acids Antioxidants α - and γ -Tocopherol Phenolic compounds Ellagic acid (walnuts) α -Linolenic acid (walnuts) Magnesium |
| Improved endothelial function | L-arginine α -Linolenic acid (walnuts) Antioxidants α - and γ -Tocopherol Phenolic compounds Folic acid Magnesium |



↓ PCR
 ↓ Interleuchina 6
 ↓ fibrinogeno
 ↑↑beta-fitosteroli
 induzione enzimi
 antiox
 (glutazione peross,
 SOD)

Calder 2006, Am J Clin Nutr. ω -3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases

Ros E. (2009), Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease Am J Clin Nutr,



Alterazione e impoverimento nutrizionale

Introduzione

La rilevanza indispensabile dei principi nutritivi (essenziali e non) e dei fitochimici (e dell'attività fisica) per la salute è fuori discussione. Purtroppo però tutto ciò contrasta con la realtà attuale basata su cibi in massima parte impoveriti, alterati, inquinati e su uno stile di vita, di norma, sempre più lontano dal naturale e a esso contrapposto.

Glutine e grani antichi

Il glutine (dal latino gluten ossia colla) è un complesso alimentare principalmente proteico, insolubile in acqua, tipicamente contenuto in alcuni cereali, soprattutto nel grano o frumento e simili. Nel glutine sono presenti costituito da due classi proteiche:

- Gluteline (chiamate glutenine nel grano);
- Prolammine (chiamate gliadine nel grano, ordeine nell'orzo, secaline della segale, avenine dell'avena ecc).

Le gliadine e le glutenine del frumento costituiscono circa l'80% delle proteine dell'endosperma della cariosside; il rimanente 20% è formato dalle proteine solubili in acqua albumine (9%) e globuline (5-7%).

Gluteline e prolammine nei semi di origine hanno la funzione di nutrire l'embrione durante la germinazione. s Queste proteine si trovano originariamente separate nell'endosperma della cariosside per poi combinarsi negli impasti a base di farina formando il glutine, che si presenta come un reticolo viscoelastico conferendo le proprietà elastiche e di coesione necessarie alla lievitazione e agli impasti. Generalmente a parità di altri fattori (umidità, colore, ceneri ecc.), maggiore è il contenuto di glutine migliore è la crescita e la lievitazione ossia la resa in panificazione e la facilità di impasto, in particolare eseguito con macchinari industriali, del prodotto. I grani "moderni" sono stati modificati per ottenere maggior: produzione (spighe in grado di consentire due raccolti), resa, facilità di manipolazione industriale ed estetica (grazie all'aumento del contenuto di glutine che viene anche aggiunto in modo ingente durante la lavorazione industriale), tempi di conservazione (tramite la raffinazione). Quantità e qualità del glutine presente nelle attuali farine sono state quindi modificate generando un glutine molto concentrato e resistente e conseguentemente capace di contrastare l'azione di idrolizzazione in peptidi a livello intestinale. Ciò aumenta la tossicità, già presente in origine, del glutine non essendo il nostro organismo programma per una sua ideale digestione. Il glutine (e in particolare pare la gliadina del frumento) e l'agglutinina del germe di grano (WGA - Wheat Germ

Agglutinin) dimostrano infatti un forte effetto nell'attivare il sistema immunitario proinfiammatorio aumentando la permeabilità intestinale e inducendo specifici linfociti T. I prodotti a base di cereali integrali contengono sostanze fitochimiche, come i polifenoli, che possono esercitare effetti antinfiammatori compensando almeno in parte l'effetto del glutine e del WGA. In secondo luogo, i cereali integrali sono noti quali fonte di acidi grassi a catena corta (SCFA) metabolizzati dal microbiota intestinale, collegati all'omeostasi immunitaria; tutto ciò comporta miglioramenti indotti dai cereali integrali riguardo l'infiammazione sistemica di basso grado.

Table 1. Average content of the major bioactive compounds in whole-grain wheat and wheat bran and germ fractions (%)^{*}

| Bioactive compound | Whole-grain wheat† | Wheat bran† | Wheat germ† |
|--|--------------------|-------------|-------------|
| α-Linolenic acid (18:3n-3) | -‡ | 0.16 | 0.53 |
| Sulfur compounds | 0.5 | 0.7 | 1.2 |
| Total free glutathione§ | 0.007 | 0.038 | 0.270 |
| Dietary fibre | 13.2 | 44.6 | 17.7 |
| Lignins | 1.9 | 5.6 | 1.5 |
| Oligosaccharides¶ | 1.9 | 3.7 | 10.1 |
| Phytic acid | 0.9 | 4.2 | 1.8 |
| Minerals and trace elements | 1.12 | 3.39 | 2.51 |
| Vitamins | 0.0138 | 0.0398 | 0.0394 |
| B vitamins | 0.0091 | 0.0303 | 0.0123 |
| Vitamin E (tocopherols and tocotrienols) | 0.0047 | 0.0095 | 0.0271 |
| Carotenoids | 0.00034 | 0.00072 | -‡ |
| Polyphenols | 0.15 | 1.10 | >0.37 |
| Phenolic acids | 0.11 | 1.07 | >0.07 |
| Flavonoids | 0.037 | 0.028 | 0.300 |
| Lignans | 0.0004 | 0.0050 | 0.0005 |
| Alkylresorcinol | 0.07 | 0.27 | -‡ |
| Betaine | 0.16 | 0.87 | 0.85 |
| Total choline | 0.12 | 0.17 | 0.24 |
| Total free inositols (<i>myo</i> - and total <i>chiro</i> -inositols) | 0.022 | 0.025 | >0.011 |
| Phytosterols | 0.08 | 0.16 | 0.43 |
| Policosanol + melatonin + <i>para</i> -aminobenzoic acid | 0.00341 | 0.00290 | >0.00186 |
| Total | >15.4 | 51.5 | >23.9 |
| Subtotal (without dietary fibre) | >2.2 | 6.9 | >6.2 |

^{*} Mean percentages of bioactive compounds found in wheat bran, whole-grain wheat and wheat germ are calculated from Table 2 as follows:

% = (minimum value + maximum value)/2.

† Expressed as g/100 g food.

‡ No data found.

§ Total free glutathione is given as glutathione equivalents = reduced glutathione + (oxidised glutathione × 2).

|| Dietary fibre content is measured according to the AOAC method as such or modified (for details, see American Association of Cereal Chemists⁽⁵³⁾).

¶ Oligosaccharides include fructans, raffinose and stachyose.

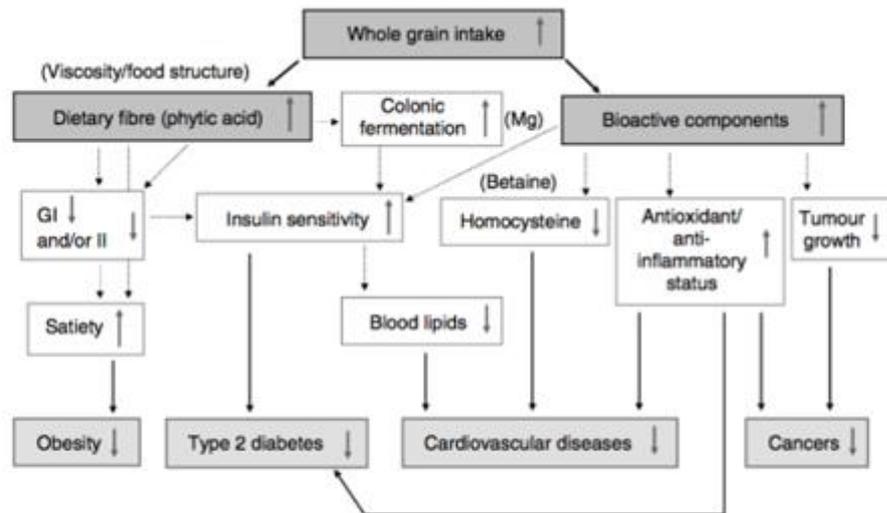


Fig. 2. Current accepted mechanisms for how whole grain protects against major chronic diseases (modified with permission from Professor I. Björck (University of Lund, Sweden); see the HealthGrain brochure for original diagram: 'Progress in HEALTHGRAIN 2008', a project from the European Community's Sixth Framework Programme, FOOD-CT-2005-514008, 2005–2010; see Poutanen *et al.* ⁽⁴⁷⁸⁾ for more details about the Project). GI, glycaemic index; II, insulinaemic index.

(Fardet A., 2010)

Per il suo tenore proteico, il glutine viene utilizzato come sostitutivo della carne (es. seitan), va tuttavia sempre considerata la sua carenza dell'aminoacido lisina che rende necessaria la supplementazione di alimenti complementari (es. legumi) al fine di evitare carenze alimentari. Il glutine inoltre viene usato come addensante nelle formulazioni in tavoletta o pastiglie di alcuni farmaci e come collante industrialmente per l'apprettatura di carte e tessuti.

I *grani antichi*, così definiti in quanto contengono gli originali livelli e caratteristiche di glutine (presentano un contenuto decisamente meno concentrato di glutine), autoctoni italiani sono ad es. *Senatore Cappelli*, *Tumminia* o *timilia*, *Perciasacchi*. Il grano *Khorasan*, commercializzato col marchio brevettato *Kamut*, è un frumento orientale appartenente anch'esso a una varietà antica non ibridata risultando, come tutti i grani antichi, più digeribile e meglio tollerato. Il farro contiene molto poco glutine, il farro monococco rappresenta il primo frumento in assoluto a essere stato coltivato e utilizzato dall'uomo, il farro dicocco la varietà più diffusa (basso indice glicemico) e il farro spelta quella meno presente (simile al grano tenero, basso contenuto calorico). Riso, mais, miglio, sorgo, teff sono cereali privi di glutine. Senza glutine risultano essere anche pseudocereali (con caratteristiche simili ai cereali ma non derivanti da graminacee) quali grano saraceno, amaranto, quinoa nonché le farine di legumi.



Zuccheri semplici/complessi raffinati e indice/carico glicemico

Gli zuccheri naturali degli alimenti sono molto utilizzati dall'industria alimentare in forma raffinata come tali (saccarosio ossia lo zucchero da cucina) o come additivi in cibi e bevande (saccarosio, sciroppo di glucosio/fruttosio, lattosio ecc.) ad es. per aggiungere gusto e morbidezza all'alimento. Le destrine (es. maltodestrine) vengono utilizzate per migliorare il colore di alcuni cibi o come addensanti o conservanti (in quanto in grado di legare l'acqua). I principali zuccheri o carboidrati o glucidi (glicidi) di interesse alimentare possono essere distinti, in base alla struttura chimica, in semplici e complessi.

I *carboidrati semplici*, comunemente detti zuccheri, comprendono i monosaccaridi (es. glucosio e fruttosio) e i disaccaridi (es. saccarosio, maltosio, lattosio). Gli oligosaccaridi sono composti da 3 a 9 monosaccaridi (es. raffinosa, destrina).

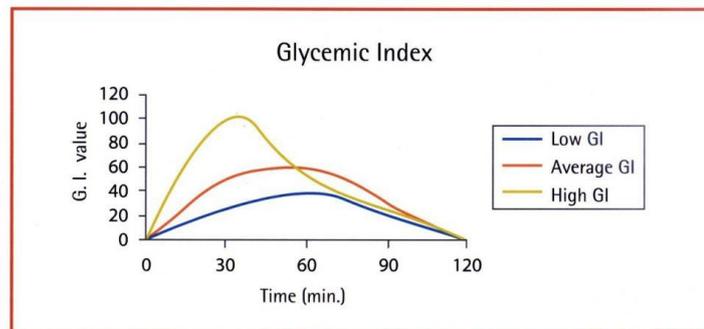
I *carboidrati complessi* (polisaccaridi) alimentari comprendono l'amido e la fibra alimentare. L'amido è costituito da polimeri di glucosio lineari (amilosio) e ramificati (amilopectina) in proporzioni variabili. L'amido rappresenta nella dieta del soggetto adulto sano la principale fonte di carboidrati utilizzabili dal metabolismo cellulare, anche se una percentuale variabile ma limitata di amido può risultare non assorbibile (amido resistente). Nell'organismo possono penetrare solo zuccheri semplici (glucosio, fruttosio, galattosio) quindi, indipendentemente dalla forma in cui sono assunti i carboidrati (es. come latte, mele, waffle al cioccolato, amidi), tutti devono prima essere scissi nei singoli componenti monosaccaridi (il lattosio in glucosio e galattosio, il saccarosio in glucosio e fruttosio) dagli enzimi intestinali per poter essere assorbiti ed entrare nel circolo ematico. L'amido resistente è una frazione dell'amido con la peculiare caratteristica di resistere a questo processo di scissione e viene fermentato a livello dell'intestino crasso dalla flora batterica.

“Il pane bianco, come tutti i prodotti confezionati con farine raffinate, è privo di alcune sostanze necessarie al metabolismo. [...] Nel processo di raffinazione delle farine vengono eliminate quasi tutte queste sostanze. [...] Per poter trarre energia da queste farine il nostro organismo deve perciò attingere alle riserve presenti nei nervi e nei muscoli (acido pantotenico), nelle ossa e nel cuore (fosforo e magnesio), nel sangue e nel cervello (piridossina). Il consumo di farine raffinate quindi causa processi degenerativi che preparano il terreno al cancro. Qual è la soluzione? Come si può dedurre dalle pubblicazioni del National Cancer Institute, l'unica possibilità sensata consiste nel cancellare la farina raffinata e la farina arricchita dalla lista della spesa.

Gli zuccheri semplici e complessi raffinati comportano anche un troppo rapido assorbimento a livello intestinale che determina picchi iperglicemici e rimbalzi ipoglicemici sanguigni i quali inducono stress insulinici capaci di favorire alterazioni patologiche quali diabete tipo 2, obesità, infiammazione cronica sistemica. Una volta entrato nel circolo sanguigno, l'organismo rende lo zucchero utilizzabile dalla cellula tramite l'ormone insulina prodotto dalle cellule β delle isole del Langerhans del pancreas: le cellule assorbono lo zucchero riducendo il livello di glicemia. La diversa rapidità con cui gli zuccheri vengono assorbiti dal sangue è estremamente rilevante sotto il profilo della salute: quanti più zuccheri semplici sono presenti nel sangue, tanto più acuta risulta la reazione del pancreas, costretto a secernere velocemente grandi quantità di insulina. Se tale situazione avviene frequentemente per lunghi periodi, l'effetto dell'insulina può affievolirsi (insulino-resistenza), fino a portare al diabete di tipo 2. Inoltre, dopo un rapido marcato aumento di glicemia (iperglicemia) segue una sua altrettanto rapida e ingente diminuzione (ipoglicemia) che genera una forte sensazione di fame la quale favorisce condizioni di sovrappeso e obesità; più la glicemia resta stabile, tanto più a lungo si mantiene il senso di sazietà e si preserva la salute. La presenza costante di eccesso di zuccheri nel sangue stimola ancora la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule immunitarie causando un'infiammazione sistemica di basso grado. Questi stati patologici possono “sinergizzare” fra loro all'interno di un vortice sempre più degenerativo.

Il parametro *indice glicemico* (Glycaemic index - GI) indica in percentuale la velocità di aumento della glicemia di 50 g di carboidrati utilizzabili contenuti in un alimento in rapporto alla velocità della stessa quantità di glucosio, preso come standard di riferimento (GI = 100), più raramente viene preso come riferimento il pane bianco (usando una diversa scala). La velocità di aumento della glicemia viene calcolata misurando l'andamento della curva a

campana dal momento dell'ingestione a due ore dopo. Il GI viene classificato come basso (inferiore a 55), medio (tra 56-69), alto (maggiore di 70).



A essere valutato quindi è il tipo di carboidrati presenti in un determinato cibo a prescindere dalla loro quantità all'interno dello stesso comportando un limite pratico importante e per certi versi fuorviante. A esempio a carote bollite e pane viene attribuito un indice glicemico simile (circa 70), tuttavia per ottenere i 50 g di carboidrati disponibili occorrono 700 g di carote e 100 g di pane bianco (in entrambi i casi sono contenuti 50 g di carboidrati utili), si rischia pertanto di classificare alimenti con un indice glicemico relativamente elevato ma pochi carboidrati (come le carote) erroneamente quali poco salutari.

Per tale motivo è stato introdotto il *carico glicemico* (Glycemic Load - GL), che considera anche la quantità (Q) oltre alla qualità di carboidrati presenti in un determinato alimento o pasto o dieta. Esso rappresenta il metodo per prevedere i valori della glicemia a seguito dell'assunzione di una certa quantità (Q) di uno specifico cibo contenente carboidrati. La formula per calcolarlo è: $GL = (GI \times Q) / 100$. Il valore GL risultante viene valutato come segue:

- Fino a 10 BASSO
- Da 11 a 19 MODERATO
- Da 20 in su ALTO.

Maggiore è il carico glicemico, maggiore sarà il conseguente innalzamento dei livelli glicemici e il rilascio di insulina nel sangue (Diaz EO et al, 2005; Galgani J et al, 2006). Più l'azione di assorbimento ematico dello zucchero risulta lenta, migliori sono gli effetti per la salute. Le carote, come la frutta e la verdura in genere, presentano pertanto un carico glicemico inferiore rispetto al pane bianco, ai cereali e farine raffinati e alle bevande zuccherate in genere, e possono dunque essere considerate più sane per quanto riguarda l'effetto sulla glicemia (nonostante possano avere GI simile).

Food Values: Glycemic Index/Glycemic Load

| | Low GI | Med GI | High GI |
|---------|---|---|---|
| Low GL | All-bran cereal (8,42) Apples (6,38) Carrots (3,47) Peanuts (1,14) Strawberries (1,40) Sweet Corn (9,54) | Beets (5,64) Cantaloupe (4,65) Pineapple (7,59) Sucrose, i.e. table sugar (7,68) | Popcorn (8,72) Watermelon (4,72) Whole wheat flour bread (9,71) |
| Med GL | Apple juice (11,40) Bananas (12,52) Fettucine (18,40) Orange juice (12,50) Sourdough wheat bread (15,54) | Life Cereal (16,66) New potatoes (12,57) Wild rice (18,57) | Cheerios (15,74) Shredded wheat (15,75) |
| High GL | Linguine (23,52) Macaroni (23,47) Spaghetti (20,42) | Couscous (23,65) White rice (23,64) | Baked Russet potatoes (26,85) Cornflakes (21,81) |

Source: Revised International Table of Glycemic Index (GI) and Glycemic Load (GL), *The American Journal of Clinical Nutrition*, July 2002

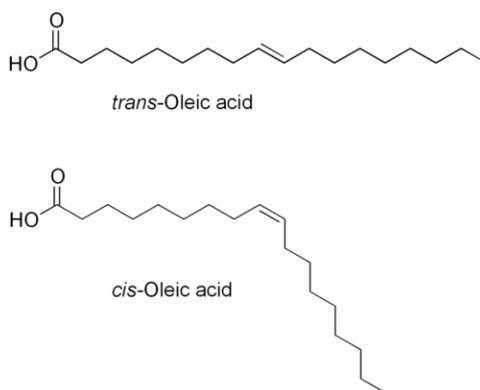
L'industria alimentare affronta, nella produzione delle farine e degli zuccheri, il costo di un passaggio tecnologico ulteriore (la raffinazione) per ricavarne un vantaggio di gran lunga più conveniente ossia la maggior facilità e durata di conservazione; il tutto a danno però della salute organica.

| | GI | Carbohydrates in g | Fiber in g | GL |
|--------------------------------------|---------|--------------------|------------|------|
| Rice, White, long | 72 | 28.6 | 0 | 20.6 |
| Rice, White, Parboiled | 38 | 26 | 0.9 | 9.9 |
| Brown Rice | 50 | 25.6 | 4 | 12.8 |
| Japanese Rice (White, short - grain) | 89 | 28.7 | 0 | 25.5 |
| Jasmine Rice | 68 - 80 | 80 | 0 | 64.0 |
| Basmati Rice | 50-58 | 32.3 | 0.7 | 18.5 |
| Black Rice | 42.3 | 33.3 | 0 | 14.1 |
| Red Rice | 55 | 76 | 6 | 41.0 |
| Whole wheat | 50 | 74.5 | 13.1 | 18.5 |

Valori riferiti a 100 g di alimento (fonte: USDA)

Acidi grassi trans e grassi idrogenati

Con la denominazione *acidi grassi trans* (TFA) si identificano gli acidi grassi insaturi con uno o più doppi legami e isomeria trans che determina una catena maggiormente lineare rispetto alla cis (con conseguente punto di ebollizione e fusione di norma più elevato).



Gli acidi grassi trans sono naturalmente presenti nei lipidi dei ruminanti, in quanto prodotti da alcuni batteri intestinali capaci di idrogenare gli acidi grassi insaturi assunti con l'alimentazione (quest'ultima ne influenza la concentrazione), e si ritrovano quindi in ridotte quantità in latte e derivati e alcune carni.

Si ipotizza che nell'uomo la lipasi, enzima deputato a regolare la trasformazione metabolica di tali sostanze, agisca solo sulla forma cis (Booyens J et al, 1988). D'altro canto varie ricerche distinguono chiaramente i potenziali rischi per la salute degli acidi trans prodotti industrialmente con parziale idrogenazione rispetto a quelli naturalmente presenti nella carne e nel latte come, in particolare, l'acido vaccenico (Willett W et al, 2008; Field CJ et al, 2008). L'ipotesi prevalente considera che gli acidi grassi trans naturalmente prodotti nei ruminanti siano precursori dell'acido linoleico coniugato (CLA) ossia con presenza di due doppi legami contigui, che alcune ricerche hanno dimostrato portare benefici per la salute. Mentre gli acidi grassi trans naturali risulterebbero quindi innocui o addirittura benefici per l'organismo, quelli prodotti tecnologicamente rappresentano sostanze molto dannose (FDA, FAO). Questi ultimi sono presenti in ingenti quantità nei *grassi idrogenati* ottenuti trattando con idrogeno gassoso, in presenza di catalizzatori metallici di vario tipo (es. rame, nichel, platino), oli di pesce (es. balena), cotone ecc. che difficilmente potrebbero essere resi commestibili con le normali tecniche di raffinazione. Gli acidi grassi trans causano infiammazione cronica e disfunzioni nel corpo a livello cellulare (anche la cottura dell'olio ne altera le proprietà rendendolo

potenzialmente tossico per il nostro organismo). Una review sistematica di Mozaffarian e colleghi del *New England Journal of Medicine* (2006) ha sostenuto che si dovrebbe ridurre o interrompere l'assunzione alimentare di acidi grassi trans per riportare al minimo il rischio correlato di malattia coronarica. In uno studio pubblicato (Sirin Y et al, 2012) risulta una correlazione significativa fra l'uso degli acidi grassi trans e gli eventi ischemici cerebrali (ictus cerebrale) nelle donne in post-menopausa. In studi osservazionali i grassi trans sono stati collegati a un aumento dei marcatori infiammatori, specialmente nelle persone con grasso corporeo in eccesso (Mozaffarian D et al, 2004; Lopez-Garcia E et al, 2005). Nel 2002 l'Accademia Nazionale delle Scienze degli USA ha raccomandato la totale eliminazione dalla dieta degli acidi grassi trans. OMS e FAO raccomandano di ridurre l'assunzione a meno del 1% del totale calorie giornaliere, l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), raccomanda di assumerne il meno possibile.

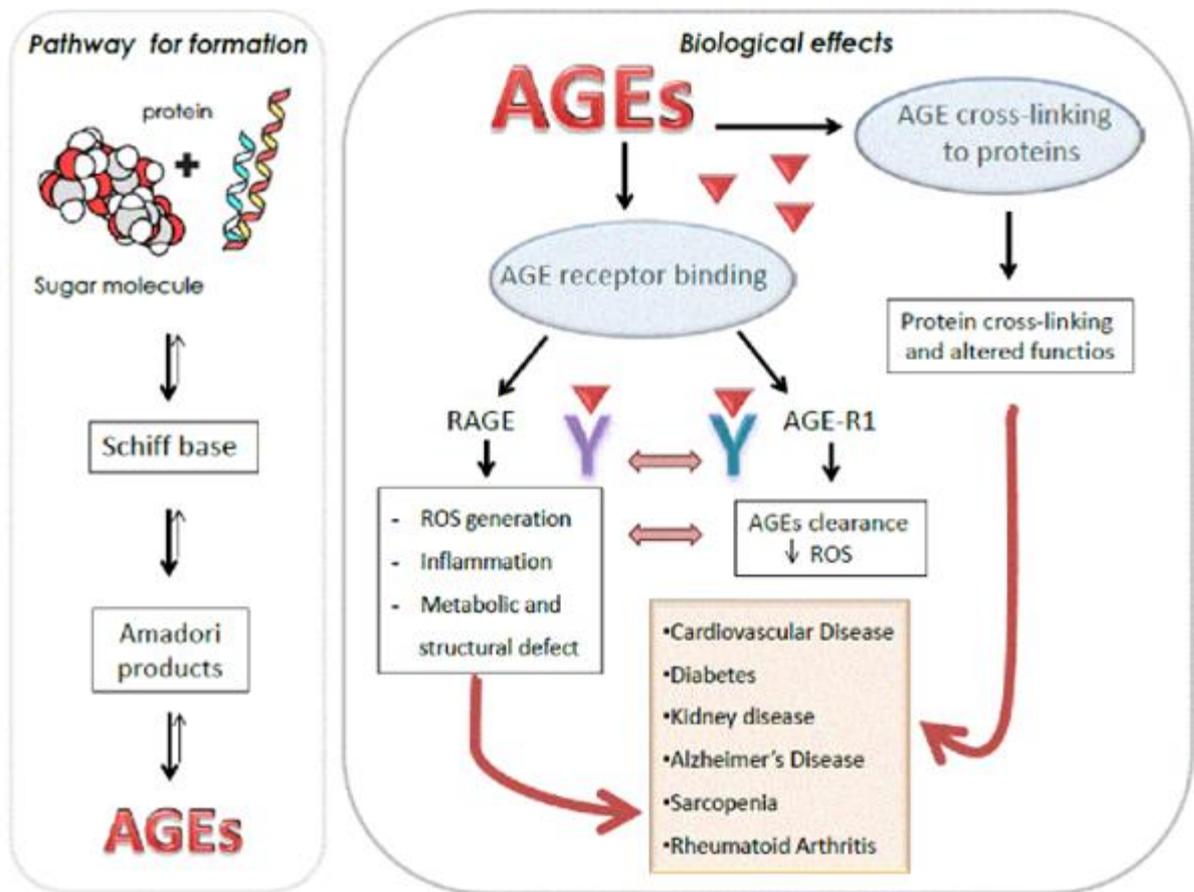
Maggiore specificità d'impiego, stabilità (termica, organolettica ecc.), conservabilità e minor costo: per tali motivi i grassi idrogenati (come detto ricchi in acidi grassi trans) hanno oggi sostituito quasi del tutto i lipidi saturi animali usati precedentemente (burro, strutto, sego, lardo). Le margarine risultano il prodotto "principe" fra i grassi idrogenati, sono ampiamente diffuse anche nei prodotti da forno, snacks, fast food fritti, creme da caffè non derivate dal latte ecc.

Come per le farine e gli zuccheri manipolati e raffinati, tutto ciò avviene soprattutto a vantaggio della grande industria e a discapito della salute.

AGEs e contaminanti

L'utilizzo di prodotti alimentari industriali e cotture ad alte temperature (superiori a 120 °C o a temperature inferiori ma con tempi più lunghi) può facilmente portare a un'introduzione eccessiva di prodotti finali della glicazione avanzata AGEs (Advanced Glycation End Products). Gli alimenti infatti spesso subiscono eccessive trasformazioni tecnologiche in grado di produrre AGEs (ad es. nella pasta alimentare secca sono presenti gli AGE da quando è stato introdotto il metodo di essiccazione ad alta temperatura HT e ad altissima temperatura VHT), inoltre a essi vengono aggiunti AGEs artificiali utilizzati come additivi alimentari (esaltatori di sapore e coloranti). In generale i cibi particolarmente imbruniti, caramellati e con aggiunta di AGEs preformati come additivi alimentari (es. ciambelle, carne alla griglia, bevande tipo cola) possono contenere altissime concentrazioni di AGEs. Gli AGEs sono dipendenti anche dallo stile di vita, altra fonte comune di AGEs esogeni è il fumo di sigaretta, le cui glicotossine vengono inalate negli alveoli e trasportate in circolo. Mediamente quindi introduciamo nel ns.

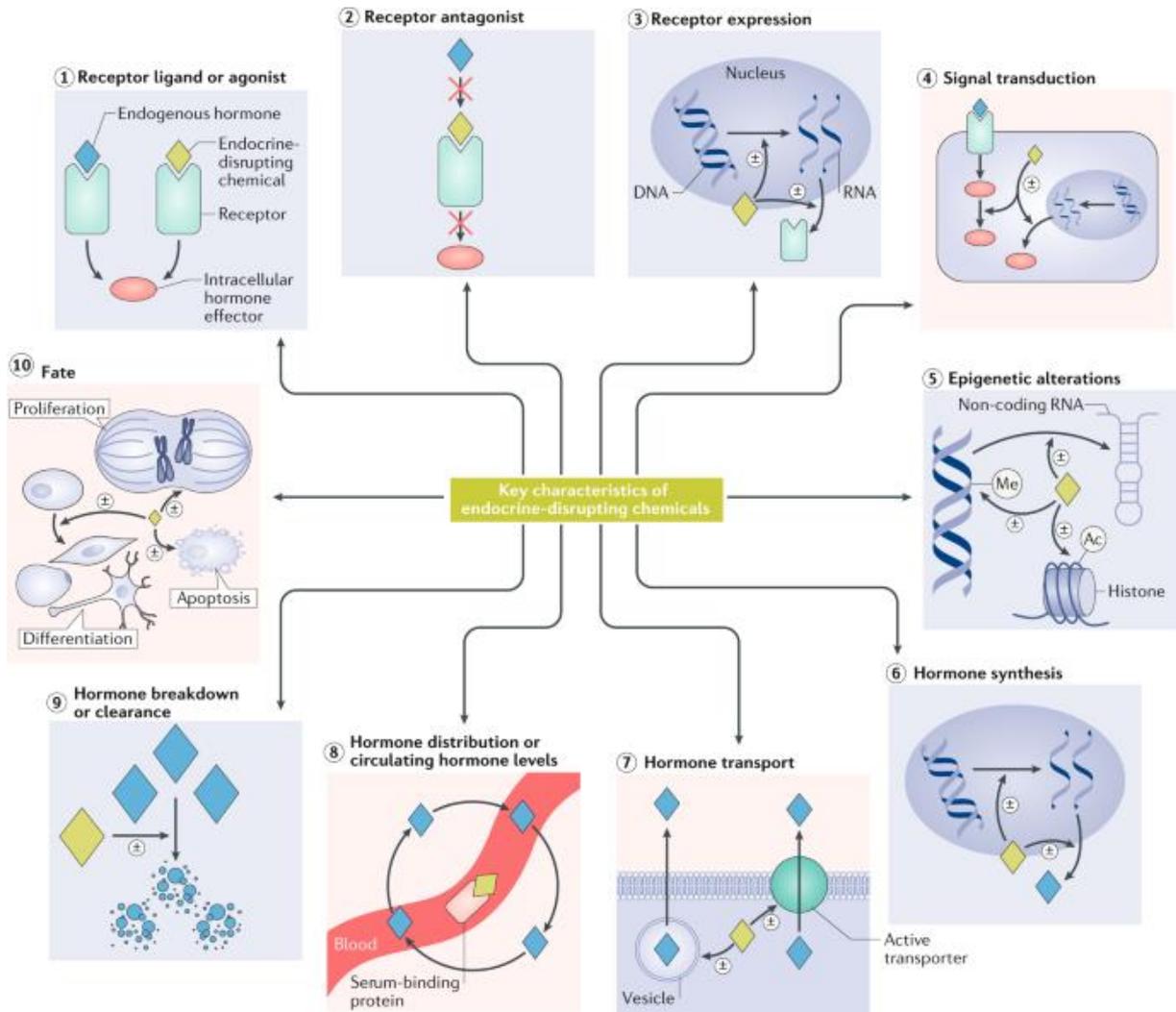
corpo 15.000-20.000 kU/die di AGEs (U rappresenta l'Unità internazionale di attività enzimatica), di cui il 10-30% degli AGEs esogeni vengono assorbiti a livello intestinale e di essi solo 1/3 viene di norma escreto ma con l'avanzare dell'età sempre meno. Gli effetti di accumulo da alimentazione si registrano infatti soprattutto con l'invecchiamento. Alcuni esempi di patologie nella cui eziopatogenesi sembrano implicati gli AGEs sono: insufficienza renale, diabete, problematiche oculari e cardiovascolari, disturbi cognitivi. Invecchiamento cutaneo, osteoporosi, sarcopenia, lipodistrofia, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), disbiosi intestinale.



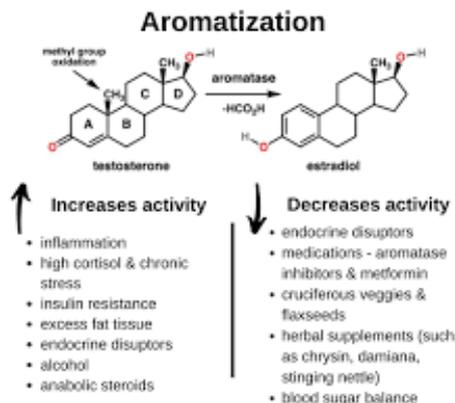
Rappresentazione schematica della formazione degli AGE e dei loro effetti biologici

L'autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) definisce i *contaminanti* sostanze non aggiunte intenzionalmente ad alimenti e mangimi che possono essere presenti come risultato delle varie fasi della loro produzione, lavorazione o trasporto. Possono inoltre prodursi per contaminazione ambientale e rappresentano un rischio per la salute umana e animale. Il cibo rappresenta il mezzo principale attraverso cui i contaminanti ambientali entrano in contatto con l'organismo umano.

Tra i contaminanti vi sono sostanze con caratteristiche di interferenti endocrini (IE) in grado di agire sul DNA rappresentando una minaccia per la salute umana e per l'ambiente. Perturbatori o distruttori endocrini sono costituiti da un grande ed eterogeneo gruppo di sostanze chimiche che si possono trovare nell'ambiente come contaminanti persistenti - (Persistent Organic Pollutants - POP) e quindi facilmente concentrabili negli organismi viventi, in molti prodotti di consumo di uso comune ma anche come sostanze naturali. Tali interferenti riescono ad alterare il normale funzionamento del sistema endocrino in quanto possono "spegnere", "accendere" o "modificare" i segnali inviati dagli ormoni. Questi composti, spesso molto comuni nella vita quotidiana, oltre all'incremento del rischio di patologie riproduttive (infertilità, endometriosi, aborto, criptorchidismo, intersessualità, ipospadia, diminuzione della qualità del seme umano ecc.), possono generare alcuni tipi di tumori ormono-dipendenti (in particolare a seno e testicoli), possono essere causa di disturbi comportamentali nell'infanzia, forse anche del diabete e dell'obesità, ma sicuramente interferiscono con lo sviluppo cerebrale. Le conseguenze negative generate dagli IE possono essere incrementate dall'effetto sommatoria (effetto cocktail) causato dalla possibile assunzione/esposizione multipla e cronica a diversi interferenti endocrini (Cumulative Risk Assessment). Esempi di IE sono: alcuni PCB (PoliCloroBifenili), alcune Diossine, Perfluorottano Sulfonato (PFOS) e Acido Perfluorottanoico, Sale Ammonico (PFOA), Fitofarmaci soprattutto i pesticidi, Ftalati come il DEHP (Dietilesilftalato), Bisfenolo A (BPA), alcuni (Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) fra cui benzopireni e benzofluoranteni, alcuni metalli presenti nell'ambiente come inquinanti, prodotti Farmaceutici (anticoncezionali, sostituti di ormoni tiroidei).



L'aromatasi è un sistema enzimatico, appartenente alla famiglia del citocromo P450, che catalizza, tramite aromatizzazione (in senso chimico) la conversione degli androgeni (ormoni sessuali tipicamente maschili) in estrogeni (caratteristici dell'organismo femminile): si forma estrone da androstenedione ed estradiolo da testosterone. Interferenti endocrini presenti nell'ambiente, eccesso di produzione di cortisolo e insulina, eccesso di consumo di alcool e cibi raffinati ecc., possono comportare un'iperpressione di aromatasi inducendo il processo di "femminizzazione" che appare sempre più evidente, in particolare nelle nuove generazioni.



Contaminazione e impoverimento dei cibi

I prodotti convenzionali vengono spesso coltivati con l'uso di fertilizzanti sintetici, pesticidi e insetticidi chimici, ormoni della crescita e antibiotici. I vegetali alimentari di solito vengono irradiati, geneticamente modificati (GEO - Genetically Engineered Organisms e/o Genetically Modified Organisms - GMO) e coltivati utilizzando fanghi di depurazione come fertilizzanti. L'analisi dei dati del Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti da parte dell'Environmental Working Group ha rilevato che due terzi dei prodotti non biologici hanno residui di pesticidi rilevabili.

La persona media che mangia prodotti non biologici consuma ben più di 7 kg di pesticidi chimici ogni anno. Inutile dire che questa concentrazione di residui tossici che entrano nel nostro sistema smorza la nostra capacità di stare in salute: questa *contaminazione* mette a dura prova i nostri bisogni nutrizionali per relativi organi e supportare questi percorsi di disintossicazione.

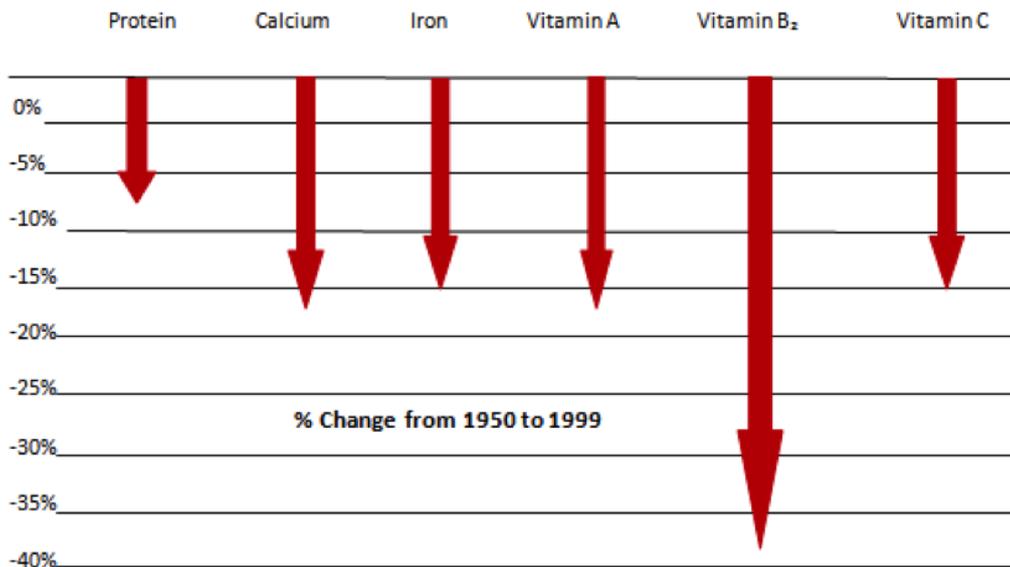
Decenni di agricoltura chimica intensiva e senza la dovuta alternanza di colture hanno praticamente distrutto i terreni e di conseguenza radicalmente impoverito gli alimenti in essi coltivati (da cui la definizione di “colture di rapina”). A ciò va aggiunto che, nell’ambito della grande distribuzione, la raccolta dei vegetali non avviene a maturazione biologica ma a maturazione “di raccolta” che indica il grado di “immaturazione” tale da garantire un prodotto “apparentemente maturo” sugli scaffali di vendita; “apparentemente maturo” in quanto il ciclo di maturazione sviluppandosi durante il trasporto e stoccaggio (talvolta accelerata con gas etilene) non consente al vegetale di arricchirsi dei principi attivi derivanti dal contatto con suolo e luce solare; i nutrienti nelle piante iniziano a diminuire nel momento in cui vengono raccolti. L’ulteriore trattamento di manipolazione e conservazione industriale dei cibi, abbinato a determinati metodi di cottura casalinghi, completa del tutto o quasi la distruzione dei pochi

nutrienti rimasti. Il risultato di tutto ciò non può che essere prodotti alimentari carenti o addirittura privi di quell'ampia gamma di nutrienti (vitamine, minerali, acidi grassi essenziali, aminoacidi essenziali ecc.) indispensabili al mantenimento della salute. Dal confronto dei dataset di McCance e Widdowson (fonte: Public Health England) fra il 1940 e il 202 si rileva quanto segue riguardo i minerali in carni, formaggi e carne (da notare in particolare i forti cali di Rame, Ferro e Magnesio):

| Contenuto minerali in formaggi e carni | | | | Minerali nel latte | | | |
|--|----------|--------|--------|--|------|------------|--------|
| 1940-2002 | | | | 1940-2002 | | | |
| <small>Da: McCance and Widdowson, 1940; McCance and Widdowson, 6th ed., 2002</small> | | | | <small>Da: McCance and Widdowson, 1940; McCance and Widdowson, 6th ed., 2002</small> | | | |
| | MAGNESIO | CALCIO | FERRO | 1940 | 2002 | Differenza | |
| Cheddar | - 38% | - 9% | - 47% | Sodio | 50 | 43 | - 14% |
| Parmigiano | - 70% | - 70% | - 100% | Potassio | 160 | 155 | - 3% |
| Manzo | -7% | - 4% | - 55% | Fosforo | 95 | 93 | -2% |
| Bacon | -16% | - 87% | - 78% | Magnesio | 14 | 11 | -21% |
| Pollo arrosto | = | - 31% | - 69% | Calcio | 120 | 118 | - 2% |
| Tacchino | - 4% | - 71% | - 79% | Ferro | 0.08 | 0.03 | - 62% |
| | | | | Rame | 0.02 | assente | - 100% |

Uno studio pubblicato sul Journal of American College of Nutrition che ha confrontato i dati nutrizionali del USDA su 43 frutti e vegetali nel 1950 e nel 1999 ha rilevato che gli alimenti hanno mostrato un calo fino al 38% di proteine, calcio, potassio, ferro, riboflavina e acido ascorbico. Secondo il ricercatore Donald Davis, anche i nutrienti aggiuntivi non studiati nel 1950 ossia magnesio, zinco e vitamine B6 ed E sono probabilmente diminuiti.

Decline in nutrient content of crops from 1950-1999



Source: Davis D, Epp M, Riordan H. changes in USDA food composition data for 43 garden crops, 1950-1999. *Journal of American College of Nutrition* Vol. 23(6); 2004: 669-682.

Dalla comparazione di diversi studi e analisi in materia, risulta plausibile una rapida diminuzione dei nutrienti disponibili nei cibi che negli ultimi 20-25 anni raggiunge l'80%,

| MINERALI e VITAMINE per 100gr di prodotto | Elementi | 1985 | 1996 | 2002 | La differenza per periodo | |
|---|-----------------------------|------|------|------|---------------------------|-----------|
| | | | | | 1985-1996 | 1985-2002 |
| Broccoli | Potassio K | 103 | 33 | 28 | - 68% | - 73% |
| | Acido folico (vitamina B11) | 47 | 23 | 18 | - 52 % | - 62 % |
| | Magnesio | 24 | 18 | 11 | - 25 % | - 55 % |
| Fagioli | Calcio | 56 | 34 | 22 | - 38 % | - 51 % |
| | Acido folico (vitamina B11) | 39 | 34 | 30 | - 12 % | - 23 % |
| | Magnesio | 26 | 22 | 18 | - 15 % | - 31 % |
| | Vitamina B6 | 140 | 55 | 32 | - 61 % | - 77 % |
| Patate | Calcio | 14 | 4 | 3 | - 70 % | - 78 % |
| | Magnesio | 27 | 18 | 14 | - 33 % | - 48 % |
| Carote | Calcio | 37 | 31 | 28 | - 17 % | - 24 % |
| | Magnesio | 21 | 9 | 6 | - 57 % | - 75 % |
| Spinaci | Magnesio | 62 | 19 | 15 | - 68 % | - 76 % |
| | Vitamina C | 51 | 21 | 18 | - 58 % | - 65 % |
| Mela | Vitamina C | 5 | 1 | 2 | - 80 % | - 60 % |
| Banane | Calcio | 8 | 7 | 7 | - 12 % | - 12 % |
| | Acido folico (vitamina B11) | 23 | 3 | 5 | - 84 % | - 79 % |
| | Magnesio | 31 | 27 | 24 | - 13 % | - 23 % |
| | Vitamina B6 | 330 | 22 | 18 | - 92 % | - 95 % |
| Fragola | Calcio | 21 | 18 | 12 | - 14 % | - 43 % |
| | Vitamina C | 60 | 13 | 8 | - 67 % | - 87 % |

In pratica un frutto conteneva 100mg di vitamine nel 1930, nel 2002 ne presentava solo 24 mg ovvero per assimilare lo stesso contenuto vitaminico nel 2002 bisognava mangiare circa 5 frutti anziché 1; e oggi? Le carenze nutritive hanno di fatto raggiunto proporzioni endemiche nelle popolazioni occidentali.

USDA 1994 - 6

Percentuale di popolazione con apporti inferiori agli RDA/LARN

| Nutriente | sotto 100% | sotto 75% | sotto 50% |
|-------------|------------|-----------|-----------|
| Vitamina B6 | 53,6 % | 30,5 % | 10,4 % |
| Vitamina A | 56,2 % | 41,5 % | 23,3 % |
| Vitamina E | 69,3 % | 46,9 % | 19,7 % |
| Magnesio | 61,6 % | 36,9 % | 11,4 % |
| Zinco | 73,3 % | 46,7 % | 18,3 % |
| Calcio | 65,1 % | 44,1 % | 20,4% |

*RDA = Recommended Dietary Allowances (Assunzioni dietetiche consigliate),
LARN = Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per popolazione italiana*

Occorre notare che le stesse RDA (Recommended Daily Allowance) ossia le dosi giornaliere raccomandate, soprattutto riguardo gli antiossidanti, sono ritenute da molti studiosi autorevoli generalmente insufficienti. I valori sanguigni inoltre sono spesso poco rappresentativi dei livelli di ioni e molecole nei tessuti in quanto il corpo tende primariamente a conservare l'omeostasi nel sangue. Ad es. 2/3 della popolazione non raggiunge la dose minima giornaliera di magnesio (Mg), meno del 1% del Mg corporeo si trova nel siero; il Mg gestisce oltre 325 reazioni enzimatiche essendone cofattore (fra cui la pompa sodio-potassio). In effetti carenza subclinica di principi nutritivi essenziali in grado di determinare una maggiore vulnerabilità di apparati e organi, in particolare delle mucose; condizione quest'ultima sinonimo in massima parte di disbiosi del microbiota che, nel caso di quello intestinale, può a sua volta causare modifiche dell'assorbimento dei nutrienti innescando un pericoloso vortice negativo per la salute. Sempre come esempio esplicativo, il microbiota intestinale interferisce nell'assorbimento e nel metabolismo del calcio, grazie alla capacità di incrementare l'espressione dei recettori delle

cellule epiteliali per la vitamina D in maniera dipendente da SCFA, e di regolare il trasporto del calcio attraverso le cellule epiteliali e il suo immagazzinamento in compartimenti intracellulari, mediante un segnale MAPK (mitogen-activated protein kinases) e PKC (protein-chinasi C) dipendente; microbiota e probiotici inducono l'espressione di TRPV6, principale trasportatore del calcio nelle cellule epiteliali, meccanismi simili facilitano l'assorbimento del magnesio (Dechent WJ, 2012; Resta SC, 2009).

Il rapporto potassio (K) / sodio (Na) era primitivamente 16/2 e anche superiore, oggi, a causa dell'uso del sale da cucina (NaCl) nella preparazione e conservazione degli alimenti e della riduzione di assunzione di potassio (K), lo si riscontra facilmente 1/2 con conseguente malfunzionamento della pompa Na/K e quindi della cellula causando un aumento dei tassi di un certo numero di malattie nell'uomo civile, tra cui il cancro; Il rapporto K/Na dietetico raccomandato dovrebbe essere ben al di sopra di 1, preferibilmente 5 o superiore, e il rapporto K/Na cellulare dovrebbe essere superiore a 10 (Jansson, 1990) e per tale motivo può risultare utile una supplementazione giornaliera di circa 2-3 g di K.

| Metal | Recommended Daily Allowances (mg) | Tolerable Upper Intake Limit (mg) |
|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Manganese (Mn) | 1.8 | 11 |
| Potassium (K) | 4700 | - |
| Sodium (Na) | 1500 | 2300 |
| Zinc (Zn) | 11 | 40 |
| Magnesium (Mg) | 310 | 400 |
| Calcium (Ca) | 1000 | 2500 |
| Iron (Fe) | 8 | 45 |
| Arsenic (As) | - | - |
| Nickel (Ni) | - | 1.0 |
| Copper (Cu) | 900µg | 10000µg |
| Lead (Pb) | 0.10 | - |
| Selenium (Se) | 55µg | 400µg |

Le carenze alimentari inducono quindi squilibri fra i principi nutritivi che possono portare a disfunzioni metaboliche anche gravi.

L'organismo umano non è in grado di produrre autonomamente la maggior parte delle vitamine di cui necessita che pertanto devono derivare da ciò di cui ci si nutre. Uniche eccezioni sono la vitamina D, che in realtà è un ormone (o proormone), che può essere sintetizzata a partire dal colesterolo se la pelle è esposta ai raggi UV-B della luce solare (ma minimo ca. 2h/giorno esponendo una grande superficie corporea per una produzione efficiente), la niacina (vitamina B3 o PP), sintetizzabile a partire dall'amminoacido essenziale triptofano, e le vitamine prodotte dal microbiota. Si è infatti visto che nell'uomo membri del microbiota intestinale sono capaci di sintetizzare vitamina K e vitamine del gruppo B come biotina, cobalamina, folina, acido

nicotinico, acido pantotenico, piridossina, riboflavina e tiamina; al contrario delle vitamine dietetiche, che sono assorbite nel tratto prossimale dell'intestino tenue, quelle prodotte dai microbi sono assorbite nel colon (Hill MJ, 1997; Feng J, 2005). Ritornando alla vitamina D, occorre dire che lo stile di vita occidentale comporta di norma un'esposizione solare del tutto insufficiente con conseguenti ricadute negative sull'intero organismo, microbiota incluso. Fra gli innumerevoli studi che analizzano il legame diretto tra carenza di vitamina D e salute del microbiota, una ricerca realizzata dall'università di Vancouver (Bosman ES, Albert AY et al, 2019) ha stabilito come l'esposizione alla luce solare migliori la biodiversità delle specie batteriche che popolano l'intestino (rappresenta un primario indice di salute intestino sano). Inoltre un gruppo di ricerca dell'Università del Sichuan in Cina (Su D et al, 2016) ha dimostrato, in un esperimento su topi, che un insufficiente apporto di vitamina D aggrava lo squilibrio della flora intestinale, peggiorando la sindrome metabolica: diminuisce infatti la produzione di defensina, proteina antimicrobica essenziale per conservare una sana flora intestinale sana. Di fatto viene sempre più alla luce la necessità di un'opportuna supplementazione giornaliera di vitamina D, a dosaggi maggiori rispetto a quelli finora ufficialmente raccomandati, per la gran parte della popolazione "civilizzata".

| Vitamina | Batteri |
|------------------------|--|
| Vitamina K | <i>Escherichia coli</i> |
| Folati | <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i> |
| Riboflavina | <i>Bacillus subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> |
| Cobalamina | <i>Lactobacillus reuteri</i> CRL1098 |
| Niacina Piridossina | <i>Strepto-coccus thermophilus</i> ST5 <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 |

Vitamine prodotte dal microbiota intestinale e assorbite nel colon (Capurso L, 2016)

Ricco di oligominerali e altri fitonutrienti, il terreno sano aumenta naturalmente l'immunità delle piante e ciò si ritiene contribuisca a livelli più elevati di nutrienti negli alimenti (uno degli obiettivi che si propone l'agricoltura biodinamica di Rudolf Steiner è proprio di colmare queste gravi lacune dei terreni di coltivazione). L'uso di alimenti biologici ci preserva dai contaminanti dell'agricoltura (anche se difficilmente del tutto) ma non è garanzia di poter colmare completamente le carenze nutrizionali prodotte dal forte deperimento dei terreni (e dagli stili di vita attuali). Una revisione e metanalisi pubblicata sul British Journal of Nutrition nel 2014 (Barański M et al) ha confermato che gli alimenti biologici (organic food) contengono in media concentrazioni più elevate di antiossidanti rispetto agli alimenti coltivati convenzionalmente e

che questi ultimi presentano maggiori concentrazioni di pesticidi e metalli pesanti tossici come il cadmio.

In ogni caso, l'idea di poter ottenere tutti i nutrienti necessari dalla sola alimentazione standard, per quanto "perfetta" essa possa essere, va quindi con tutta probabilità abbandonata data l'attuale natura del cibo, il modo in cui lo si ottiene e in cui vive. Anche seguendo una dieta equilibrata e biologica, ricca di frutta e verdura fresca, cereali sani, legumi, noci e semi, l'idea che si possa ottenere tutti i nutrienti di cui si ha bisogno attraverso la dieta non è più un concetto affidabile. Le ragioni di tutto ciò sono vaste e complesse ma queste tre mirate a un sempre maggior profitto delle multinazionali, comportano il maggior contributo:

1. Impoverimento/alterazione e contaminazione di suolo/ambiente, piante e alimenti;
2. Raccolta prematura dei prodotti e lunghi tempi medi di trasporto e stoccaggio;
3. Stili/condizioni di vita umani e modalità di allevamento animali poco naturali.

Gli alimenti in conclusione, oltre a subire questa forte privazione di principi nutritivi, vengono di norma resi dannosi dall'ampio utilizzo di pesticidi, fertilizzanti, metalli pesanti, ormoni, antibiotici, OGM (utilizzati anche in maniera intensiva da diversi anni negli allevamenti), conservanti, coloranti, grassi artificiali ed esaltatori di sapidità sintetici (es. glutammato monosodico - MSG) ecc. che, in sinergia tra loro, finiscono per trasformare i cibi in veri e propri strumenti di progressiva infiammazione/intossicazione/avvelenamento cronico dell'organismo. Al contempo però nessuna quantità di integratori potrà mai sostituire un'alimentazione sana, uno stile di vita sano e un ambiente sano.

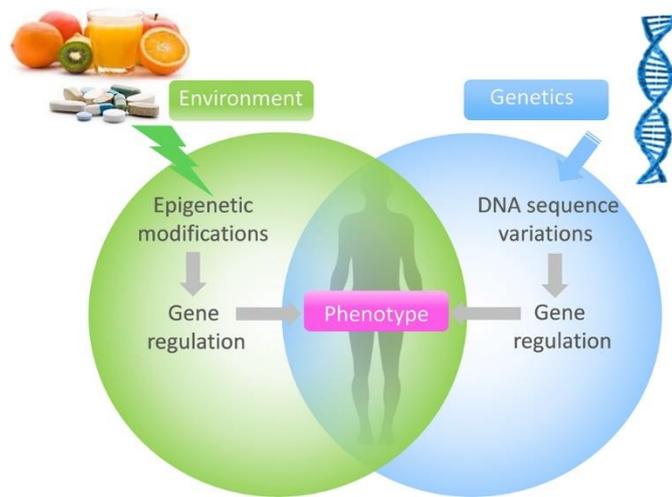
Epigenetica, nutrigenetica e nutrigenomica

Epigenetica

C.H. Waddington e D.L. Nanney hanno definito l'epigenetica: "*Lo studio dei cambiamenti dell'espressione genica, reversibili o irreversibili, che non dipendono da mutazioni del DNA e che possono essere anche ereditabili (eredità di tipo mitotico o, se riguardanti le cellule germinali, di tipo meiotico); l'assetto del DNA resta tale ma varia l'espressione genica*". Intendiamo infatti oggi per epigenetica lo studio della diversità fenotipica ereditabili di una cellula/tessuto/organo che non comporta differenze del relativo genotipo. Nell'uomo sono presenti circa 200 diversi tipi di cellule, per forma, funzione e struttura, che condividono quasi tutte lo stesso genoma ma rispondono a stimoli interni ed esterni in modo estremamente

differente ossia effettuano vari programmi di espressione genica (epigenomi). Lo studio della genetica si è erroneamente basato su poche decine di migliaia di geni considerando quasi tre milioni di geni come inattivi, inutili arrivando a definirli “junk DNA” (DNA spazzatura). Si è invece scoperto che circa il 90 % del DNA è coinvolto nella espressione genica e non nella codificazione di proteine; è quindi tutt’altro che inutile o spazzatura. La stessa sintesi proteica avviene secondo complessi riarrangiamenti del DNA che escludono la semplificazione 1 gene → 1 proteina. I geni infatti si esprimono concertandosi in “complessi” o “batterie” relazionandosi con altre porzioni di DNA. I fattori ambientali giocano un ruolo essenziale all’interno di questo equilibrio dinamico definito “omeoresi”: equilibrio tra fattori endogeni ed esogeni che porta all’espressione fenotipica finale. Le potenzialità rappresentate dal genotipo si possono quindi esprimere concretamente solo mettendosi in relazione con l’ambiente (cellulare ed extracellulare); per ogni ambiente sarà così possibile una diversa e specifica manifestazione fenotipica. È stato altresì dimostrato che la cellula può vivere e funzionare bene anche se il nucleo viene rimosso così che il vero cervello della cellula risulta essere la membrana cellulare: essa reagisce e risponde alle influenze esterne adeguandosi in modo dinamico a ogni cambiamento dell’ambiente. Questo significa che la trasmissione genetica, a cui la scienza ha sempre riconosciuto il ruolo primario nella trasmissione delle patologie, è responsabile della nostra salute e malattia soltanto marginalmente, ossia per circa il 5%, essenzialmente riguarda solo le mutazioni alla nascita, come ad es. la sindrome di Down.

Non esiste una fissità genica bensì una costante dinamica genetica che si adatta in base a vortici virtuosi o viziosi che si mettono in atto nel nostro organismo con le nostre scelte di vita; questa è l’epigenetica ovvero la modulazione genica causata da nutrizione, pensiero e stile di vita. Salvo rare eccezioni, non siamo dunque sottoposti ad alcuna condanna genica, oncologica, infettiva ma tutto, o quasi, dipende da noi e da come trattiamo il nostro terreno ossia noi stessi.

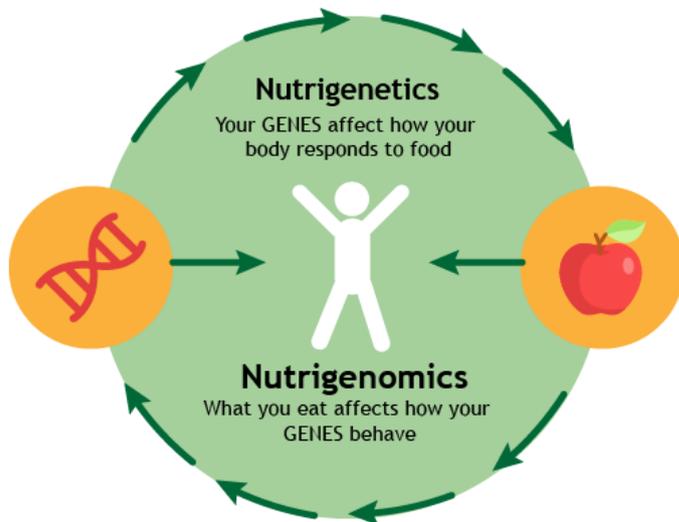


Considerando anche la possibile trasmissione epigenetica transgenerazionale (con conseguenze sulla prole), esistono quindi diversi fattori in grado di modulare l'espressione genica:

- stato fisico e psico-emotivo;
- inquinanti ambientali;
- nutrienti e integratori.

Nutrigenetica e nutrigenomica

La *nutrigenetica* studia l'influenza della variabilità genetica ossia dei polimorfismi sul



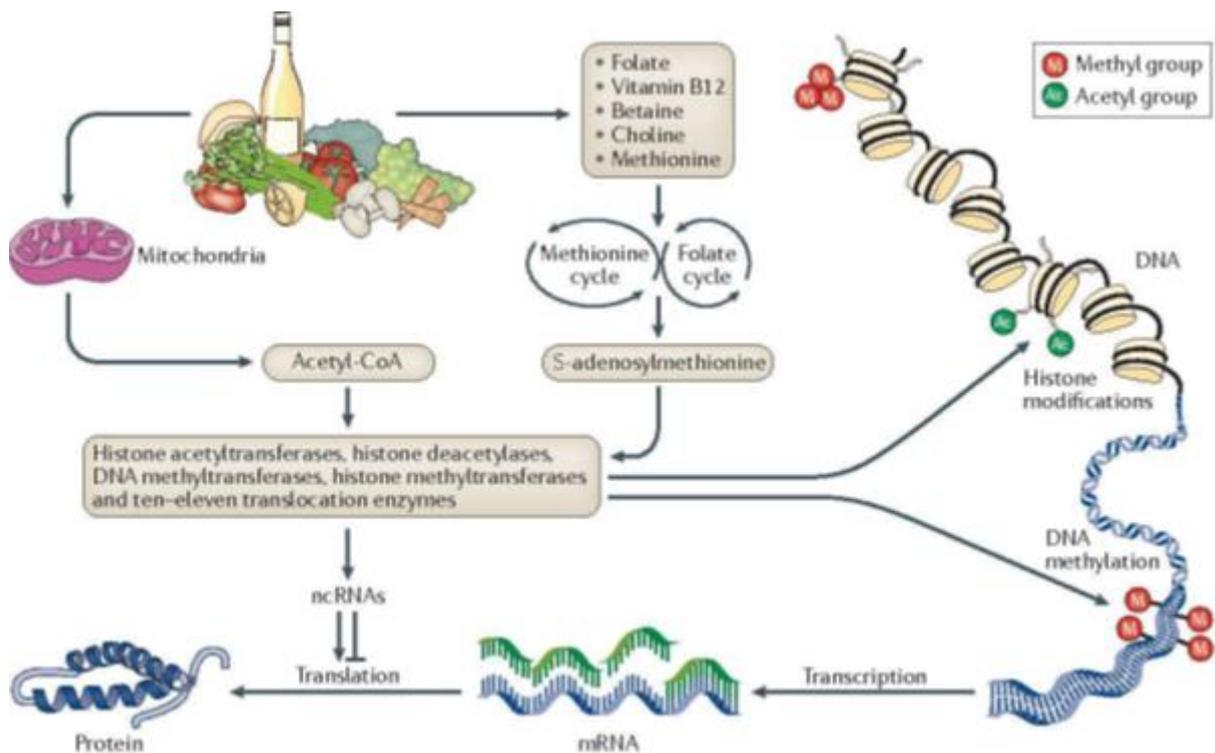
metabolismo dei nutrienti. I nutrienti, oltre a esplicare un effetto nutritivo, influenzano l'espressione di geni, la sintesi o la demolizione di proteine, attivando o inibendo vie metaboliche. Compito della *nutrigenomica* o *genomica nutrizionale* è quello di esaminare tali processi. La nutrigenomica studia come i nutrienti influenzano epigeneticamente l'attività del genoma regolando in

maniera “up” o “down” alcuni geni (includere le modifiche che l'alimentazione della madre apporta al metabolismo del feto e quindi nascituro); riguarda l'effetto del cibo e dei suoi costituenti sull'espressione genica. Ciò significa che la nutrigenomica rappresenta la ricerca che si focalizza sull'identificazione e la comprensione dell'interazione a livello molecolare tra sostanze nutritive e altri bioattivi alimentari con il genoma; insieme alle altre scienze -omiche,

mira a chiarire l'interazione tra geni e composti bioattivi provenienti da fonti esterne (alimentari, farmacologiche, ambientali). Nutrigenetica e nutrigenomica possono essere utilizzate per guidare le decisioni riguardanti l'integrazione dei nutraceutici nelle diete personalizzate. Ciò è prezioso soprattutto per aiutare a superare specifici deficit nutrizionali associati ad anomalie genetiche. Una corretta e mirata nutrizione unita alla diversità genotipica di ciascun individuo ha chiarito le linee guida per la prevenzione di un vasto numero di patologie e ha permesso lo sviluppo di nuove terapie sperimentali coadiuvanti la cura e il miglioramento di malattie complesse. Alcuni processi cellulari, modulabili epigeneticamente da nutrienti, sono infatti fondamentali per la salute cellulare nonché per prevenire e combattere i processi degenerativi:

- autofagia, processo fisiologico che, contrastando l'accumulo età-dipendente di proteine e organelli alterati, rinnova il citoplasma favorendo la depurazione dei tessuti (drenaggio naturale) e quindi la longevità, si manifesta grazie all'attivazione di proteine come le sirtuine e può essere stimolata anche dalla restrizione calorica;
- apoptosi cellulare programmata, evento fisiologico di morte cellulare programmata, ben distinto dalla necrosi cellulare, che garantisce l'omeostasi tissutale portando alla eliminazione delle cellule in cui le funzioni degli acidi nucleici si svolgono in modo anomalo, contribuisce inoltre al mantenimento del numero di cellule proprio di un sistema, consente quindi la rigenerazione tissutale e il disegno della corretta architettura dei tessuti in via di sviluppo (è favorita dall'espressione di proteine pro-apoptotiche come Bax e dall'azione dell'enzima caspasi).

Dall'equilibrio e dalla giusta regolazione reciproca dei processi di autofagia e apoptosi risulta il corretto mantenimento della omeostasi o la malattia. Una inibizione o un ostacolo a questi processi di rinnovamento cellulare, come quello operato dalle mTOR (mechanistic/mammalian target of rapamycin) può portare a processi antagonisti ossia a una reazione infiammatoria cronica di basso livello che si accompagna a fenomeni di necrosi e a malattie cronicodegenerative. mTOR è un enzima protein-chinasi fosforila gli aminoacidi serina e treonina e integra tutte le informazioni provenienti dai nutrienti (glucidici, lipidi, proteine, fibre, acqua, vitamine e minerali) e dai fattori di crescita, ovvero proteine capaci di stimolare la proliferazione e il differenziamento cellulare (IGF-1, IGF.2), diventando in questo modo il centro di controllo della crescita, del metabolismo e della longevità delle cellule sane; regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la sintesi e la trascrizione proteica. Tramite la dieta la regolazione epigenetica dell'espressione genica può verificarsi a livello della trascrizione, tramite metilazione del DNA e/o modificazioni dell'istone, e a livello della traduzione tramite RNA non codificanti.



Sana alimentazione e dieta ad personam

Una *sana alimentazione*, ovvero ricca di verdure, frutta, fibre, immunonutrienti, polifenoli e altri fitochimici, antiossidanti, alcalinizzante, integrale, bio. Una sana è inversamente correlata all'infiammazione sistemica di basso grado. Target importanti auspicabili di un intervento nutrizionale antinfiammatorio sono:

- fornire tutti gli immunonutrienti (contribuire alle attività delle diverse linee di difesa in ogni fase, sia direttamente sia indirettamente) tenendo conto di loro azioni collaterali;
- mantenere basso il contenuto di inquinanti e interferenti endocrini;
- fornire fitochimici che attraverso meccanismi diversi offrono protezione antiossidante, antinfiammatoria, depurativa e antitumorale (capaci di legarsi direttamente a recettori del sistema immunitario es. vitamina A, D, fitochimici, omega 3);
- attivare meccanismi culminanti in funzione batteriostatica o battericida (arginina e ossido nitrico);
- fornire sostegno e nutrimento per un equilibrato microbiota intestinale (prebiotici e probiotici) favorendone salute ed efficienza per meccanismi di difesa in prima linea ossia microbiota in salute, competizione interspecifica e produzione di SCFA (acidi grassi a catena corta);

- riequilibrare peso corporeo, livelli di glicemia e assetto lipidico ematico (colesterolo e trigliceridi) ed emocromo;
- seguire una dieta nutrizionalmente equilibrata fornendo ad es. proteine indispensabili quali “building block” per recettori, citochine, immunoglobuline, componenti del complemento, proteine battericide (defensine);
- proporre pietanze gustose per favorire la compliance.

Elaborare una *dieta ad personam* (dieta personalizzata) ossia un regime alimentare adatto a un preciso soggetto in relazione ai suoi geni e in difesa del suo organismo, corrisponde a una dieta nutrigenetica. Occorre comporre una lista degli alimenti in base alle seguenti caratteristiche:

- intolleranza genetica al lattosio;
- predisposizione alla celiachia (controllare graminacee, kamut, farro ecc.);
- utilizzo di crucifere;
- eliminare o diminuire i grassi saturi;
- limitare caffeina (per problemi cardiovascolari e osteoporosi);
- limitare zuccheri e aumentare le fibre
- aumentare antiossidanti.

L'intervento nutriterapico deve sempre necessariamente fondarsi sul principio guida “rischio/beneficio”.

Metodo Kousmine

Catherine Kousmine



Catherine Kousmine nasce nel 1904 nella Russia dell'epoca degli Zar a Hvalynsky, una piccola città sulle rive del Volga. Essa svolge la sua formazione a Losanna (Svizzera) arrivando a conseguire la laurea in Medicina nel 1928 e in seguito la specializzazione in pediatria. La sua alta sensibilità rispetto al cancro deriva dalla perdita di due suoi giovani malati. *“Quando ero un giovane medico ho perso tra i miei pazienti due meravigliosi giovani colpiti dal cancro. Una bambina è morta a 12 anni di un reticolo-sarcoma al naso. Era atroce, perché il reticolo-sarcoma prolifera nella cavità nasale. Ha perso un occhio ed è morta di dissenteria. La medicina ufficiale non ha potuto assolutamente aiutarla. Era il mio primo insuccesso. Poco tempo dopo ho perso un bambino, anche lui di 12 anni, di una leucemia. Questo mi ha fatto decidere di iniziare nei limiti modesti delle mie capacità delle ricerche nel*

campo dei tumori...Ho dunque deciso di studiarlo, non per distruggerlo – come si faceva allora – ma per capirlo. Sono due prospettive diverse...ho studiato i topi per 17 anni...La proporzione del 50% di cibo buono e 50% di cibo cattivo coincideva con la caduta del cancro del 50%...Ma ci misi del tempo ad accettarlo, perché ero impregnata di idee preconcepite sul cancro...Parallelamente a questa ricerca sulla nutrizione, abbiamo orientato le nostre ricerche, senza saperlo, verso ciò che oggi si chiama medicina “orto-molecolare”, cioè la medicina che si destreggia con le molecole tipiche del corpo e in particolare con le vitamine. Abbiamo dato ai topi tutti i corpi biologici accessibili sul mercato, osservando come si evolvevano i topi cancerosi in rapporto ai topi-testimoni” (Kousmine). Nel 1949 Kousmine affronta il primo caso malato di cancro, colpito da un reticolo-sarcoma generalizzato e condannato a morire nel 1951 secondo le statistiche del tempo; guarito grazie a una stretta disciplina alimentare seguita per quattro anni.

Kousmine aveva ben compreso tre concetti basilari:

- 1) L'imprescindibile unicità del nostro essere, come lei stessa afferma “...ero e sono ancora ferocemente contraria alla divisione in pezzi dell'essere umano. L'organismo è un tutto”.
- 2) La rivitalizzazione dell'organismo quale una via per ridonargli le capacità di guarigione perse ottenendo così risultati reali e duraturi contro stati patologici.
- 3) La stretta connessione tra malattie croniche e alimentazione degradata, “...il ritorno ad una alimentazione sana si sarebbe rivelato un'efficacissima arma terapeutica” (Kousmine).

La grande e preziosa esperienza empirica di Kousmine, associata alla sua profonda preparazione scientifica e dedizione alla cura dei pazienti, mise subito in luce che se il semplice cambio di dieta permette di migliorare disturbi funzionali non radicati in profondità nell'organismo, non risulta più sufficiente quando si affrontano malattie gravi, in evoluzione da anni; diviene quindi necessario associarvi una serie di mezzi che completano questo primo passo: integratori alimentari, igiene intestinale, mantenimento dell'equilibrio acido-basico, immuno-modulazione. Si viene così a delineare il Metodo Kousmine in cui il cambiamento dietetico rimane il fulcro su cui “soppesare” in maniera personalizzata l'aggiunta delle ulteriori componenti necessarie.

In quanto autentica ricercatrice e terapeuta, Catherine Kousmine tenta il confronto e la condivisione coi propri colleghi i quali però, evidentemente già all'epoca “infarciti” e condizionati dalle grandi aziende farmaceutiche, rispondono attaccandola costantemente. Medici di medicina generale, oncologi, neurologi, ecc. nonché la stampa “specializzata”

continuano a contrastarla nonostante i suoi successi terapeutici che la confortano incessabilmente della validità delle sue ipotesi e da cui trae la forza per continuare la sua missione. Sempre più forzatamente lontana dagli ambienti medici convenzionali, Kousmine decide di rivolgersi direttamente alle persone e pubblica quindi due libri di enorme successo in cui consegna gran parte della propria esperienza clinica, trasmettendo al contempo un messaggio di speranza nel trattamento di varie malattie degenerative: “Soyez bien dans votre assiette jusqu’à 80 ans e plus” (trad. italiana “La salute a tavola”) e “Sauvez votre corps” (“Salvate il vostro corpo”).

Il messaggio di Kousmine è un concerto di severità e tenerezza: “E’ possibile per ogni malato trovare sollievo se accetta di diventare responsabile di se stesso, se ammette che deve **cambiare** la sua alimentazione e piegarsi ad alcune regole di vita sana”.

Fortunatamente prima della sua morte, avvenuta il 24 agosto 1992 all’età di 88 anni, alcuni giovani Medici apprendono direttamente dalla Dr.ssa Kousmine e successivamente si riuniscono nell’Association Médicale Kousmine Internationale, la cui missione è continuare il lavoro di cui Kousmine ha segnato la direzione basata su oltre 50 anni di coscienzioso esercizio professionale. Il metodo Kousmine viene oggi applicato, approfondito e divulgato da numerosi Terapeuti in tutto il mondo. La dott.ssa Catherine Kousmine ha di fatto dato un impulso formidabile al mondo medico mettendo in luce il ruolo fondamentale dell’alimentazione nel trattamento delle malattie gravi, ruolo che oggi è sempre più ampiamente riconosciuto, basti pensare alla stretta correlazione con l’infiammazione cronica sistemica di basso grado.

È perlomeno bizzarro e fa riflettere il destino comune dei veri Geni che, all’interno del proprio ambito, vengono sistematicamente combattuti, da colleghi, istituzioni e mezzi di informazione di settore e non, ma che nonostante ciò portano a un salto evolutivo di incredibile utilità l’umanità. Due altri esempi in ambito medico sono lo psichiatra americano Milton Hyland Erickson (05/12/1901 – 25/03/1980), padre dell’ipnosi moderna e delle psicoterapie strategiche brevi, e la fisioterapista francese Françoise Mézières (15/06/1909 – 17/10/1991) le cui intuizioni rappresentano le basi della moderna riabilitazione e posturologia.

I 4 pilastri del metodo



Il metodo Kousmine mira a correggere le abitudini alimentari e le altre impostazioni di vita (stress, inquinamento, condizioni climatiche ecc.) che danneggiano la salute. Si tratta quindi a tutti gli effetti di una “medicina del terreno” che si contrappone alla usuale metodologia medica che interviene con strumenti di emergenza per correggere le conseguenze delle distorsioni alimentari.

I pilastro - sana alimentazione

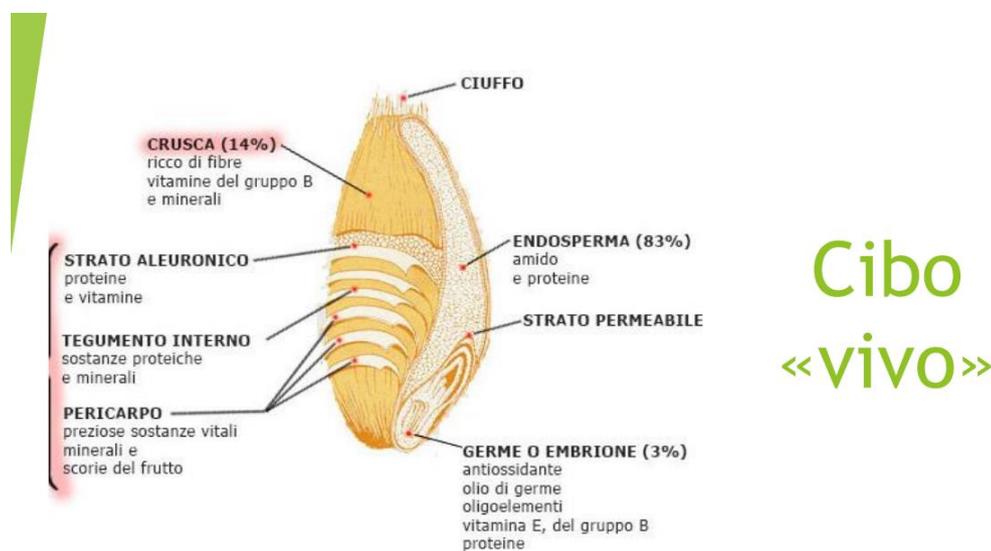
Linee guida su come nutrirsi:

- Equilibrio, l'alimentazione di ogni pasto deve essere completa ossia contenente tutti i principi nutritivi (opportune fonti di vitamine e sali minerali, proteine, carboidrati, lipidi);
- Varietà, nessun cibo contiene in misura ottimale tutti i nutrienti di cui l'organismo necessita, pertanto risulta necessario variare molto i cibi, se si mangiano sempre gli stessi alimenti oltre a non nutrirsi bene e si perde di flessibilità (fattore indispensabile per la salute);
- Genuinità, si deve tornare a consumare cibi naturali, prodotti da un'agricoltura ragionevole, il meno lavorati possibile (non sempre “biologico” è sinonimo di naturale), solo così il nostro cibo mantiene tutta la forza e le qualità che ci offre la natura e che risultano per noi vitali.
- Gradualità, tutti i cambiamenti vanno affrontati con la dovuta gradualità per consentire l'adeguato adattamento al nostro complesso organismo (che reagisce sempre ai

cambiamenti importanti improvvisi cercando con tutte le sue forze di riportare la sua condizione a quella di partenza nel minor tempo possibile).

Di seguito indicazioni come *scegliere gli alimenti*.

- Consumare cibo vivo, ossia cibo in grado di germogliare come ad es. chicco di riso integrale che è al contempo in grado di nutrire i nostri enzimi consentendo una sua proficua metabolizzazione, Il chicco di riso raffinato non germoglia e provoca carenze nutrizionali (fra cui le vitamine del gruppo B) aprendo la strada all'inflammatione cronica, Kousmine afferma che il tempo di vita delle farine (chicco schiacciato) è relativamente breve ossia dal VIII giorno iniziano a perdere vitalità fino a perderla del tutto dopo 15 gg. Fra i "farinacei" sono quindi da preferire i cereali e pseudocereali integrali bio in chicchi non perlato (ossia non raffinati), senza glutine o con glutine in quantità e qualità naturale (riso, farro, orzo, avena, miglio, teff, sorgo, grano saraceno, amaranto, quinoa ecc.). Occorre inoltre considerare che il cibo ingerito resta per quasi 40 minuti nella regione gastrica del cardias apparentemente senza nessuna immissione di acidi, sali o enzimi, in quanto qui dovrebbe avvenire la pre-digestione a opera degli agenti biologici naturalmente presenti negli alimenti vivi, i quali svolgerebbero circa il 50% dell'azione digestiva alleggerendo in tal modo di molto il carico di lavoro pancreatico.



- Fibre, occorre garantire l'apporto di fibre solubili e insolubili per una quantità giornaliera di almeno 30 g, idealmente 50 g, vanno assunte sempre durante i pasti e con molta acqua.
- Verdure e frutta, rappresentano la miglior fonte di carboidrati ma anche potenzialmente la principale fonte di vitamine, flavonoidi e sali minerali, sono pertanto insostituibili e vanno assunte giornalmente, in particolare le verdure, in abbondanza a ogni pasto:

- Una porzione di verdure prima del pasto preferibilmente crude in insalata, ciò consente di:
 - abbassare la glicemia postprandiale;
 - fornire un importante apporto di antiossidanti ed enzimi, di buone fibre e prebiotici;
 - determina un forte effetto saziante.
- Un'altra porzione cruda o cotta in ciascuno dei due pasti principali;
- Arrivare con gradualità a circa 500 grammi di verdura al giorno.

Frutta preferibilmente colorata (i frutti di bosco rappresentano il “top”):

- Da evitare dopo i pasti, ideale a colazione, come spuntino o mescolata all'insalata di inizio pasto.
- Consumarla nella sua integralità (con la buccia) ogni volta che è possibile;
- Evitare di esagerare con la quantità dato il suo apporto glucidico.

- I carboidrati sono indispensabili ma quali e quanti? Le ricerche scientifiche mettono sempre più in evidenza che l'eccesso di zuccheri mette a rischio la salute e diminuisce la longevità pertanto:

- Evitare di consumare due fonti di carboidrati nello stesso pasto (a meno che si tratti di due piccole porzioni), quindi no riso+pane, pasta + pane o patate, ecc.;
- Ridurre drasticamente i cereali/farine/zuccheri raffinati e gradualmente utilizzare i corrispettivi integrali (portano ricchezza di fibre, proteine e microelementi, potere saziante);
- Scoprire la varietà dei cereali e pseudocereali, evitando di limitarsi ai soli frumento e riso e riducendo in particolare il grano attuale per il suo alterato contenuto e qualità di glutine;
- Nei prodotti da forno la lievitazione a pasta madre migliora sia il gusto sia la qualità del prodotto, nel pane a grande formato (meglio se a più cereali) garantisce anche un apporto di microrganismi capaci di arricchire il nostro microbiota intestinale.

- Equilibrare l'indice glicemico dei pasti, tranne le bevande e i succhi di frutta zuccherati, che vanno del tutto eliminati, gli altri cibi a indice glicemico alto (miele, patate se non correttamente abbinate ecc.) vanno combinati con altri a basso indice glicemico, in modo da ottenere un pasto equilibrato, per esempio:

- aggiungendo legumi (riso e lenticchie, patate e fagioli, pane con ceci ecc.);
- aggiungendo al pasto cibi ricchi di fibra come le verdure crude o cotte;

- iniziando il pasto con un'abbondante insalata (con un condimento acidulo di aceto o limone);
 - aggiungendo buoni grassi quali mandorle, noci, nocciole ecc.
- Aumentare con equilibrio i grassi (lipidi), che sono stati di fatto vittima di una campagna di diffamazione in quanto essi possiedono funzioni organiche insostituibili (sono enormemente maggiori i vantaggi dei possibili danni):
- Fornitura e stoccaggio di energia (trigliceridi);
 - Componenti strutturali e funzionali fondamentali delle membrane di tutte le cellule;
 - Sotto forma di fosfolipidi sono la materia prima indispensabile del sistema nervoso;
 - Precursori di sostanze regolatrici del sistema cardiovascolare, della coagulazione del sangue, della funzione renale e del sistema immunitario (prostaglandine, trombociti, prostaciline e leucotrieni);
 - Formano e veicolano le vitamine liposolubili;
 - Rendono gustosi i cibi.

Occorre pertanto assunzione quotidiana degli acidi grassi essenziali omega 3 e omega 6:

- $\Omega 6$ ogni giorno un pugno di semi oleosi (mandorle, nocciole, semi di girasole, semi di zucca, ecc.), senza mai esagerare con gli omega 6 in quanto contribuirebbero all'infiammazione generale dell'organismo;
- $\Omega 3$ un cucchiaino e mezzo di semi di lino o di chia ogni giorno macinati al momento + 1 g circa al giorno di olio di pesce (bastano due o tre porzioni alla settimana di pesci grassi non da allevamento quali salmone, sgombri, alici, sarde, aringhe, trote ecc.) o 1 capsula al giorno di olio di pesce depurato dal mercurio e da DDT o meglio olio algale in capsule, che può rappresentare una fonte ideale di omega 3 e omega 6;
- Noci e semi di canapa contengono già una miscela equilibrata di $\Omega 3$ e $\Omega 6$: tre cucchiaini di semi di canapa o 6-7 noci sostituiscono semi di lino e semi oleosi, non sostituiscono l'olio del pesce;

Riguardo gli usuali condimenti:

- Il principe dei condimenti è l'olio extra vergine di oliva (olio EVO), meglio se spremuto a freddo e se aggiungerlo a fine cottura;
- Kousmine indicava il consumo di tre cucchiaini di olio al giorno:
 1. 1 cucchiaino di olio di lino al mattino nella crema Budwig;
 2. 1 cucchiaino di olio di girasole;
 3. 1 cucchiaino di olio extravergine d'oliva.

I grassi da evitare assolutamente sono:

- Gli oli di semi industriali in quanto ricavati ad alte temperature con produzione tra l'altro di acidi grassi Trans;
- I grassi idrogenati (contengono acidi grassi Trans);
- Il burro industriale (soprattutto per le problematiche legate al latte di derivazione);
- Gli oli polinsaturi riscaldati a temperature sopra i 120°C;
- Gli oli ossidati perché esposti alla luce e all'aria.

- Diminuire le proteine animali e aumentare quelle vegetali: gli alimenti contenenti le proteine complete appartengono al mondo animale con l'eccezione, nel mondo vegetale, della soia e dei lupini. La combinazione di cereali (ricchi in aminoacidi solforati) con i legumi (ricchi di lisina) rappresenta un ideale esempio di complementarità di cibi vegetali (da consumarsi in proporzione 1:1 e in media una volta al giorno). Da notare che come per le fibre e i cibi integrali, anche i legumi (per chi non abituato a consumarli in quantità ragguardevoli) vanno aggiunti nella dieta gradualmente: si può procedere con un'assunzione di 5 gr al giorno per una settimana e aumentare poi di 5 grammi a settimana facendo uso nel frattempo di probiotici. Anche i semi oleosi come mandorle, noci, nocciole, canapa, ecc. sono ricchi di proteine di valore. Infine le microalghe verdi-azzurre possono rappresentare una preziosa fonte proteica. Sono vari i motivi per i quali conviene ridurre le proteine di origine animale, fra questi:

- sono acidificanti;
- l'eccesso di alcune aumenta il rischio di cancro (carni rosse, carni conservate);
- esauriscono le risorse del pianeta.

Conviene quindi diminuire le proteine di origine animale (massimo 3-4 porzioni alla settimana) e sceglierle di grande qualità (es. pesci piccoli e non da allevamento, uova da allevamenti naturali, selvaggina). Da evitare sono i formaggi industriali, le carni rosse da allevamento intensivo, le carni bianche di vitello e da allevamenti intensivi, carni precotte e preparate commercialmente, yogurt industriali dolcificati e altri latticini da allevamenti intensivi.

Come *impostare i pasti*: colazione da re (crema Budwig), pranzo da principe, cena da povero (priva di alimenti di origine animale).

La colazione da Re deve essere il pasto più ricco (nutriente), basato essenzialmente sulla crema Budwig (dal metodo di Johanna Budwig) composta da:

- yogurt (3 cucchiaini) e olio di lino (2 cucchiaini), entrambi conservati in frigo (N.B. per l'olio di semi di lino si deve garantire la catena del freddo dal produttore al consumatore), presi e subito miscelati (anche con frullatore a immersione) in modo da incorporare anche aria;

- un dolcificante naturale (es. ½ banana matura o 1 cucchiaino di malto di riso o 1 cucchiaino di uvetta, datteri);
- succo di limone (1/2 limone spremuto);
- semi oleosi o frutta a guscio (2 cucchiaini di semi di girasole o di zucca o 3-4 noci);
- 2 cucchiaini di cereali o pseudocereali integrali bio crudi appena macinati (con macinino da caffè, unico che non necessita di macinazione è lo pseudocereale grano saraceno);
- frutta fresca di stagione.



L'olio di semi di lino contiene acido linoleico e acido linolenico e presenta un contenuto particolarmente elevato della serie di acidi grassi omega-3, tra i suoi effetti terapeutici: rimuove il colesterolo in eccesso, attrae l'ossigeno (O₂) nella membrana cellulare e trasporta l'ossigeno nella cellula, ha proprietà regolatrici sulla funzione intestinale.

La Dr.ssa Johanna Budwig sosteneva che una cellula ossigenata non va incontro a tumore, pertanto aveva ideato un sistema per trasportare omega 3 nella membrana cellulare (i quali a loro volta attraggono O₂ nella membrana cellulare e quindi lo trasportano nella cellula) e ciò era ottenuto grazie alla combinazione degli omega 3 con le proteine solforate del formaggio quark (o cottage), per tale motivo occorre agitare bene la miscela al fine di creare legame chimico fra gli omega 3 e lo zolfo degli aminoacidi solforati metionina e cisteina. Le proteine solforate, presenti anche nello yogurt (di soia se vegetale). Tale reazione rende di fatto gli

omega 3 solubili in acqua favorendo il loro ingresso e la loro utilizzazione, quale fonte energetica, cellulare.

Iniziare il pasto da principe con frutta non troppo dolce e/o verdure crude a foglia in quanto facilmente assimilabili. La frutta deve essere mangiata un quarto d'ora o prima del pasto, per favorire la digestione. Effettuare un pasto completo preferendo i cibi come già esposto.

La cena da poveri dovrà essere molto più frugale del pranzo e a sola base vegetale, con verdure crude e minestra di cereali cotti o crudi, tritati a freddo in zuppe di verdura con legumi. La cena va terminata almeno tre ore prima di andare a letto (idealmente entro le h 20); in caso di cena abbondante, la flora batterica intestinale si moltiplica e può causare incubi notturni, meteorismo, alitosi, lingua patinata e inappetenza al mattino successivo. Secondo i ritmi circadiani inoltre, l'attività intestinale rallenta di sera e notte (aumenta la produzione di insulina e diminuisce quella di cortisolo), se si mangiano sostanze acide che vanno facilmente in putrefazione (come carne, pesce, uova che sono molto più acidi dei cereali) esse rilasciano tossine e non vengono ben digerite. Andando in acidosi, a causa del consumo di prodotti animali, si rischiano frequenti risvegli notturni dalle h 1 alle h 3 (periodo in cui il fegato dovrebbe riposare di più) o dalle h 3 alle h 5 ossia quando si eliminano gli acidi dai polmoni (tramite la ventilazione). La quantità di cibo consumato a cena va quindi ridotta in modo da svegliarsi con leggera fame al mattino e deve essere composta da alimenti esclusivamente vegetali.

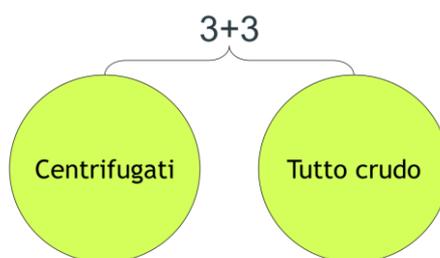
Eventuali spuntini vanno effettuati preferibilmente con semi oleosi o frutta a guscio.

Riguardo le bevande, utilizzare acqua naturale (o aromatizzata con spremute fresche di frutta) e tisane. È necessario bere adeguatamente durante la giornata, in maniera abbondante meglio se lontano dai pasti. Una pratica importante è iniziare la giornata bevendo a digiuno un bicchiere grande (circa 250 cc) di acqua non fredda.

Il *semi-digiuno* rappresenta l'inizio del metodo Kousmine a scopo depurativo (salvo controindicazioni). Un regime di digiuno può essere positivo per ridurre le infiammazioni e per contrastare in generale le malattie infiammatorie croniche e le patologie che da esse possono derivare; occorre mangiare meno se si vogliono ridurre le infiammazioni del corpo e in generale vivere più a lungo (Pool JS et al, 2019).

Bisogna arrivare al al semidigiuno in maniera graduale (es. riducendo le quantità, eliminando cibi raffinati). Il semi-digiuno classico del metodo Kousmine si compone di 3gg + 3gg (oggi si tende a fare 7gg + 7gg) svolti nel seguente modo:

- A. 3gg di centrifugati o estratti (frutta massimo il 20%, ideale solo verdure), 1 centrifugato/estratto al mattino, 1 a pranzo, 1 a cena (1/2 litro di centrifugato/estratto per volta), in più si bevono circa due litri di acqua o tisane (es. tè verde, le tisane calde aiutano in inverno). Alla fine dei primi 3gg si può mangiare, assieme all'estratto, delle mele sbucciata per preparare l'organismo alla fibra.
- B. 3gg tutto crudo ossia soprattutto verdure (con frutta al mattino), a pranzo e cena con possibile aggiunta di olio d'oliva extravergine spremuto a freddo. Nei giorni di crudo si può aggiungere 1 estratto/centrifugato a metà mattina e pomeriggio, vanno inoltre assunti ca. 2 litri di acqua ed eventuali tisane.
- C. Dal VII giorno si inizia gradualmente a inserire il cibo Kousmine (partendo dalla crema Budwig, poi cereali e legumi).



II pilastro - apporto supplementare di vitamine e oligoelementi

Data l'esponenziale impoverimento/alterazione dei cibi normalmente in commercio, può rendersi necessario aggiungere a una nutrizione anche equilibrata una dose adeguata di integratori in quanto:

- le verdure e la frutta che troviamo in commercio danno spesso un apporto inadeguato di vitamine, sali minerali e flavonoidi;
- in molte zone i terreni sono carenti di alcuni oligoelementi e trasmettono questa carenza ai vegetali che vi sono coltivati;
- occorre fornire un supplemento nutrizionale, anche in caso di diete equilibrate, ad alcuni malati, che non sono in grado di assimilare le vitamine e gli altri principi nutritivi essenziali che assumono, o non sono in grado proprio per le condizioni di malattia di elaborare sostanze essenziali per l'organismo;
- in organismi particolarmente debilitati dalla malattia, occorre fornire un apporto maggiore di alcuni micronutrienti e nutrimenti essenziali per riportare l'organismo alle condizioni di salute, lo stesso accade in situazioni psico-fisiche particolarmente

stressanti (es. periodi di intenso e prolungato stress psicologico, intensa attività fisica, stati infiammatori acuti e/o cronici).

Sono da privilegiare integratori di origine naturale e completi (es. fitocomplessi, alimenti, nutraceutici).

III pilastro - igiene intestinale

L'alimentazione troppo ricca di zuccheri e proteine altera la fisiologica flora intestinale favorendo lo sviluppo di una flora di putrefazione patogena che aggredisce l'organismo attraverso le tossine da essa espresse. Tale situazione comporta delle ripercussioni sullo stato generale dell'organismo e aggrava le malattie mettendo in seria difficoltà il sistema immunitario. In tal modo in un soggetto malato la sola correzione del regime alimentare non è più sufficiente al ripristino della salute dell'intestino ed è quindi necessario ricorrere ad una pulizia profonda ed efficace mediante enteroclistmi da viaggio (reperibili in farmacia):

- 1) si esegue prima di cena utilizzando, per adulti, quello da 2 litri con camomilla (1 bustina ogni ½ litro);
- 2) attendere che la temperatura arrivi a ca. 37 gradi e quindi effettuare il clistere;
- 3) eseguire respirazione addominale e poi massaggio per favorire la fuoriuscita dei liquidi;
- 4) dopo cena (e dopo aver eventualmente di nuovo evacuato) si inietta analmente una siringa di olio di girasole biologico spremuto a freddo (con cannula anale di ca. 7 cm) e si appone un assorbente da tenere tutta notte (l'introduzione di olio di girasole si rende sempre necessaria per un risanamento completo delle pareti intestinali);
- 5) contemporaneamente si somministrano probiotici.

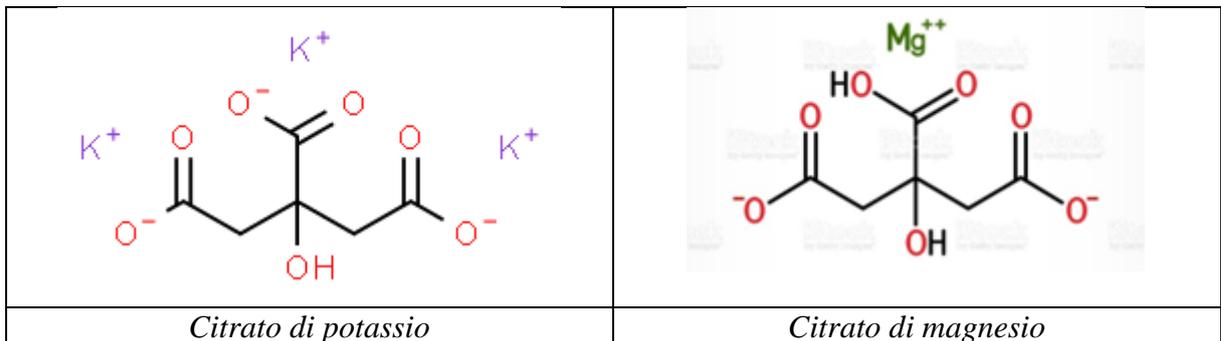
Oggi le associazioni Kousmine ufficiali hanno approvato anche l'idrocolonerapia.

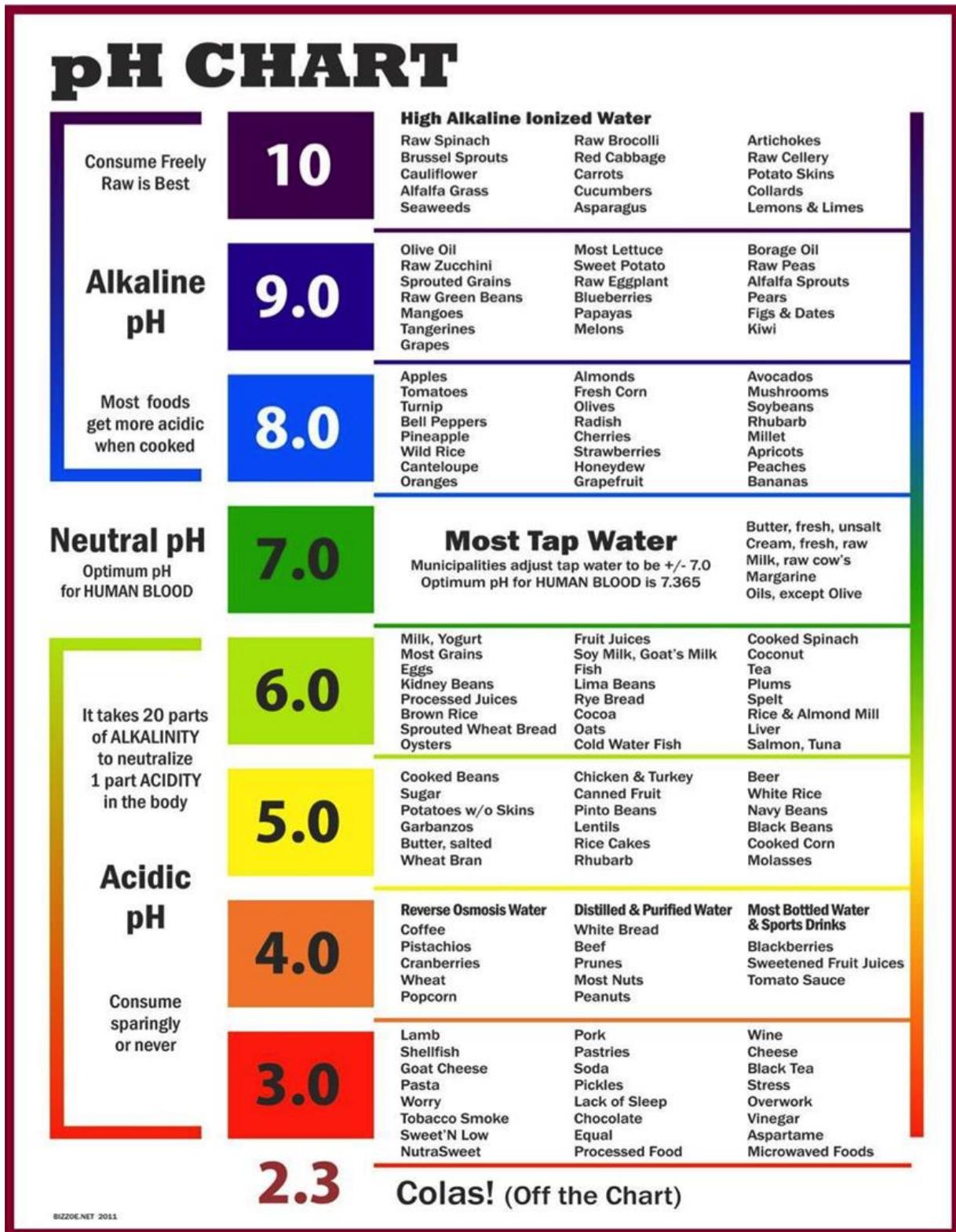
IV pilastro - combattere l'anormale acidificazione dell'organismo

Stati di acidosi alterano i processi vitali del nostro organismo. Nonostante la gravità dei disturbi che può provocare il livello di acidità del nostro organismo esso viene normalmente sottovalutato mentre andrebbe tenuto sotto controllo. Il metodo raccomandato è il controllo dell'acidità delle urine, che può essere realizzato facilmente autonomamente tramite un misuratore di pH (cartina di tornasole disponibile in farmacia in forma di strip o economici rotolini). Si stacca un pezzetto di strisciolina dal rotolo e se ne bagna la punta mentre si urina. La parte bagnata cambia colore: che va confrontato con la scala cromatica riportata sulla confezione per ottenere il valore del pH urinario.



La misurazione va eseguita 3 volte al giorno ossia dopo colazione (II urina del mattino), prima di pranzo e prima di cena, per un periodo di 10-15gg. Il valore medio di tali misurazioni rileva la presenza e il valore di un eventuale stato di acidosi. Per la salute dell'organismo è essenziale che il pH delle urine non scenda sotto il valore di 7 (valore ideale 7,2-7,3). L'acidosi va necessariamente corretta utilizzando cibi non acidi e, qualora ciò non bastasse, assumendo giornalmente una certa quantità di citrati alcalini in polvere.





Patologie e metodo Kousmine

“E se le nostre malattie fossero da attribuire innanzi tutto ai nostri errori alimentari? Se lo stato di salute di ognuno di noi dipendesse esclusivamente dalla capacità personale di prendersi cura di sé stessi? E se il miglioramento del proprio stato di salute implicasse

necessariamente un riequilibrio delle funzioni di assimilazione, di eliminazione e di difesa?”

Catherine Kousmine

A solo titolo indicativo vengono di seguito descritte le applicazioni del metodo Kousmine in caso di alcune malattie; in presenza di patologie Kousmine richiedeva che il suo metodo fosse applicato in maniera rigorosa per almeno due anni (concedendo massimo tre “sgarri” l'anno, seguiti dopo 24 ore da enteroclisma).

Obesità

Ecco i punti necessari e sufficienti per mettere in pratica un sano regime alimentare:

1. Non saltare mai i pasti, mangiare almeno tre volte al giorno, molto utile risulta il semi-digiuno di due giorni alla settimana (digiuno parziale intermittente);
2. Fare una “colazione da re”, la crema Budwig è l'ideale;
3. Scegliere carboidrati a basso indice glicemico, ridurre molto quelli ad alto indice glicemico, se piace il caffè o il tè zuccherato, cercare di perderne l'abitudine, in caso contrario evitare di dolcificarlo (non utilizzare lo zucchero, né i dolcificanti di altro tipo, compresa la stevia). In caso di patologie autoimmuni, il caffè va sempre evitato;
4. Preferire i cereali integrali in chicco ed evitare le carni;
5. Assumere una capsula da 1.000 mg di omega-3 nei giorni in cui non si consuma pesce;
6. Usare prodotti animali massimo una volta al giorno;
7. Consumare almeno una volta al giorno dei legumi, variandoli molto (fagioli, ceci, lenticchie, piselli, fave, cicerchie ecc.);
8. Eliminare latte e derivati (formaggi e latticini), in particolare da latte vaccino, con l'eccezione di alcuni derivati fermentati come a es. lo yogurt naturale e i già citati formaggi quark e cottage;
9. Non eliminare i grassi, diminuire fortemente quelli saturi e usare olio extravergine d'oliva, possibilmente a freddo e direttamente sul piatto, evitare i fritti;
10. Consumare almeno 2 grandi frutti al giorno e 400 gr di verdure crude e cotte;
11. Iniziare ogni pasto con verdure crude in insalata, variandole molto (una grande ciotola, non un piatto);
12. Limitare la televisione e le attività sedentarie, se possibile effettuare una lieve passeggiata dopo i pasti, eseguire da 30 a 40 minuti di esercizio fisico almeno sei giorni alla settimana (anche solo una passeggiata intervallata da brevi corse di qualche minuto);

Ipercolesterolemia:

Di seguito le indicazioni e i consigli relativi a un eccesso di colesterolo presente nel sangue.

- Consumare **aglio** in ogni pasto
- Consumare cipolle
- Aggiungere zenzero fresco nell'insalata o nelle minestre (sapore piccante); tritarvi anche 3 cucchiaini di semi di lino (se vengono messi la mattina nella Budwig, sono sufficienti quelli messi nella crema)

Alimenti da scegliere per abbassare il colesterolo

| Ridurre il consumo di: | Sostituire con: |
|--|--|
| Carne, Hamburger, hot dog | Alternative a base di soia |
| Uova | Tofu |
| Latticini di latte intero | Latte di soia, di riso, di avena, di mandorle |
| Burro, lardo ed altri grassi saturi | Oli vegetali |
| Gelati, dolci, torte | Frutta |
| Cereali raffinati, pane bianco | Cereali integrali, pane integrale |
| Alimenti fritti, spuntino grassi | Verdure e insalate fresche |
| Sale ad alto livello di sodio, alimenti molto salati | Sale ad alto livello di potassio, cibi poco salati |
| Caffè e bibite gassate | Tisane di erbe, frutta fresca e succhi vegetali |

- Praticare esercizio aerobico regolare
- Non fumare
- Eliminare il caffè, anche decaffeinato, per eliminare dalla dieta gli idrocarburi del caffè, che sono alterati dal calore

Klamath

Integratori, nutraceutica e nutriterapia primordiale

Integratori di sintesi e molecole isolate

Si tende a cercare una soluzione alla carenza di principi nutritivi essenziali negli alimenti ricorrendo spesso a integratori alimentari di sintesi (multiminerali, multivitaminici) e prodotti anche dalle solite multinazionali chimico-alimentari-farmaceutiche, i quali sembrano però avere un impatto molto discutibile sulla salute. Tali integratori infatti non essendo riconosciuti dal nostro corpo come alimento vengono scarsamente assimilati in quanto perlopiù identificati come tossici e non modulabili e, nella peggiore delle ipotesi, generano effetti negativi. Ad esempio si è scoperto che gli integratori di betacarotene sintetico o isolato sono, al contrario di quelli presenti naturalmente negli alimenti, ossidanti. Stesso effetto ossidante è stato dimostrato per la vitamina E isolata e/o sintetica ed è facile supporlo un anche nel momento in cui si introducono molecole sintetiche o isolate di acidi grassi insaturi in un organismo già in condizioni di stress ossidativo data la facilità con la quale essi reagiscono con i radicali liberi. In un importante studio dell'Università di Oxford, l'integrazione per cinque anni su oltre 20.000 partecipanti di elevati quantitativi giornalieri di vitamine di sintesi (600 mg di vit. E; 250 mg di vit. C; 20 mg di β -carotene) non ha prodotto alcun beneficio nella prevenzione delle patologie cardiovascolari. La vitamina C naturale è acido ascorbico chelato da numerosi flavonoidi che ne integrano l'azione e lo rendono maggiormente assimilabile (il complesso vitaminico C degli agrumi è formato da ca 70 componenti di cui l'acido ascorbico è uno di questi). La vitamina C degli integratori consiste esclusivamente in acido ascorbico, la cui principale funzione è appunto quella di acidificare. La vitamina D viene industrialmente ricavata per sintesi dal deidrocolesterolo della lanolina (cera prodotta dalle ghiandole sebacee della pecora e che si accumula sul manto con funzione protettiva). I minerali usati negli integratori vengono estratti normalmente da rocce e altri materiali inorganici e pertanto risultano al nostro organismo come agenti estranei (e quindi a bassa biodisponibilità e biocompatibilità) non essendo presenti all'interno di una matrice organica e in contemporanea ad altri componenti in determinate proporzioni, come avviene per gli alimenti. Il minerale maggiormente prescritto quale principale integratore per l'osteoporosi, il calcio carbonato (estratto dalle rocce), presenta un tasso di assimilazione (ossia di trasformazione organica nel nostro corpo) di ca. il 4% e occorrerebbe comprendere cosa succede alla restante parte assorbita: oltre a impegnare gli

organi emuntori per la sua eliminazione, secondo alcuni ricercatori esso si depositerebbe anche in articolazioni e tessuti molli di organi quali muscoli, polmoni, fegato ecc. Al contrario i componenti naturali alimentari collaborano col nostro organismo che li riconosce come affini e li utilizza modulandoli in base alle proprie necessità.

Nei fitocomplessi sono spesso presenti sostanze modulatorie e/o favorevoli al corretto sviluppo e differenziazione del microbiota (prebiotici) quali: polisaccaridi non assimilabili (es. pentosani), polifenoli con azione di substrati o chelanti metallici, acidi organici, olii essenziali, varie sostanze antiossidanti, colagoghe e coleretiche. D'altro canto, studi dimostrano l'inefficacia dell'approccio fitoterapeutico in caso di disbiosi (disbatteriosi ossia squilibrio/alterazione microbica) del microbiota intestinale in quanto non più in grado di attivare i principi attivi delle piante. Per tutti questi motivi le autorità sanitarie insistono nell'affermare la necessità di assumere minerali e vitamine tramite un'alimentazione variata e bilanciata. Tuttavia, come descritto, tale obiettivo appare arduo da raggiungere con l'alimentazione ordinaria in quanto, seppur varia e bilanciata (condizione già di per sé oggi rara), non garantisce comunque un sufficiente e/o corretto apporto di vitamine, minerali, aminoacidi essenziali, acidi grassi insaturi ecc. Così facendo, in conclusione, veniamo distolti da ciò che i grandi medici del passato hanno sempre sostenuto e insegnato ossia che tutto si gioca sul corretto mantenimento del terreno; nella Medicina del Terreno il contributo della nutrizione e della nutraceutica risulta assolutamente essenziale e centrale.

Nutraceutica e nutraceutici

Nutraceutica o nutraceutica è un neologismo sincretico tra "nutrizione" e "farmaceutica", coniato nel 1989 dal medico americano Stephen L. DeFelice per indicare la scienza che indaga i componenti o (principi attivi) degli **alimenti** che sinergicamente comportano **effetti biologici positivi** (antinfiammatori, antiossidanti, immunitari, modulanti, adattogeni, epigenetici, depurativi, rigenerativi, riequilibranti e regolativi ecc.) in ambito preventivo, terapeutico e performativo. *Invece di mangiare e curarsi, si tratta di curarsi mangiando* (nutritherapia). Data la sua importanza, e complessità e interdisciplinarietà, la nutraceutica e i relativi prodotti nutraceutici o nutraceutici (pharma foods) devono basarsi su precisi criteri scientifici. Quest'area di ricerca è strettamente legata alla nutrigenetica e alla nutrigenomica.

Il *nutraceutico* o nutraceutico (pharma food) è quindi una sostanza alimentare, perlopiù di origine vegetale, che aiuta a mantenere, ripristinare e migliorare la salute. Il termine nutraceutico viene talvolta usato in modo intercambiabile con i termini "cibo funzionale" e

“integratore alimentare” sebbene esistano distinzioni fra essi. Gli alimenti funzionali sono alimenti normalmente consumati nella dieta con benefici scientificamente comprovati per la salute. Gli integratori alimentari sono preparati ingeribili appositamente aggiunti alla dieta senza essere necessariamente derivati dagli alimenti, spesso infatti provengono da sintesi chimica (in tal caso deve essere specificato in etichetta). I nutraceutici sono prodotti con funzioni biologiche che derivano solo dagli alimenti e che in genere vengono consumati, come per gli integratori, in una forma che ricorda un medicinale (capsule, compresse, polvere ecc.). Queste distinzioni tuttavia sono complicate dal fatto che molte sostanze rientrano in tutte e tre le categorie (es. beta-carotene). Di fatto una vasta gamma di prodotti viene commercializzata come nutraceutici, questi includono vitamine e minerali essenziali, acidi grassi polinsaturi e monoinsaturi e una varietà di prodotti a base di erbe (es. fitoestrogeni), cibi con aggiunta di nutrienti o “funzionalizzati” (es. latte con aggiunta di vitamina D, yogurt probiotico e prebiotico), prodotti progettati per determinati gruppi (es. atleti, donne in gravidanza e in allattamento ecc.) e, secondo qualcuno, anche alcuni alimenti geneticamente modificati.

Una critica fondamentale ai nutraceutici è legata alla pretesa, in taluni casi, di loro utilizzo come sostitutivo di dieta e stile di vita sani. In realtà l'aggiunta di nutraceutici alla dieta risulta tutt'altro che una pratica banale: i nutraceutici sono fondamentali per il concetto scientifico di dieta personalizzata, in cui fattori come l'età, la composizione corporea, lo stato nutrizionale e l'attività fisica vengono considerati insieme alla costituzione genetica, quando si valutano le esigenze nutrizionali di un individuo. Lo sviluppo e l'uso dei nutraceutici rientrano pertanto in un più ampio dibattito sull'adattamento dell'apporto alimentare del genere umano al cambiamento delle condizioni ambientali, delle modalità di raccolta, distribuzione e manipolazione degli alimenti (in particolare da parte dell'industria alimentare), degli stili di vita (e di cottura degli alimenti) e del crescente scambio globalizzato di prodotti e idee. I nutraceutici rappresentano oggi una realtà medico-scientifica di grande rilevanza e in costante espansione, sia riguardo il numero e l'accuratezza dei relativi studi scientifici sia per la diffusione e consumo di prodotti specifici.

I nutraceutici abbinati a una sana alimentazione rappresentano quindi una potenziale soddisfacente soluzione alla doppia problematica alimenti “snaturati” - integratori sintetici “disfunzionali”.

Il tutto sempre ricordando che in natura non esiste la stasi ma un continuo divenire: il nostro organismo è un continuum corpuscolare-macroscopico-energetico che si manifesta per circoli, o ancor meglio per vortici, virtuosi (la salute genera salute) o viziosi (la malattia genera malattia).

Nutriterapia primordiale

Un modo efficace di superare le attuali problematiche nutritive e salutari può essere rappresentato dall' introduzione nella dieta di nutrienti primordiali dotati di una carica nutritiva ed energetica tale da poter ricostituire in maniera adeguata il terreno costituzionale organico: A differenza dei farmaci chemiotossici da, che si limitano a sopprimere i sintomi aggravando la condizione di fondo costituzionale, e dei prodotti fitoterapici ordinari, che hanno il grande vantaggio dell'assenza di effetti collaterali, ma che spesso forniscono effetti solo palliativi o curativi ma in tempi molto lunghi e con risultati parziali, la nutriterapia primordiale ha una profondità e rapidità di azione terapeutica che può essere sorprendenti. Di certo non si tratta dell'unica strada verso una vera e profonda guarigione ma sicuramente appare completa e radicale e idealmente utilizzabile in forte sinergia con altre terapie del terreno come la stessa fitoterapia, l'omeopatia e la omeotossicologia.

La nutriterapia primordiale fornisce tutti i nutrienti e tutti i fattori fisiologici endogeni (prebiotici, (probiotici, enzimi) per rigenerare il terreno costituzionale; e al contempo introduce molecole nutraceutiche che svolgono un'azione natural-farmacologica capace di normalizzare processi metabolici, immunitari e neurologici alterati, in maniera fisiologico ossia in modo che sia il corpo stesso a modularne l'attività zione piuttosto che subirla come di norma avviene con sostanze di sintesi e/o isolate.

Punti cardine della nutriterapia primordiali sono quindi:

- A. Dieta sana ed equilibrata;
- B. Supercibi verdi selvatici, in particolare le microalghe verdi-azzurre selvatiche, che in quanto batteri fotosintetici sono la prima e più primordiale forma di vita del pianeta, nonché ancora oggi la base di tutta la catena alimentare;
- C. Probiotici ed enzimi digestivi, tipici del tratto gastrointestinale umano, organismi attivi sin dai primordi della vita e, in quanto adattatisi nel corso dell'evoluzione all'organismo umano, capaci di restaurare quella corretta funzionalità gastrointestinale che è alla base di ogni vera salute.

Alga Klamath

Descrizione

Aphanizomenon flos aquae (AFA), il “fiore invisibile dell'acqua”, è il nome dei cianobatteri, detti anche “alghe verdi-azzurre”, di cui ne esistono circa 60 diversi tipi in tutto il mondo. Le

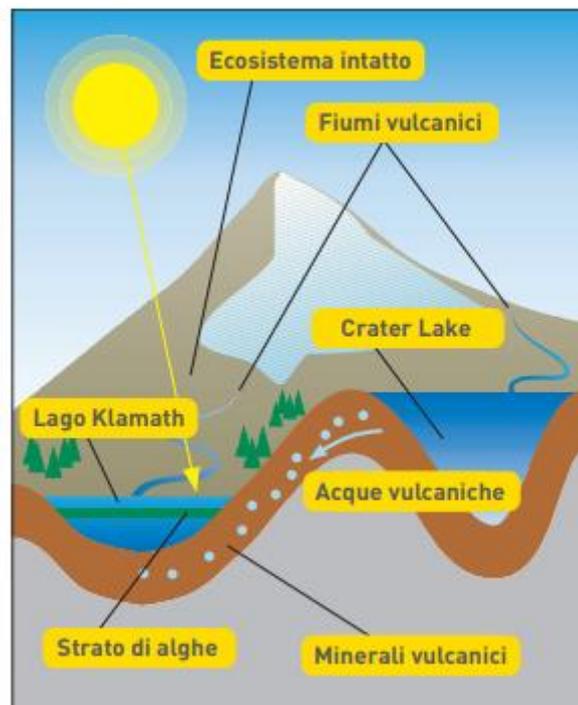
microalghe verdi-azzurre cianobatteriche costituiscono la prima forma di vita del pianeta e la base di tutta la catena alimentare. Tra le altre caratteristiche uniche, i cianobatteri, in quanto procarioti, non possiedono una parete cellulosa risultando facilmente digeribili (al contrario ad esempio della Clorella che è una microalga unicellulare eucariotica, con una membrana resistente che deve essere meccanicamente distrutta per renderla digeribile per gli umani). I cianobatteri precedono la distinzione tra vegetali e animali e così, oltre a essere fotosintetici di colore blu-verdi e vivono nell'acqua, sono costituiti fino al 70% di proteine nobili (essendo formate da tutti i 9 amminoacidi essenziali). Tutte le popolazioni del passato hanno fatto uso delle alghe verdi-azzurre come fonte di nutrizione superiore. Gli Aztechi riservavano la spirulina selvatica ai nobili e ai guerrieri considerandola un cibo divino. Oggi l'unico ceppo ampiamente consumato come integratore alimentare che cresce selvatico in un ambiente vulcanico incontaminato è la microalga unicellulare *Klamath AFA* (nome scientifico *Aphanizomenon flos aquae* Ralphs ex Born. & Flah. Var. *flos aquae*) che vive e prolifera nell'Upper Klamath Lake, Oregon, USA.



Il lago Klamath, grande circa 52 x 12 km, è incastonato in un paradiso ambientale situato nel Parco delle Cascade Mountains, montagne vulcaniche ancora attive che da tempo immemorabile riversano materiali vulcanici nel lago, il cui fondo è così arricchito da un enorme strato di minerali biodisponibili di ca. 10 m di altezza. Al contempo il lago risulta superficiale (profondità media ca. 3 m) e questo favorisce la fotosintesi. Questo lago inoltre si trova a 1300 metri di altitudine ma confina con un'area desertica con la conseguenza di avere 300 giorni di sole all'anno, con grandi opportunità per la fotosintesi, e inverni molto freddi che costringono le alghe AFA a produrre acidi grassi essenziali, tra cui gli importanti Omega 3. La straordinaria vitalità del lago Klamath dipende anche dalla sua simbiosi ambientale con il piccolo lago Crater

Lake, posto sopra di esso e formatosi dentro la caldera creata dall'esplosione avvenuta circa 7.700 anni fa, del vulcano Mount Mazama; le ceneri dovute a tale esplosione hanno creato un grande deposito di massa minerale sul fondo del lago Klamath mentre le speciali acque del lago formatosi continuano a percolare in esso: il Crater Lake ha una profondità di ca. 700 m, le sue acque presentano un'alta alcalinità (ph 10) e assenza di minerali; tale fenomeno si riscontro solo anche nella valle Hunza (Himalaya) e pare esser dovuto a un effetto piezoelettrico causato dalla grande pressione (dovuta nel primo caso alla colonna d'acqua e nel secondo all'Himalaya).

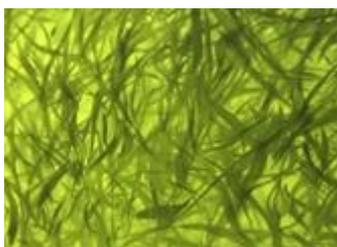
Il lago Klamath è uno dei laghi più incontaminati al mondo. Esso rappresenta uno dei siti più importanti per gli uccelli sia stanziali sia migratori degli Stati Uniti occidentali (è il più importante sito per gli uccelli che migrano dal Canada al Sud America); in estate si possono trovare decine di migliaia di uccelli come unici abitanti del lago che si nutrono dell'abbondante pesce presente. Oltre ai famosi Dancing Grebes e ai pellicani, Il lago Klamath ospita la più elevata concentrazione di aquile calve, simbolo degli Stati Uniti, del continente nordamericano (assieme all'Alaska). Queste aquile sono super predatori al vertice della catena alimentare e per questo costituiscono marker basilari ambientali che possono sopravvivere solo in ambienti incontaminati.



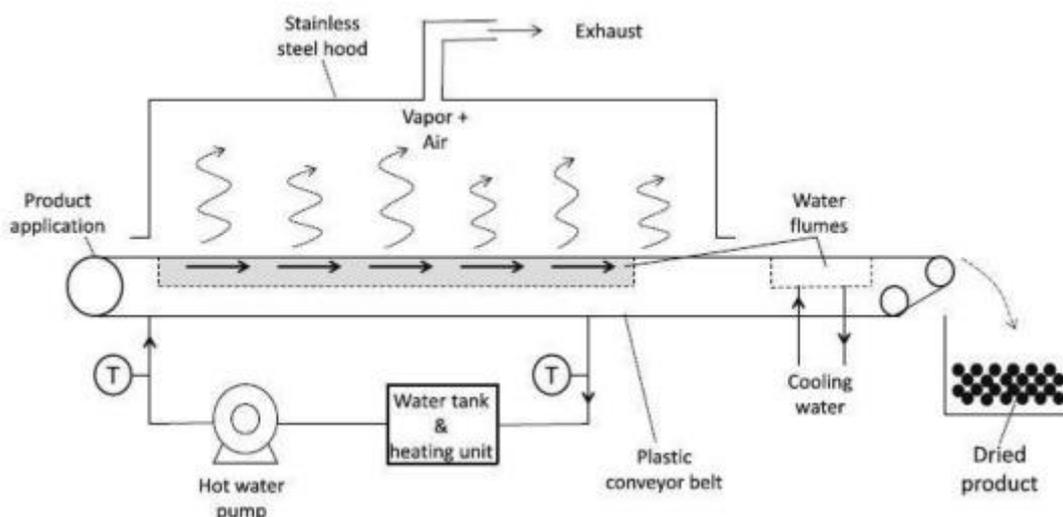
È grazie a questo straordinario ambiente che la microalga Klamath sviluppa un profilo nutrizionale e una carica energetica assolutamente unici. L'AFA Klamath, che a differenza della Spirulina non può essere coltivata in laghi artificiali, viene raccolta selvatica ed è probabilmente il cibo più ricco sulla terra, superando in termini assoluti praticamente qualsiasi altro cibo o supercibo relativamente ad abbondanza nutrizionale. 100 gr di AFA Klamath forniscono ca. 278 calorie, 42,75 gr di proteine, 18,75 gr di carboidrati e 3,80 gr di grassi. Essa inoltre contiene, in forma organica, e quindi altamente assimilabile, oltre 100 tra nutrienti (14 vitamine, 73 minerali e oligoelementi, 20 aminoacidi, acidi grassi Omega 3) e molecole nutriceutiche (fenilettilamina, AFA-ficocianine, polifenoli, caroteni, clorofilla ecc.).

| NOME ANALISI | VALORI | UNITÀ | NOME ANALISI | VALORI | UNITÀ |
|---|---------|-------|-------------------------------------|--------|-------|
| <i>Contenuto su 1.5 gr di micro-alghe Klamath</i> | | | Vitamine | | |
| Aminoacidi essenziali | | | Vit. A (incl.-carotene) | 706 | IU/g |
| Isoleucina | 44 | mg | Tiamina (B ₁) | 5 | mcg/g |
| Triptofano | 11 | mg | Riboflavina (B ₂) | 60 | mcg/g |
| Leucina | 78 | mg | Niacina (B ₃) | 0.15 | mg/g |
| Treonina | 49 | mg | Acido pantotenico (B ₅) | 7 | mcg/g |
| Lisina | 52 | mg | Piridossina (B ₆) | 11 | mcg/g |
| Fenilalanina | 38 | mg | Acido folico | 1 | mcg/g |
| Metionina | 11 | mg | Cobalamina (B ₁₂) | 8 | mcg/g |
| Valina | 48 | mg | Colina | 2.3 | mg/g |
| Arginina | 57 | mg | Vitamina C | 1 | mg/g |
| Istidina | 14 | mg | Vitamina D | 1 | IU/g |
| Aminoacidi non essenziali | | | Vitamina E | 0.15 | mg/g |
| Alanina | 70 | mg | Biotina (vit.H) | 0.3 | mcg/g |
| Glicina | 44 | mg | Vitamina K | 70 | mcg/g |
| Acido aspartico | 11 | mg | Minerali | | |
| Prolina | 43 | mg | Alluminio | tracce | |
| Cistina | 3 | mg | Boro | 10 | mcg/g |
| Serina | 44 | mg | Bromo | tracce | |
| Acido glutammico | 6 | mg | Calcio | 14 | mg/g |
| Tirosina | 26 | mg | Cloro | 400 | mcg/g |
| Acidi grassi essenziali | | | Cobalto | 2 | mcg/g |
| Acidi grassi saturi | 18.4 | mg/g | Cromo | 1 | mcg/g |
| di cui Palmitico | 13.6 | mg/g | Fluoro | 39 | mcg/g |
| di cui Miristico | 2.5 | mg/g | Ferro | 350 | mcg/g |
| | | | Fosforo | 6.5 | mg/g |
| Acidi grassi monoinsaturi | 5.8 | mg/g | Gallio | tracce | |
| di cui Oleico | 3.3 | mg/g | Germanio | 0.3 | mcg/g |
| | | | Iodio | 1 | mcg/g |
| Acidi grassi polinsaturi | 17.8 | mg/g | Magnesio | 2.2 | mg/g |
| di cui Omega 6 linoleico | 3.8 | mg/g | Manganese | 30 | mcg/g |
| di cui Omega 3 alfa-linolenico | 12.9 | mg/g | Molibdeno | 3.5 | mcg/g |
| EPA | 0.5 | mg/g | Nichel | 4 | mcg/g |
| DHA | 0.2 | mg/g | Potassio | 30 | mg/g |
| | | | Rame | 5.5 | mcg/g |
| Betacarotene e altri caroteni | | | Selenio | 1 | mcg/g |
| (alfa, gamma, astaxantina, ecc.) | 703 | IU/g | Silicio | 220 | mcg/g |
| Clorofilla | 10-15 | mg/g | Sodio | 2.2 | mg/g |
| Ficocianine | 100-150 | mg/g | Stagno | 0.5 | mcg/g |
| | | | Stronzio | tracce | |
| | | | Titanio | 20 | mcg/g |
| | | | Vanadio | 3 | mcg/g |
| | | | Zinco | 40 | mcg/g |
| | | | Zolfo | 1 | mg/g |

Va sottolineato che la ricerca nutraceutica ha inoltre dimostrato la centralità di un principio di sinergia nutrizionale: più ampio è lo spettro dei nutrienti assunti, maggiore risulta la relativa assimilazione ed efficacia, al contempo minori sono le quantità necessarie di ciascun singolo nutriente. L'alga Klamath rappresenta probabilmente il miglior esempio di tale principio.



AFA Klamath viene raccolta tramite speciali nastri trasportatori, lavorata (essiccamento tramite Refractance Windows system) con la massima cura e sottoposta a numerosi controlli di qualità; conserva in tal modo intatti i suoi principi nutritivi e molecole nutraceutiche.



Dall'alga originale si possono ottenere determinati estratti sechi in grado di aumentare la concentrazione di specifici principi attivi.

Principi nutritivi e attivi

Vitamine

Le alghe Klamath contengono tutte le 14 vitamine, con alte concentrazioni di vitamina A (sotto forma di pro-vitamina A caroteni), vitamine del gruppo B, tra cui un'elevata quantità di vitamina B12 e folati (la forma naturale dell'acido folico) estremamente importanti per prevenire l'accumulo dell'amminoacido tossico omocisteina, vitamina K, importante per la salute delle ossa e dei denti e per una corretta coagulazione del sangue, piccole quantità di vitamina C ed E (Baroni L. et al, 2009).

Di seguito la tabella riferentesi ai contenuti vitaminici di 3 g del prodotto RW®max Nutrigea®.

| VITAMINE Contenuto x 3 grammi di Klamath RW* max | | |
|--|----------|--------------|
| Vitamine | Quantità | LARN / RDA* |
| Vitamina A (da carotenoidi) | 0,9 mg | 100 %* |
| Tiamina (B1) | 750 mcg | 50 %* |
| Riboflavina (B2) | 115 mcg | 7 % |
| Niacina (B3) | 12 mg | 66 %* |
| Acido Pantotenico (B5) | 4,65 mg | 75 %* |
| Piridossina (B6) | 85 mcg | 4,5% |
| Acido Folico (B9) | 120 mcg | 60 %* |
| Cobalamina (B12) | 3 mg | 100 %* |
| Vitamina C | 6 mg | 10 % |
| Vitamina E | 840 mcg | 8,4 % |
| Vitamina K | 150 mcg | OLTRE 100 %* |

RDA = Recommended Dietary Allowances (Assunzioni dietetiche consigliate), LARN = Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana; un nutriente diventa LARN-rilevante quando la dose assunta giornalmente con un alimento o un integratore supera almeno il 30% del fabbisogno giornaliero ufficiale. I VNR (Valori Nutritivi di Riferimento) hanno sostituito dal 13/12/2014 le RDA con l'entrata in vigore del Regolamento Europeo 1169/2011

Minerali

Le Klamath contengono oltre 70 minerali e oligoelementi indispensabili alla nostra salute. Tra i minerali LARN-rilevanti, la Klamath oltre a essere la massima fonte in assoluto di calcio presenta quantità significative di ferro, fluoro naturale e vanadio, fondamentali per il metabolismo dell'insulina e per contrastare la sindrome metabolica. Il vanadio si è rivelato cruciale per il metabolismo dell'insulina, il cromo possiede proprietà insulino-mimetiche simili al vanadio, il molibdeno aiuta l'assimilazione del ferro, coopera con vanadio e cromo nel metabolismo glucidico e lipidico ed è importante per la salute del fegato, lo iodio 36 è in quantità utile e al contempo sufficientemente ridotta da evitare problemi a chi soffre di ipertiroidismo. Va specificato che il fluoro considerato neurotossico da OMS è il sodiosilicofluoride prodotto di scarto dell'industria nucleare mentre il fluoruro di Ca (contenuto nella Klamath e negli alimenti) è indispensabile ad es. per la salute di ossa e denti.

Le Klamath contengono lo spettro completo dei minerali traccia, sempre più rari ma essenziali alla salute. Tali minerali infatti anche se non raggiungono la LARN-rilevanza risultano comunque presenti in quantità utili a integrare la dieta. Si tenga conto sia del principio di sinergia vigente in natura sia, nel caso della Klamath, che trattandosi di minerali organici essi vengono assorbiti e metabolizzati molto meglio rispetto a quelli di sintesi, sui quali spesso vengono stabiliti i fabbisogni giornalieri. Gli oligoelementi e i minerali traccia, per i quali non

esiste ancora un LARN, svolgono comunque, anche in minuscole quantità, funzioni assolutamente essenziali alla vita e alla salute. Ad esempio l'arsenico, noto nella sua forma inorganica come potente veleno, in forma organica è un minerale talmente importante che sue significative carenze sono legate a problemi cardiovascolari, disturbi del sistema nervoso centrale, cancro; ciò è anche dovuto al suo ruolo nei fisiologici processi di metilazione.

| Minerale | Contenuto x 3 g RW* Max | % LARN |
|-----------|-------------------------|----------|
| Calcio | 45 mg | 5% |
| Fosforo | 48 mg | 6% |
| Ferro* | 3-4 mg | 65 - 85% |
| Magnesio* | 98 mg | 32% |
| Zinco | 120 mcg | 0,8% |
| Iodio* | 54 mcg | 36% |
| Rame | 24 mcg | 2% |
| Fluoro* | 2,5 mg | 100% |
| Selenio | 3 mcg | 5% |
| Manganese | 90 mcg | 9% |
| Cromo | 3 mcg | 6% |
| Molibdeno | 10,5 mcg | 21% |
| Vanadio* | 9 mcg | 90% |
| Boro | 33 mcg | 3,3% |

| Minerale | RW* Max |
|------------------|-------------------|
| Arsenico | 8,5 mcg/g |
| Boro | 11mcg/g |
| Bromo | 50 mcg/g |
| Calcio | 14 mcg/g |
| Cloro | 400 mcg/g |
| Cobalto | 2 mcg/g |
| Cromo | 1 mcg/g |
| Fluoro* | 850 mcg/g |
| Ferro* | 4000 mcg/g |
| Fosforo | 16,2 mcg/g |
| Germanio | tracce |
| Iodio* | 18 mcg/g |
| Magnesio* | 32 mcg/g |
| Manganese | 30 mcg/g |
| Molibdeno | 3,5 mcg/g |
| Nichel | 7 mcg/g |
| Potassio | 30 mcg/g |
| Rame | 7,5 mcg/g |
| Selenio | 1mcg/g |
| Silicio | 220 mcg/g |
| Sodio | 19,2 mcg/g |
| Stagno | 0,5 mcg/g |
| Stronzio | 6 mcg/g |
| Titanio | 20 mcg/g |
| Vanadio* | 3 mcg/g |
| Zinco | 40 mcg/g |
| Zolfo | 1 mcg/g |

Proteine e Aminoacidi

Le Klamath contengono dal 60% al 70% sul peso secco (0.6-0.7 g) di proteine per grammo di prodotto. Anche qui la Klamath risulta un cibo unico: possiede tutti e 20 gli aminoacidi e la proporzione degli aminoacidi essenziali contenuta risulta ottimale e quindi tale da rendere queste proteine notevolmente più assorbibili delle proteine animali e da favorire una migliore assimilazione delle proteine in generale assunte con la dieta (anche meno nobili come quelle dei cereali), sostenendo, ad esempio, il processo di formazione e tonificazione muscolare (Kushak R et al, 2001).

Acidi grassi essenziali

La Klamath rappresenta una buona fonte in Omega 3. Spirulina, clorella, erbe di cereali ecc. contengono Omega 6 ma il loro contenuto di Omega 3 è quasi nullo. Si tratta di un dato importante perché gli Omega 3 sono i grassi maggiormente e sempre più carenti nella dieta moderna (e quindi di cui abbiamo più bisogno data la loro importanza per la nostra salute). La Klamath RW@max fornisce fino a 15 mg di alfa linolenico (capostipite degli Omega 3) per grammo (1,5% in peso) e grazie al suo contenuto di acidi grassi polinsaturi e alla sinergia con numerosi altri fattori, quali le AFA-ficocianine, ha dimostrato di poter contribuire al normale funzionamento del metabolismo dei grassi (Kushak R et al, 1999). Va comunque tenuto conto che il fabbisogno quotidiano di acido α -linolenico è stimato in 500-1000 mg.

Caroteni

L'alga Klamath è ricca di numerosi pigmenti antiossidanti e possiede un corredo composto da 15 carotenoidi con elevato contenuto di caroteni pro-vitamina A. Essa pertanto risulta una delle maggiori fonti di beta-carotene in forma altamente assimilabile. Grazie alla sua sinergia con gli altri 14 caroteni, gli acidi grassi e gli ulteriori fattori nutrizionali, il beta-carotene della Klamath presenta un ottimo tasso di assimilazione. Uno studio ha dimostrato, dopo un mese di assunzione dell'alga, un aumento medio del 60% di retinolo plasmatico (forma attiva della vitamina A che svolge essenziali funzioni di protezione del sistema cardiocircolatorio, del sistema nervoso, della vista e della pelle) nei partecipanti (Benedetti SSS, 2003). A differenza dell'integrazione sintetica, quella naturale di beta-carotene oltre a essere più efficace non presenta effetti controproducenti se assimilato a livelli fisiologicamente compatibili. I CARET Studies (Carotene and Retinol Efficacy Trial) hanno infatti evidenziato che il beta carotene sintetico o isolato può favorire i processi ossidativi attraverso i quali verrebbero indotti differenti eventi degenerativi anche gravi (Mayne ST, 1996; Pryor WA et al, 2000).

Come si vede nella tabella seguente, il prodotto Klamath RW®max contiene quantità significative di importanti xantofille come: luteina, in grado di produrre rilevanti effetti sulla vista grazie anche alla sinergia con una discreta quantità di zeaxantina e altre xantofille (licopene, astaxantina), cantaxantina, il più potente antiossidante tra i carotenoidi assieme all'astaxantina (1 mg rappresenta una dose attiva anche come abbronzante).

| Caroteni antiossidanti | |
|--|--------|
| Contenuto per 3 grammi di Klamath RW®max | |
| Cantaxantina | 1 mg |
| Luteina | 1,2 mg |
| Zeaxantina | 0,3 mg |
| Astaxantina | 0,1 mg |
| Licopene | 0,1 mg |
| | |

Polifenoli e pigmenti

L'AFA Klamath possiede un alto contenuto e varietà di polifenoli, distinti in gruppi differenti in base alla loro struttura molecolare, noti per la loro attività antiossidante tipo “radical scavenger” (ossia bloccano i radicali liberi sacrificandosi), antinfiammatoria e neuroprotettiva. Fra i polifenoli presenti nelle Klamath citiamo l'acido caffeico in quanto dotato di elevate proprietà antiossidanti e antinfiammatorie.

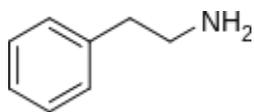
La Klamath è altresì ricca di pigmenti antiossidanti tra cui una notevolissima concentrazione di clorofilla naturale (quantificabile al 4% sul peso secco rispetto tasso medio dello 0,3% di “alimenti verdi” come le erbe di cereali) che, una volta ingerita, manifesta elevate proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antitumorali (Kamat JP et al, 2000).

Specifiche molecole bioattive

Oltre al descritto profilo nutrizionale, a conferire a queste microalghe evidenti proprietà nutriterapiche concorre l'abbondante presenza in esse di specifiche molecole: ficocianine/AFA-ficocianine (AFA-PC), feniletilamina (PEA), micosporine algali (MAAs), AFA-fitocromo (AFA-PHYs), specifici peptidi e polisaccaridi immunomodulanti, polifenoli ecc.

Feniletilamina (PEA)

La 2-feniletilamina (2-Phényléthylamine PEA) chimicamente rappresenta una ammina



aromatica, è idrosolubile e basica (alcaloide che a contatto con la pelle provoca ustioni), per esposizione all'aria reagisce con l'anidride carbonica atmosferica formando un carbonato solido. In natura è

contenuta in diversi alimenti, tra i quali spiccano cioccolato, vino e altri che subiscono fermentazione microbica come i formaggi. Nello stomaco tuttavia la feniletilamina viene degradata dall'enzima monoammino ossidasi MAO-B (già attivo nel fegato e nell'intestino), per cui non si ritiene che assunta per via alimentare possa avere effetti psicoattivi.

Dal punto di vista endogeno la 2-Feniletilamina (PEA) è un neurotrasmettitore e un neuromodulatore monoamminico, biosintetizzato tramite decarbossilazione enzimatica dell'amminoacido fenilalanina nei neuroni dopaminergici del sistema nigrostriatale (uno dei quattro principali percorsi della dopamina nel cervello). Normalmente esso viene immagazzinato e metabolizzato nel cervello e nei tessuti periferici. La PEA ha una serie di funzioni sinergiche e complementari e agisce come un neuromodulatore, in grado di produrre effetti di bilanciamento, sia stimolando sia moderando l'attività neurologica secondo i bisogni del corpo. La PEA viene prodotta dal nostro cervello negli stati di euforia e gioia (al punto da essere definita "la molecola dell'amore") e risulta in grado di contribuire a normalizzare l'umore, migliorare l'acutezza mentale e la memoria, stimolare sentimenti di gioia e affetto, sostenere la libido e inibire la fame nervosa. La PEA agisce in modi diversi e complementari ed è definita come neuromodulatore in quanto:

- a) può stimolare sia la produzione sia l'attività della dopamina, di cui inibisce la ricaptazione favorendone così una maggiore circolazione e utilizzazione con conseguenti effetti antidepressivi e stimolatori dell'attenzione e dell'energia mentale;
- b) è capace tuttavia di inibire la neurotrasmissione se necessario (Federici M et al 2005) e di stimolare e attivare la serotonina (Xie Z. and Miller GM, 2008; Yoneda F et al, 2001) avendo così azioni calmanti e antistress quando ve ne sia bisogno;
- c) gli effetti anti-stress e anti-ansia sono ulteriormente rafforzati dall'attività benefica della PEA sull'asse ipotalamico-pituitario-surrenalico (HPA) [Kosa E et al, 2000].

Le *monoamino ossidasi (MAO)* sono gli enzimi responsabili del metabolismo e della degradazione delle monoamine, tra cui i neurotrasmettitori monoaminergici serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA). Si conoscono due isoforme di MAO, ossia MAO-A e

MAO-B, che si differenziano per la specificità verso determinati substrati e per la diversa distribuzione tissutale. Le monoaminossidasi-B (MAO-B) sono altamente specifici riguardo la scomposizione di PEA e dopamina, limitandone l'effetto. Inoltre a partire dai 40 anni l'azione delle MAO-B aumenta (+250% dopo i 50 anni) mentre la disponibilità di alcune monoamine diminuisce (es. dopamina -13% ogni decade dopo i 40 anni); ciò rappresenta uno dei principali motori dell'invecchiamento. Inibitori delle MAO (IMAO) vengono utilizzati nelle terapie antidepressive basandosi sull'ipotesi monoaminergica (secondo la quale la depressione si basa sulla carenza di *neurotrasmettitori monoaminergici* circolanti).

AFA Klamath contiene i più potenti inibitori naturali selettivi di MAO-B, quindi indispensabili per consentire alla PEA di raggiungere il cervello e durare abbastanza a lungo per svolgere un'azione significativa; queste molecole sono:

- AFA-ficocianine, oltre ad essere potenti inibitori selettivi delle MAO-B mettono in atto una forte neuro-protezione;
- AFA-ficocromo, molecola unica delle alghe Klamath, è il più potente inibitore selettivo-MAO-B tra tutte le sostanze naturali e fisiologiche;
- MAA (micosporine-like aminoacids), molecole tipiche di tutte le alghe, svolgono un importante ruolo antiossidante e foto-protettivo, presentano un grado significativo di inibizione selettiva delle MAO-B.

| Inibitori MAO-B | IC ₅₀ | Ki | tipo inibizione |
|------------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| AFA-ficocromo | 0,02 µM | 0,010 µM | Mista |
| Deprenyl | 0,28 µM | 0,038 µM | Irreversibile |
| AFA-ficocianine | 1,44 µM | 0,140 µM | Mista |
| MAA | 1,3 µM | 0,585 µM | Competitiva |
| Alcaloidi non Harman | 6,47 µM | 1,12 µM | Mista |
| Emodin | 35,4 µM | 15,1 µM | Mista |
| Paeonol | 42,5 µM | 38,2 µM | Competitiva |
| Epicatchine | 58,9 µM | 21 µM | Mista |
| Piperina | 91,3 µM | 79,9 µM | Competitiva |

IC50 (Concentrazione Inibente) è la concentrazione di un inibitore enzimatico (farmaco, sostanza naturale, tossina, veleno, ecc.) necessaria a inibire il 50% dell'enzima bersaglio. Ki costante di inibizione (corrisponde alla costante di dissociazione Kd), più è bassa più l'azione dell'elemento considerato è potente

Dalla tabella soprastante risulta che le tre molecole dell'AFA Klamath (in giallo) sono molto prossime come efficacia al Deprenyl (selegilina), l'inibitore MAO-B farmacologico, e molto

più potenti di tutte le altre molecole considerate: le AFA-ficocianine e le MAA sono circa 50 volte più efficaci di epigallocatechina e quasi 100 volte più della piperina. L'AFA-ficocromo è addirittura più inibente dello stesso Deprenyl (e la distanza aumenta se si considera la sinergia di tutte e tre le molecole di AFA Klamath). A riguardo vige una differenza molto importante: la modalità di inibizione del Deprenyl è "irreversibile" ossia esso distrugge gli enzimi MAO-B e, poiché occorrono 15 giorni per ricostruire un enzima distrutto, questa assenza può generare effetti collaterali. Le molecole di AFA Klamath al contrario inibiscono gli enzimi MAO-B fisiologicamente e senza effetti collaterali: gli enzimi non vengono distrutti ma la loro azione viene sospesa solo per alcune ore, tempo sufficiente per consentire alla PEA di raggiungere il cervello e altri organi e quindi svolgere le sue numerose funzioni.

| IMAO | AFA Klamath 1g | Estratto Klamin® nutrigea® 1g |
|----------------------------------|----------------|-------------------------------|
| PEA (β -fenilettilammina) | 2-3 mg | 15-18 mg |
| AFA-ficocianine | 50 mg | 100 mg |
| MAA (porfira + shinorina) | 5 mg | 22 mg |
| AFA-fitocromo | 1 mg | 5 mg |

Le *amfetamine* (alfa-metilfenilettilammina) sono sostanze (farmaci es. Ritalin), ottenute per sintesi chimica dal precursore fenilettilamina, con proprietà anoressizzanti e psicostimolanti. Le anfetamine sono quindi tutte modificazioni sintetiche, di laboratorio della fenilettilamina (si potrebbero quindi definire molecole "cugine"). Le anfetamine eccitano il sistema nervoso in qualsiasi condizione e senza limite (fino anche a causare un serio danno neuronale): il corpo le subisce e non riesce a modularle, si tratta pertanto di fatto di effetti collaterali causati da molecole che agiscono contro i ritmi e i processi metabolici fisiologici dell'organismo. La fenilettilamina al contrario, come abbiamo visto, è una molecola naturale ed endogena ossia presente negli alimenti naturali e riconoscibile dal nostro organismo che la produce autonomamente quando, come detto, siamo innamorati o felici: il nostro corpo quindi la identifica come "self" e la modula in base alle sue necessità utilizzando nella proporzione più efficace le sue varie funzionalità; per tale motivo essa è definita un neuro-modulatore e se si presentano effetti apparentemente negativi dal suo corretto uso, si tratta di manifestazioni di "crisi di guarigione"/depurazione, processo voluto e messo in atto attivamente per qualche giorno, per poi essere superate in maniera definitiva dal nostro organismo che procede verso la vera salute, di norma secondo la Legge di Hering: la malattia procede dall'esterno verso l'interno e dal basso verso l'alto ovvero dai luoghi meno essenziali e vitali e quelli più essenziali e vitali, la salute segue il percorso inverso.

Pertanto la PEA, presente in quantità moderata nella Klamath, è un neuromodulatore generale in grado di attivare o inibire, in base alle condizioni, vari neurotrasmettitori quali dopamina e serotonina. Questo le consente di svolgere un'azione di rivitalizzazione e di equilibrio del sistema nervoso contrastando depressione, stress e ansia: promuove l'energia tramite l'attivazione di adrenalina e noradrenalina, favorisce il sonno e il riposo attivando di serotonina e l'asse ipotalamico-pituitario. Di seguito un dettaglio delle sue principali funzioni.

Azione dopaminergica, catecolaminergica e serotoninergica

La PEA agisce attivando la neurotrasmissione di serotonina, dopamina e altre catecolamine (adrenalina e noradrenalina) nel cervello svolgendo azioni importanti: antidepressive, anti-ansia, psico-energizzanti/equilibranti/focalizzanti tramite i seguenti meccanismi complementari e sinergici:

- a) inibizione della ricaptazione di dopamina e noradrenalina nei neuroni, estendendo così la loro vita e attività;
- b) stimolazione di rilascio e attività della serotonina;
- c) azione antistress grazie al suo importante coinvolgimento nella risposta allo stress dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA);
- d) stimolazione del rilascio di dopamina e catecolamine dalle riserve intra-neuronali del cervello (neuro-rigenerazione).

In particolare, attraverso l'attivazione della cascata della dopamina, la PEA effettua:

- aumento dei livelli di energia, attraverso la stimolazione della noradrenalina;
- aumento della produzione di endorfine col conseguente importante effetto lenitivo, antidolorifico e antistress;
- aumento della libido, grazie alla stimolazione dopaminergica del testosterone;
- soppressione della fame, in particolare nervosa, essendo la dopamina il neurotrasmettitore della soddisfazione (ne risulta un forte aiuto nella necessità di perdita di peso).

Neurorigenerazione, neuro-protezione e cellule staminali

Come descritto, diversamente da altri inibitori della ricaptazione della dopamina, la PEA è in grado anche di stimolare il rilascio di dopamina e altri neurotrasmettitori dal tessuto cerebrale (azione essenziale in situazioni neurodegenerative quali il Parkinson). La PEA funge inoltre da neuroprotettore essendo in grado, ad esempio, di ridurre sia la quantità sia la tossicità della sostanza o peptide beta-amiloide ($A\beta$), coinvolta in maniera significativa nello sviluppo dell'Alzheimer, nel diabete e in patologie associate.

La capacità della PEA di rigenerare tessuti cerebrali, neuroni e neurotrasmettitori viene anche correlata alla sua dimostrata attività di promozione del rilascio dell'eritropoietina cerebrale (EPO) e di aumento dei recettori cerebrali della EPO (EPOR). Essendo l'EPO cerebrale il principale precursore delle staminali neurali, ciò significa un'augmentata capacità rigenerativa del cervello, con un positivo rimodellamento dei tessuti e, di conseguenza, con implicazioni profonde per tutte le patologie neurodegenerative. Da notare infine che le cellule staminali neurali sono le uniche con la capacità di trasformarsi in un qualunque altro tipo di cellule una volta migrate nei diversi tessuti organici.

Immunomodulazione

La PEA presenta recettori in tutte le principali cellule immunitarie dimostrandosi quale potente immunomodulatore. I recettori specifici (TAAR) per le ammine traccia come la PEA sono presenti in tutte le cellule immunitarie, quando la PEA si attacca a essi vengono attivate e mobilitate le cellule più importanti del nostro sistema immunitario ossia i linfociti T e B, i macrofagi e soprattutto le cellule Natural Killer NK (anche le più conosciute sostanze immuno-attivanti, come l'Echinacea, promuovono il rafforzamento delle cellule NK ma non la loro mobilitazione). Questo effetto aumenta gradualmente col passare dei giorni di assunzione della AFA Klamath: entro un mese dall'assunzione di 1,5 g/die dell'alga circa il 40% delle cellule NK viene spinto dal sangue in organi e tessuti per 3-4 ore dopo l'assunzione (Jensen GS et al, 2000).

Va sottolineato che la Klamath è un immuno-modulante e non un immuno-stimolante: l'attivazione delle cellule immunitarie avviene in contemporanea alla riduzione della loro espressione infiammatoria (basata sull'utilizzo di radicali liberi) rendendole più efficaci e precise (livelli di neutrofili e macrofagi restano costanti) [Jensen GS et al, 2000]. Per tale ragione le AFA Klamath e i relativi estratti risultano efficaci e sicuri in caso di patologie auto-immuni. Il vantaggio dell'utilizzo di un estratto concentrato risiede nella possibilità di assumerne una dose giornaliera minore rispetto alla Klamath intera per ottenere lo stesso effetto generale di modulazione immunitaria: es. 2-300 mg 3 volte al giorno di estratto Klamamin® invece di 1,5 g per 3 volte al giorno di Klamath.

Azione digestiva

La PEA possiede suoi recettori specifici TAAR (Trace Amine Associated Receptor 1) nel cervello, nelle cellule immunitarie e nel resto del corpo. Una delle aree con maggior numero di recettori della feniletilammina è il piloro. Quando la PEA si lega a tali recettori aumenta la

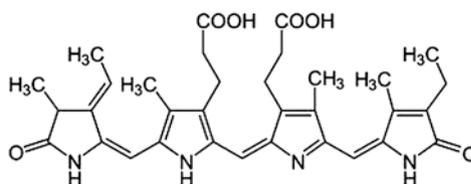
produzione di gastrina, l'ormone che regola le secrezioni gastriche (acido cloridrico - HCl) e svolge altre funzioni ossia:

- Stimola la secrezione del pepsinogeno, precursore dell'enzima digestivo pepsina;
 - Aumenta e favorisce le contrazioni dello stomaco;
 - Rilassa lo sfintere pilorico, aumentando lo svuotamento gastrico, e la valvola ileocecale;
 - Induce le secrezioni pancreatiche (con effetti antidiabetici) e lo svuotamento della cistifellea.
- Pertanto la PEA può svolgere un significativo ruolo nella normalizzazione dell'intero sistema digestivo e gastrointestinale.

Ficocianine (PC) / AFA-ficocianine (AFA-PC)

La Ficocianina (dal greco phyco = alga, e kyanos = ciano) rappresenta l'associazione di ficobiliproteine e ficocianobiline: proteine idrosolubili cromofore, ovvero pigmenti fotosintetici, della famiglia delle ficobiline. Le ficocianine sono presenti nei Cyanobacteria (alghe verdi-azzurre) e nelle Rhodophyta (alghe rosse). La C-ficocianina (CPC) è un pigmento proteico blu componente indispensabile dei ficobilisomi (PBS) giganti i quali sono complessi proteici che come antenne raccolgono la luce nei cianobatteri e trasferiscono energia in modo efficiente ai fotosistemi I e II. I PBS di tipo emidiscoidale più comuni sono costituiti da porzioni centrali e periferiche: il nucleo è costituito da sottostrutture cilindriche di alloficocianine (APC, ficobiliproteine) mentre l'asta è costituita da ficocianine (PC) e ficoeritrine (PE) impilate. Strutturalmente la CPC è un esamero toroidale chiuso assemblando due trimeri. Il principio attivo o cromoforo che caratterizza la C-ficocianina è la ficocianobilina (PCB), una piccola ficobilina che funge da pigmento di colore blu.

La C ficocianina (CPC) è un potente antagonista dei radicali liberi, svolge una significativa azione epatoprotettiva, inibisce l'infiammazione auricolare e previene la colite indotta da acido acetico nei topi.



C-phycoerythrin

Le AFA-ficocianine sono una particolare specie di ficocianine. Le comuni ficocianine, come quelle della Spirulina, sono composte da due sub-unità: C-ficocianina (C-PC) e Allo-

ficocianina (A-PC), che cooperano con altre molecole come la clorofilla nel processo di fotosintesi. Rispetto a questa struttura generale le AFA-Ficocianine oltre a possedere la C-ficocianina contengono una seconda sub-unità, la ficoeritrocianina (PEC), il cui principio attivo (cromoforo) è un pigmento viola denominato ficoviolobilina. Vari studi hanno dimostrato proprietà antiossidanti e antinfiammatorie notevoli e uniche delle AFA-ficocianine. Le AFA-ficocianine infatti, grazie alla loro specifica struttura, possiedono un'azione antiossidante maggiore rispetto alle normali ficocianine. Attraverso test ORAC (test comunemente accettato per stabilire la capacità antiossidante degli alimenti e delle molecole purificate) si è evidenziato che l'AFA-PC è, tra tutte le molecole antiossidanti purificate fino a oggi considerate (es. quercetina e catechine), notevolmente più attiva e potente in assoluto (Benedetti S et al, 2010). Strettamente correlate alle suddette azioni, le ficocianine possono svolgere anche importanti funzioni neuroprotettive in maniera potenzialmente sinergica alle altre molecole delle Klamath (Rimbau V et al, 1999; Sun Y et al, 2011).

Particolarmente sorprendente è che le ficocianine sono molecole molto versatili e si continuano a scoprire nuove proprietà. Inizialmente si pensava fossero solo potenti antiossidanti; poi si è scoperto che sono al contempo forti antinfiammatori, anche grazie alla loro capacità di inibire selettivamente l'enzima cicloossigenasi-2 (COX-2), successivamente si sono evidenziate le ingenti proprietà anti-proliferative, anti-cancro, cardiovascolari, fino a mettere in luce il loro ruolo nel metabolismo delle cellule staminali, in particolare in relazione ai fibroblasti.

Anche nel caso delle ficocianine, estratti Klamath concentrati di esse hanno dimostrato di aumentare l'efficacia nelle funzioni descritte di seguito. Ad es. AphaMax® nutrigea® concentra i componenti nelle microalghe Klamath con le più elevate proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e antitumorali (AFA-ficocianine e AFA-ficocromo) e molecole più piccole dotate di proprietà antiossidanti simili, quali un ampio spettro di polifenoli e le AFA-micosporine (MAA o aminoacidi simili alle micosporine) porfira e shinorina:

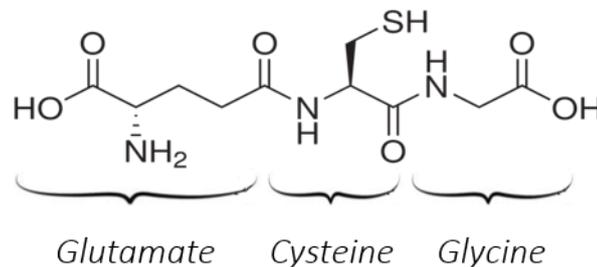
- AFA-PCs 25-30% (vs. 5% intera AFA Klamath)
- AFA-ficocromo 1.5%
- Polifenoli 0.5%
- MAAs 0.5%

Lipoperossidazione (LPO) e Proprietà antiossidanti

La lipoperossidazione rappresenta l'ossidazione delle membrane lipidiche cellulari, collegata a tutte le malattie degenerative (cardiovascolari, neurologiche, tumorali, infiammatorie). In situazioni di lipoperossidazione il nostro corpo produce come sottoprodotto la malonildialdeide

(MDA), che rappresenta lei stessa un agente ossidativo; MDA quindi funge nel corpo sia da marker della lipoperossidazione sia da ulteriore fattore ossidante che alimenta la spirale distruttiva. La lipoperossidazione risulta la via effettiva in cui l'ossidazione genera danni alle nostre cellule, tessuti e organi e quindi determina i processi infiammatori cronici. Antecedentemente e a sostegno dell'inflammatione c'è infatti quasi sempre l'ossidazione, e più precisamente un eccesso di lipoperossidazione, in quanto certi livelli di lipoperossidazione, e dunque di MDA, risultano fisiologici poiché l'organismo genera radicali liberi producendo energia (ciclo di Krebs) e nell'attività immunitaria. Un livello "normale" di lipoperossidazione è impossibile da stabilire come standard unanime, ma studi hanno dimostrato che quando l'ossidazione viene generata artificialmente in un animale, l'aumento della MDA risulta di circa il 35-40% (Sedriep S. et al, 2011).

Il glutathione (GSH) è un importante e fondamentale antiossidante endogeno che, nelle giuste condizioni (ad esempio in presenza di selenio), è in grado di riprodursi e continuare a svolgere le proprie funzioni organiche. La molecola GSH è un tri-peptide, sintetizzato nel corpo a partire dagli aminoacidi L-cisteina, acido L-glutammico (glutammato) e glicina, che lo compongono.



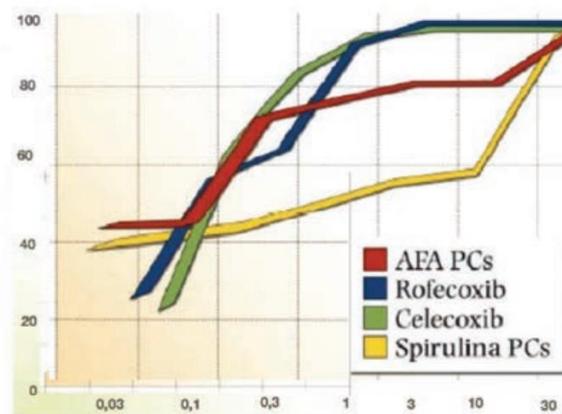
Glutathione (GSH)

Uno dei ruoli principali del GSH è di proteggere l'organismo dall'eccesso di lipoperossidazione. L'assorbimento del GSH come integratore viene limitato dalla rapida decomposizione, nei tre aminoacidi che lo compongono, una volta ingerito. Una stimolazione endogena della sua produzione presenta quindi un'efficacia notevolmente superiore all'integrazione. Studi hanno dimostrato un aumento del GSH del 16,8% e una riduzione della MDA del 35,5% dopo un mese di assunzione dell'estratto concentrato di AFA Ficocianine (Scoglio S et al, 2003). Questo risultato diventa ancor più ridondante se si considera che gli studi hanno anche evidenziato che il potere antiossidante delle AFA-ficocianine è, in termini ORAC, 40 volte superiore a quello del glutathione e vale il 300% rispetto a quello di catechine e quercetina, due tra le molecole antiossidanti più conosciute e con simile efficacia. In termini

reali la differenza è ancora maggiore: sulla base di un confronto relativo all'attività anti-metastatica (descritta in seguito) si può supporre un potere antiossidante delle AFA-ficocianine almeno 5.000 volte superiore a quello di polifenoli come la quercetina e le catechine. Ulteriori studi hanno dimostrato una capacità di riduzione della MDA delle AFA Ficocianine superiore di 200 volte a quella delle C-Ficocianine (Bhat V, 2000).

Proprietà antinfiammatorie

L'attività antinfiammatoria delle ficocianine è stata inizialmente dimostrata sulla C-ficocianina (presente anche nelle alghe AFA Klamath) da Spirulina. Questi studi hanno anche provato la loro capacità di inibire il leucotriene B4 (Romay C et al, 1999), molecola endogena infiammatoria coinvolta nell'asma e nelle crisi respiratorie allergiche, e di ridurre l'infiammazione intestinale. L'effetto antinfiammatorio delle C-ficocianine è dovuto almeno in parte alla loro capacità di inibire l'enzima cicloossigenasi-2 (COX-2), responsabile della produzione di prostaglandine infiammatorie. Il grafico mostra il confronto della C-PC con i farmaci anti-infiammatori Una volta verificato anche il potere delle AFA-ficocianine di inibire la COX-2, il grafico di Reddy et al (2000) è risultato il seguente:



Come si può vedere, ai livelli inferiori di quantità, paragonabili a un normale consumo umano (0,3 micromolari μM , concentrazione molare corrispondente a circa 300 mg di estratto), l'attività delle AFA-ficocianine è significativamente più alta rispetto alle C-ficocianine (70% vs 45%) e poco inferiore a quella di specifici farmaci FANS inibitori di COX-2 (Rofecoxib, Celecoxib) senza alcuno dei loro seri effetti collaterali. Ulteriori studi hanno dimostrato la forte capacità dell'estratto di inibire il danno epatico causato dal paracetamolo (epatoprotezione) e

la notevole attività antiinfiammatoria delle AFA Ficocianine anche nelle aree innervate (Cyrino LAR et al, 2002).

Neuro-protezione

Le ficocianine sono efficaci neuroprotettori che agiscono come possibili inibitori nella progressione di malattie neurodegenerative come l'Alzheimer e il Parkinson. Se usato insieme all'estratto concentrato di feniletilammina, con le sue importanti proprietà neuro-rigeneranti, le AFA-ficocianine possono aggiungere un ulteriore elemento neuroprotettivo.

Fibrinolisi

Uno studio del 2008 (Madhyastha HK et al) ha dimostrato la capacità delle C-ficocianine di Spirulina (e pertanto vale ancor più per le Klamath) di promuovere la fibrinolisi, la disgregazione della fibrina, la fibra che tiene insieme la placca vascolare in condizioni come aterosclerosi e cellulite. Questo spiega il ruolo benefico delle ficocianine sia in condizioni cardiovascolari sia in relazione alla cellulite e alla disgregazione degli accumuli di detriti cellulari.

Protezione cardiovascolare

Gli studi in questo campo sono stati condotti su C-ficocianine estratte da vari tipi di Spirulina e confermano che le C-ficocianine, oltre all'attività fibrinolitica, svolgono un ruolo di mantenimento del corretto metabolismo dei grassi contrastando l'accumulo di colesterolo e sembrano rappresentare un nuovo potenziale agente antiplastrinico (antiaggregante piastrinico) per il trattamento del tromboembolismo arterioso. Le C-ficocianine infatti hanno dimostrato che, attraverso la loro attività antiossidante e capacità di ridurre i depositi lipidici, possono svolgere un ruolo nel prevenire l'accumulo di placca arteriosa e attenuare l'intensità degli attacchi cardiaci aumentando la capacità del corpo di riprendersi da essi prevenendo le ricadute (Nagaoka S et al, 2005; Hsiao G et al, 2005; Riss J et al, 2007; Khan M et al, 2006).

Proprietà antitumorali

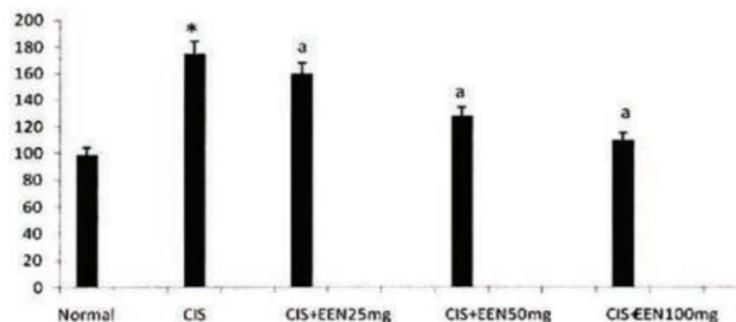
Abbiamo già visto due aspetti degli estratti concentrati di feniletilammina che possono risultare utili in area oncologica: la capacità di aiutare le condizioni psicologiche dei malati terminali e di stimolare la migrazione delle cellule Natural Killer, i più potenti anti-tumorali endogeni.

Le AFA-ficocianine hanno dimostrato di possedere forti e dirette proprietà anti-proliferative e anti-metastatiche. Le AFA-ficocianine risultano almeno 5.000 volte più potenti della quercetina

e dell'acido gallico generando un'inibizione della proliferazione delle cellule tumorali del 95% contro il 66% dei polifenoli/flavonoidi (Hwang EU et al, 2008). In questo ambito inoltre i cannabinoidi sono molto più efficaci di sostanze quali l'acido gallico e la quercetina. Alla concentrazione di 100 nanomolari (10⁻⁷mol / l) il cannabinoide JWH-33, probabilmente il più potente fra essi, raggiunge un'inibizione della proliferazione delle cellule del cancro alla prostata di circa il 75%; alla stessa concentrazione le AFA-ficocianine inibiscono la proliferazione di oltre il 90%. JWH-33 può raggiungere un'inibizione di oltre il 90% solo a 100 micromolari (a dimostrazione di come sia sempre arduo incrementare i livelli di inibizione) ossia a una concentrazione 1.000 volte superiore a quella utilizzata con le AFA-ficocianine (Madhyastha B et al, 2012; Scoglio S et al, 2016).

Protezione da chemioterapia

Questo studio (Kuriakose GC et al, 2008) ha testato la capacità di un estratto di Klamath di ridurre il danno renale causato su topi dalla chemioterapia con cisplatino (la chemioterapia più tossica per i reni), che causa alterazioni notevoli di valori quali creatinina sierica (Cr), azoto nel sangue (BUN - Blood Urea Nitrogen), l'urea e la lipoperossidazione-MDA. I risultati sono stati estremamente positivi: al dosaggio di 100 mg dell'estratto somministrato, tali valori erano quasi completamente normalizzati (nella figura seguente, la quasi normalizzazione del BUN).



Riduzione dose-dipendente dell'accumulo di azoto sierico indotto da cisplatino, ottenuta tramite un estratto acqua-etanolo di AFA

Guarigione delle ferite e rigenerazione dei tessuti

Le ficocianine stimolano il rilascio e l'attività di cellule staminali somatiche (osteoblasti, mioblasti, condroblasti ecc.) fra cui i fibroblasti, che sono direttamente coinvolti nella rigenerazione dello strato dermico della pelle, coinvolti pertanto anche nella guarigione delle ferite, con effetti cicatrizzanti e antiulcera, oltre che nella rigenerazione di altri tessuti (Madhyastha HK et al, 2008).

Are d'azione

Di seguito vengono sintetizzate le funzioni peculiari della Klamath nelle diverse aree di interesse.

Area metabolica

Metabolismo dei grassi

La Klamath è tra le fonti vegetali più ricche di Omega-3 e Omega-6, nella proporzione ritenuta ottimale (2/1), potenzialmente capace di modulare il metabolismo dei grassi (Kushak R et al, 1999). Diversi gruppi di cavie sono stati sottoposti rispettivamente a una dieta integrata con olio di soia, a una priva di acidi grassi polinsaturi e a una senza grassi polinsaturi ma integrata con Klamath. La dieta a base di Klamath, pur contenendo la Klamath solo circa un 5% di acidi grassi, ha prodotto nel giro di un mese il massimo aumento di EPA e DHA, una consistente riduzione dell'acido arachidonico e una diminuzione di colesterolo e trigliceridi (Rafail IK, 2000).

Metabolismo glicemico

Attraverso uno specifico studio è stata evidenziata la capacità della Klamath di inibire parzialmente gli enzimi intestinali sucralasi e maltasi in maniera dose-dipendente contribuendo così alla riduzione dei livelli di glucosio nel plasma (Kushak R et al, 1999). Il vanadio organico in sinergia con una piccola quantità di cromo organico risultano entrambi minerali attivi sul metabolismo insulinico e glicemico (minerali insulino-mimetici). Vanno inoltre considerate le azioni riguardanti la rigenerazione del pancreas (via gastrina), la stimolazione del rilascio di insulina (via glutaminergica), il contrasto ad aggregazione e tossicità della beta amiloide, l'attivazione e la migrazione delle cellule staminali.

Pertanto in base agli studi, è plausibile che gli importanti risultati ottenuti con le AFA Klamath nei casi di diabete (tipo I e II) e sindrome metabolica siano dovuti a:

- 1) Parziale inibizione degli enzimi responsabili dell'assorbimento intestinale degli zuccheri (sucralasi e maltasi) da parte di ficocianine e micosporine.
- 2) Minerali insulino-mimetici, vanadio e cromo organici, di cui le microalghe AFA sono una fonte. Questi minerali imitano l'azione dell'insulina ri-sensibilizzando così i recettori resi insensibili dall'iper-insulinismo tipico della sindrome metabolica. In tal modo si riduce il fabbisogno di insulina in quanto meglio metabolizzata dall'organismo.
- 3) Rigenerazione del pancreas via gastrina: l'insulina è prodotta dalle cellule beta delle isole di Langherans nel pancreas; la gastrina, la cui presenza viene stimolata anche dalla feniletilammina delle AFA Klamath, ha un'azione diretta sulla produzione di insulina ed è stato

riportato che aumenta la massa delle cellule Beta nei modelli animali di rigenerazione pancreatica, suggerendo quindi un potenziale ruolo della gastrina nel trattamento del diabete. La feniletilammina delle AFA Klamath, come abbiamo visto, stimola la produzione di gastrina favorendo così anche le funzioni digestive data la presenza di numerosi recettori nello stomaco (zona pilorica).

4) Stimolazione del rilascio di insulina, diversi agenti molecolari possiedono la capacità di stimolare il rilascio di insulina dalle cellule beta del pancreas, fra cui il neurotrasmettitore acetilcolina, il cui rilascio è a sua volta indotto dalla feniletilammina attraverso l'attivazione delle vie di segnalazione glutaminergica.

5) Connessione con beta-amiloide, il diabete di tipo 2 sembra essere favorito dalla deposizione di un certo tipo di amiloide (amilina) nelle cellule Islet del pancreas. La deposizione di amiloide è il collegamento tra diabete, Alzheimer e patologie spesso associate. La capacità delle feniletilamine di contrastare l'aggregazione e la tossicità dell'amiloide appare molto rilevante anche per il diabete di tipo 2 e per la sindrome metabolica.

6) Connessione con cellule staminali, il rilascio e la migrazione di staminali ottenuto con gli estratti concentrati di AFA Klamath offre una significativa promessa di rigenerazione generale, inclusa quella funzionalità pancreatica.

La Klamath può quindi essere un ottimo supporto nutrizionale nelle problematiche metaboliche, glicemiche e dell'obesità.

Crescita muscolare e organica

Klamath grazie contenuto aminoacidico e proteico può essere un valido sostegno per il sistema muscolo-scheletrico. Come evidenziato dallo studio condotto da Rafail I. Kushak e colleghi (2001) "basse concentrazioni di AFA Klamath nella dieta sono associati a una maggiore crescita corporea".

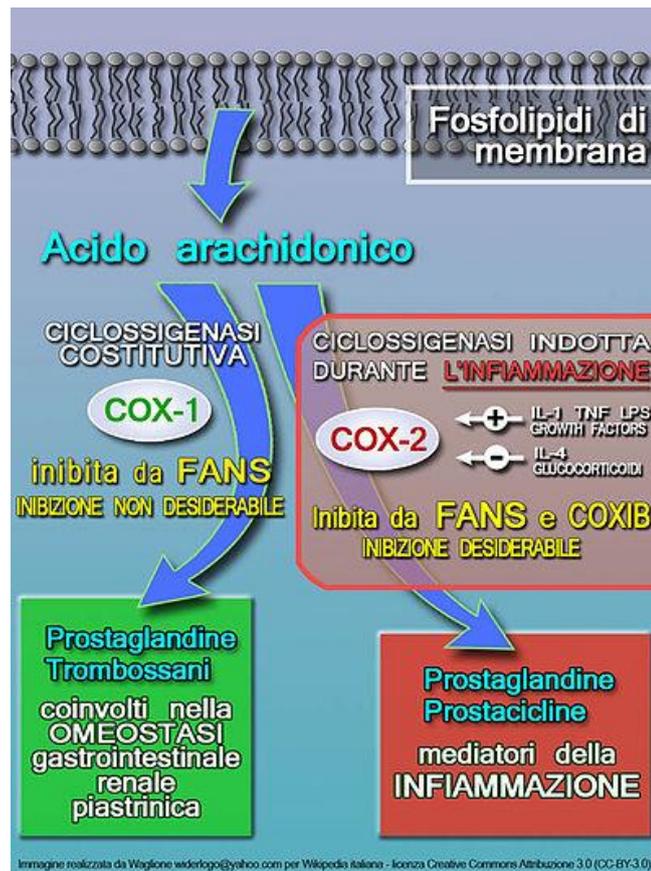
Area antiossidante anti-lipoperossidazione

Oltre a vitamine e minerali antiossidanti, caroteni, xantofille e clorofilla, sono presenti nelle AFA Klamath una serie di ulteriori molecole dotate di elevata azione antiossidante e non solo: AFA-ficocianine, micosporine algali, specifici polifenoli (tra cui l'acido caffeico). Studi sperimentali hanno evidenziato che le AFA-ficocianine della Klamath possono inibire la lipoperossidazione (test della malondialdeide - MDA negli eritrociti) a dosaggi bassi. La MDA è un prodotto tardivo della lipoperossidazione (LPO) ossia, come già visto, quella forma di ossidazione delle membrane lipidiche che coinvolge praticamente tutte le cellule comportando

una rilevanza diretta su quasi tutti i diversi comparti fisiologici (sistema cardiocircolatorio, sistema nervoso, vista ecc.) [Long J et al, 2009].

Area antinfiammatoria

Gli studi sulla C-ficocianina hanno messo in risalto come l'azione antinfiammatoria di questa molecola cianobatterica si esplica attraverso l'inibizione selettiva e parziale di enzimi quali le ciclossigenasi 2 (COX-2, enzimi "inducibili" attivati in presenza di un processo infiammatorio) e delle lipossigenasi responsabili della produzione di prostaglandine e leucotrieni infiammatori (tra cui il leucotriene B4, principale responsabile delle problematiche allergico-respiratorie) [Romay C et al, 1999; Reddy CM et al., 2000]. L'azione mirata delle ficocianine sulle COX-2 lascia quindi attive le COX-1 (enzimi costitutivi la cui attività fisiologica è in grado di svolgere importanti e benefiche funzioni omeostatiche) e al contempo può condurre alla ridotta produzione di vari eicosanoidi quali prostaglandine, leucotrieni, trombossani (utili anch'essi purché non in eccesso). Le ficocianine possono quindi ridurre lo status infiammatorio senza compromettere la capacità dell'organismo di modulare l'infiammazione e senza, a differenza dei farmaci, indurre effetti collaterali (Romay C et al, 1998). Tale azione antinfiammatoria può essere ulteriormente incrementata grazie alla presenza nella Klamath di acidi grassi polinsaturi a maggioranza Omega-3, di norma metabolizzati per la sintesi di molecole antinfiammatorie in caso di processi flogistici. Si è inoltre riscontrata la capacità delle Klamath di arrestare il processo di angiogenesi (Reddy CM et al, 2000).



Area immunitaria

La Klamath ha dimostrato di svolgere un'azione importante sul sistema immunitario: circa 1,5 gr di Klamath sono in grado di indurre una mobilitazione di cellule immunitarie quali linfociti B, T e linfociti NK (principali agenti immunitari) dal sangue a organi e tessuti, entro due ore dall'assunzione e per una durata di 4-6 ore (Jensen GS et al, 2000) e ciò grazie alla feniletilammina e a specifici peptidi a basso peso molecolare (Hart AN et al, 2007). La Klamath contiene una frazione polisaccaridica che può indurre l'attivazione macrofagica analogamente ai pathways di attivazione indotti dai lipopolisaccaridi definiti "antigeni immunogeni", normalmente utilizzati come immunostimolanti (Pough N et al, 2001). Sempre secondo quanto riportato nei relativi studi non esiste il rischio di iperstimolazione del sistema immunitario e inoltre la Klamath, moderando i componenti immunitari responsabili dell'infiammazione e riducendo la produzione di radicali liberi da parte dei neutrofili, esplicherebbe azioni immunomodulanti (azioni svolte soprattutto dalla feniletilammina).

Area neurologica

Le proprietà neuroprotettive della C-ficocianina erano già state testate in diversi studi animali e si era dimostrata la capacità delle ficocianine di proteggere il cervello delle cavie dal danno

generato da iniezioni di acido kainico e da altri modelli di neurodistruzione (Rimbau V et al, 1999). Gli effetti neuroprotettivi delle AFA-ficocianine sono stati specificatamente valutati in colture neuronali sottoposte a vari tipi di stress ossidativo, dimostrando una significativa protezione contro gli insulti testati (Benedetti Y, 2007). Attuali ricerche sperimentali indicano che l'azione neuroprotettiva può essere attribuita alla sinergia delle AFA-ficocianine con altre molecole come le micosporine algali e polifenoli, quali l'acido caffeico, dotate anch'esse di proprietà neuroprotettive (Yang JQ et al, 2008). A queste azioni è possibile aggiungere gli effetti neuromodulatori riconducibili alla naturale presenza di PEA e di molecole anti MAO-B (AFA-ficocianine, micosporine algali, AFA-fitocromo) che, concentrate in estratto, hanno clinicamente dimostrato di poter ridurre alcuni sintomi depressivi e vasomotori (Kushak R et al, 1999).

Area Cardiovascolare

Studi sulle Klamath e, in particolare sulle ficocianine, hanno evidenziato importanti proprietà cardioprotettive (Khan M et al, 2006), anti-aterosclerotiche (grazie anche alla funzione fibrinolitica) [Riss J et al, 2007] e di riduzione del colesterolo (Nagaoka S et al, 2005).

Area Oncologica

La capacità antiproliferativa dell'estratto concentrato di AFA-PC è stata testata con risultati positivi su diverse linee di cellule tumorali. Comparando l'efficacia della AFA-PC rispetto a quella della Spirulina (C-PC), in rapporto alle cellule leucemiche umane in coltura, si è visto che mentre la Spirulina PC ha un massimo di inibizione del 49% anche ad alti dosaggi di 50 µL (microlitri), le AFA-PC riescono a inibire la proliferazione del 100% con appena 10 µL di estratto. Si tratta di dati ovviamente preliminari ma promettenti. Importanti sono anche i risultati ottenuti nell'attenuazione/eliminazione degli effetti collaterali della chemioterapia.

Area cellule staminali

Studi portano a ritenere che l'assunzione regolare di Klamath possa aumentare la produzione e la circolazione delle cellule staminali endogene, la capacità di riparazione dei danni cellulari, tissutali, organici e, più in generale, il sostegno all'innata capacità di autoguarigione dell'organismo (Rimbau V et al, 1999).

Si assiste a un crescente interesse scientifico che sottolinea il ruolo potenzialmente enorme delle cellule staminali adulte nel mantenimento e nella riparazione di tessuti umani e animali che sostengono la vita. Mentre le cellule staminali embrionali, tipiche dei feti, sono totipotenti

ovvero in grado di differenziarsi in ogni tipo di cellula del corpo, le cellule staminali adulte (ASC), ossia le cellule staminali dopo la nascita, si auto-rinnovano in un solo tipo cellulare caratterizzandosi quali cellule specifiche, compartimentate, alcune con molte funzioni (multi-potenti) mentre altre sembrano essere più limitate (uni-potenti). Ad oggi l'elenco delle cellule staminali include: ematopoietiche, neurali, mesenchimali, endoteliali, mammarie, olfattive, intestinali e testicolari. Tuttavia tra i vari tipi di ASC solo alcune sembrano avere una più ampia capacità sistemica per l'auto-rinnovamento dell'organismo (pluri-potenti):

- Cellule staminali emopoietiche, presenti nel midollo osseo degli adulti, danno origine a tutti i tipi di cellule del sangue e del sistema immunitario (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine);
- Cellule staminali neurali, presenti nel cervello umano adulto e responsabili della capacità di generare nuovi neuroni (ad es. dopo un ictus), una volta in circolo possono trasformarsi anche in cellule somatiche, la proliferazione delle cellule staminali neurali diminuisce con l'invecchiamento;
- Cellule staminali mesenchimali (MSC), isolate da placenta, tessuto adiposo, polmone, midollo osseo, sangue e denti, possono differenziarsi in fibroblasti (pelle), osteoblasti (ossa), condroblasti (cartilagine), adipociti (tessuti grassi) ed epatociti (cellule epatiche), modulando anche la risposta immunitaria.

La ricerca mostra che questi tipi di cellule staminali costituiscono un sistema di auto-manutenzione e auto-rinnovamento in grado di mantenere l'organismo sano e giovane.

Le prime scoperte sulla capacità delle AFA Klamath di stimolare il rilascio e la migrazione delle cellule staminali risalgono 2002 in cui l'assunzione di 1,5 grammi di esse si è dimostrata in grado di aumentare la presenza di cellule staminali ematopoietiche nel sangue umano. La combinazione di estratti concentrati di feniletilamina e AFA ficocianine ha dimostrato in seguito risultati migliori (Scoglio S, 2019).

| 1g | Klamath | | Klamin® | | AphaMax® | |
|-----------|----------------|----------|----------------|----------|-----------------|--------|
| PEA | 2-3 mg | 0,2-0,3% | 15-18 mg | 1,5-1,8% | | |
| AFA-PC | 50 mg | 5% | 100 mg | 10% | 250-300mg | 25-30% |
| MAA | 5 mg | 0,5% | 22 mg | 2.2% | 5mg | 0.5% |
| AFA-PHY | 1 mg | 0,1% | 5 mg | 0,5% | 15mg | 1.5% |

Ulteriori importanti funzioni provate delle AFA Klamath sono ad esempio:

- favorire assorbimento, assimilazione e quindi utilizzo di potenti fitomolecole come la curcumina, di per sé difficilmente metabolizzabile, in maniera più efficace delle altre sostanze comunemente utilizzate (piperina, fosfatidilcolina ecc.);
- “sinergizzare” in maniera significativa con altri preparati fitoterapici quali la ben conosciuta tisana Essiac;
- Prolungare la vitalità di batteri probiotici (ad es. Lattobacillo Acidophilus) al punto da renderli “immortali” (crescita in coltura superiore a dieci giorni).

Klamath vs Spirulina e Clorella

AFA Klamath e Spirulina sono “alghe verdi-azzurre” procariote, unicellulari appartenenti alla classe dei cianobatteri primordiali (prima forma di vita sul pianeta). La Clorella è anch’essa una microalga unicellulare non facente però parte dei cianobatteri. Tutte e tre vengono diffusamente utilizzate come integrazione nutritiva. Tuttavia, oltre ai loro tratti comuni, vi sono anche differenze significative: innanzitutto Spirulina e Clorella possono essere coltivate in stagni artificiali e con l’aggiunta di fertilizzanti (perdendo molte delle qualità proprie delle selvatiche), la Klamath cresce invece solo selvatica e in un unico ambiente vulcanica e incontaminato. La tabella seguente evidenzia la maggior densità nutrizionale, vitalità ed efficacia della Klamath rispetto alle altre due.

| PROPRIETÀ | Klamath | Spirulina | Clorella | Note |
|-------------------------------|--|--|--|---|
| Crescita | Selvatica | Artificiale | Artificiale | I cibi selvatici sono da sempre considerati più vitali e salutari |
| Vitamine | 14 | 12 | 9 | La Klamath ha uno spettro molto più ricco di vitamine B, mentre la C e la E sono presenti solo nella Klamath. |
| Caroteni e xantofille | Spettro completo | Spettro e quantità inferiori | Spettro e quantità inferiori | Solo AFA contiene alte quantità di alfa/beta/gamma carotene e cantaxantina, astaxantina, luteina, zeaxantina, licopene |
| Vitamina B12 | Alta quantità (6-8 mcg) | Quantità bassa (1-2 mcg) | Quantità bassa (1-2 mcg). | Klamath è l'unica ad avere uno studio umano che dimostra l'efficacia della sua B12. |
| Minerali/Oligoelementi | 73 minerali e oligoelementi | Quantità limitata (11-12) | Quantità limitata (11-12) | Solo AFA ha quantità significative di ferro, fluoro organico, vanadio e lo spettro completo degli oligoelementi. |
| Omega 3 | 15 mg/gr | No | No | |
| Feniletilammina (PEA) | 2-3 mg/gr | No | No | Essenziale differenza per la neuro ed immuno-modulazione |
| Immunità | Mobilizzazione cellule natural Killer; attivazione di cellule T e B, e dei macrofagi | Generale azione immunitaria, ma nessuna mobilizzazione | Generale azione immunitaria, ma nessuna mobilizzazione | Solo la AFA, grazie alla sua PEA, svolge una generale azione non solo di potenziamento ma di stimolazione della migrazione immunitaria; e lo fa come immuno-modulazione, senza problemi di autoimmunità |
| Staminali | Attività provata di stimolo al rilascio e alla migrazione | Parziale attività sulle staminali somatiche | Nessuna prova di azione sulle staminali | Gli estratti di AFA hanno dimostrato un'azione a 360° su tutte le staminali adulte |

(Scoglio S, 2019)

Nonostante le grandi proprietà nutritive e non solo della Klamath, sono necessari ulteriori studi e verifiche al fine di ottimizzarne sempre più l'utilizzo. Resta inteso che quest'alga (come qualunque altro nutraceutico, integratore, fitoterapico) non può sostituire una corretta alimentazione e un sano stile di vita risultandone piuttosto un prezioso e complemento.

Kinesi

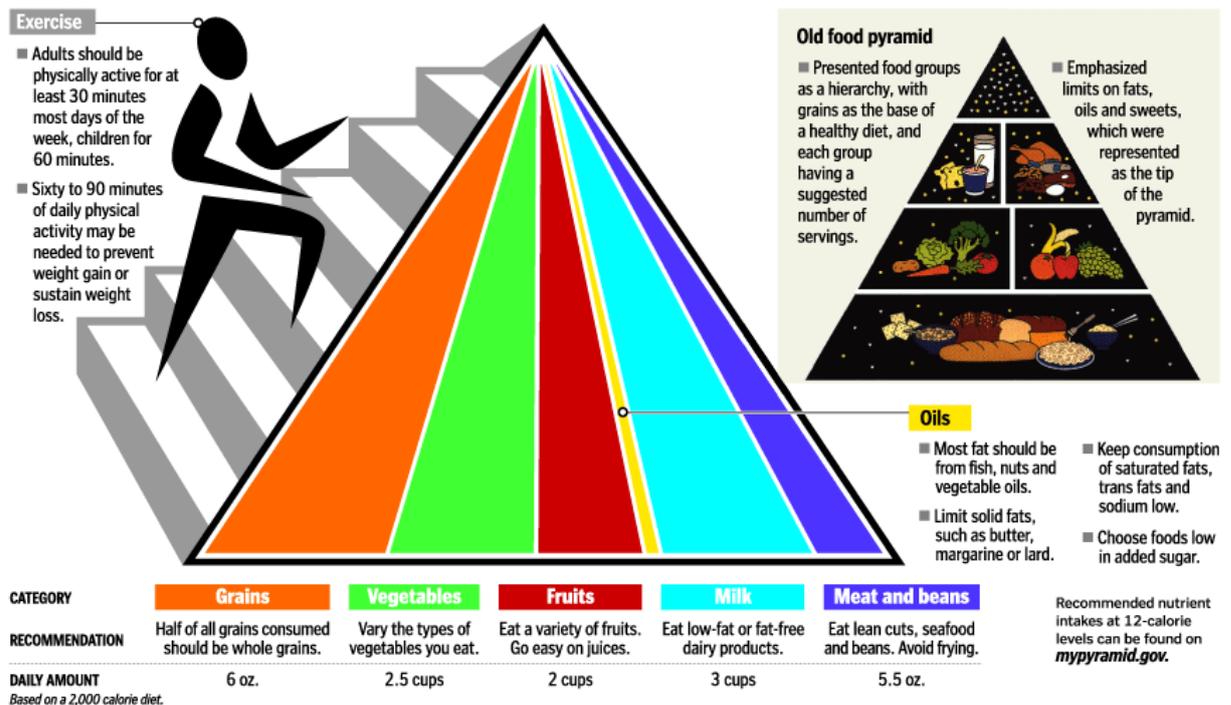
Attività ed esercizio fisico

Introduzione

OMS definisce come *Attività Fisica* tutti i movimenti del corpo che comportano un dispendio energetico; vengono incluse le attività quotidiane (faccende domestiche, fare la spesa, il lavoro ecc.). Con *Esercizio fisico* si intende invece: i movimenti ripetitivi, programmati e strutturati specificamente al fine di un miglioramento della forma fisica e della salute (attività fisica pianificata).

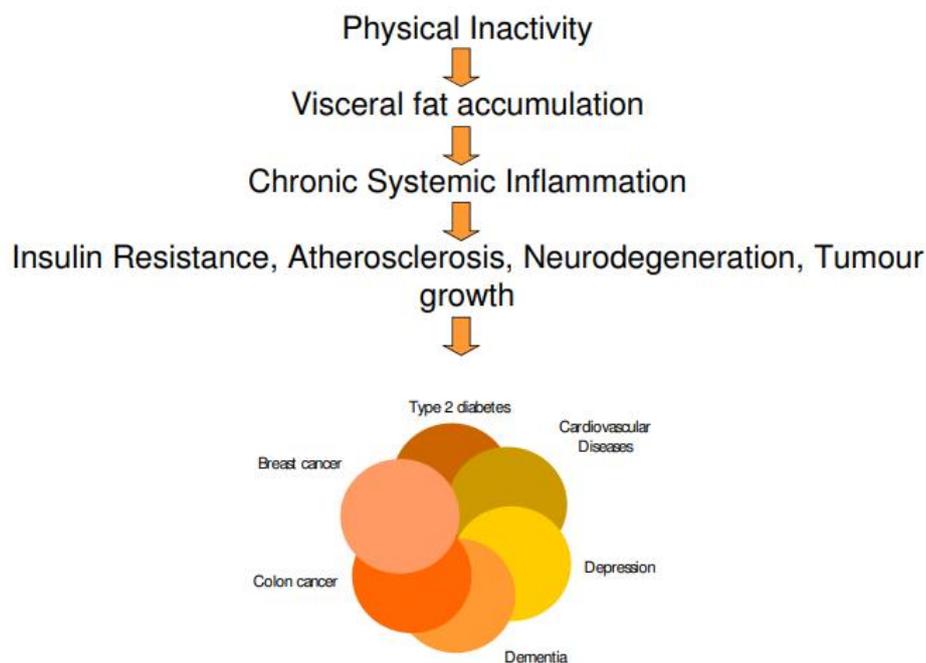
Con allenamento fisico o “chronic exercise” si definisce una quantità ripetuta di sessioni di esercizio (durante un periodo di tempo a breve o lungo termine) mentre l' "esercizio fisico acuto" (“acute exercise”) può essere inteso come una singola sessione di esercizio.

La kinesi, intesa come esercizio fisico, rappresenta senz’altro un elemento essenziale per il benessere in grado di agire su più livelli e in maniera multimodale. L’importanza dell’attività fisica risulta già evidente dalla sua presenza alla base della nuova piramide alimentare definita dal Dipartimento dell’Agricoltura USA (USDA).



Secondo l'Organizzazione Mondiale della Salute, l'inattività fisica rappresenta il quarto fattore di rischio di mortalità a livello globale: Circa 3.2 milioni di persone muoiono ogni anno perché non abbastanza attive. La sedentarietà è la causa principale di tumori a seno e colon (23%), del diabete tipo 2 (27%), di malattie cardiache ischemiche (30%), del sovrappeso e obesità (a loro volta potenti fattori di rischio per gravi patologie croniche). In Italia la sedentarietà è responsabile del 14,6% di tutti i decessi, pari a circa 90.000 morti all'anno (più di 246 al giorno), e a una spesa in termini di costi diretti sanitari di 1,6 miliardi di euro annui per le quattro malattie maggiormente imputabili a essa: tumore della mammella e del colon-retto, diabete di tipo 2 e coronaropatia. Nel nostro Paese oltre il 60% della popolazione non fa attività fisica corretta e regolare, quasi 4 persone su 10 praticano meno di 10 minuti di attività moderata o intensa un giorno a settimana e sono quindi sedentarie. Il rischio di sedentarietà aumenta con l'avanzare dell'età ed è maggiore tra le donne: 43,4% rispetto al 34,8% degli uomini.

Oms raccomanda almeno 150 minuti di attività aerobica di intensità moderata o 75 minuti di esercizio fisico a intensità vigorosa a settimana.



Ipotesi: l'inattività fisica porta all'accumulo di grasso viscerale e di conseguenza l'attivazione di una rete di vie infiammatorie, che promuove lo sviluppo di insulino-resistenza, aterosclerosi, neurodegenerazione e crescita tumorale, portando allo sviluppo del "malato da inattività fisica" (Walsh NP et al, 2011)

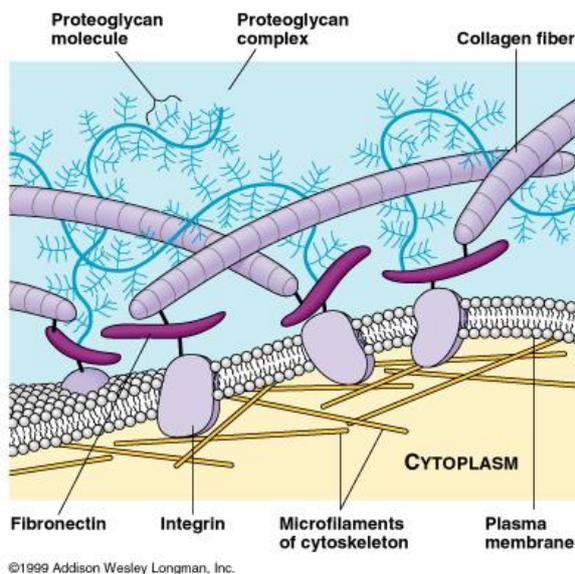
L'adeguato tono muscolare nei vari distretti corporei è indispensabile per il benessere longevo e la corretta funzionalità del sistema muscolo-fasciale-scheletrico e circolatorio ma non solo. Innumerevoli ricerche scientifiche dimostrano che il deficit muscolare è associato a svariate

patologie. I muscoli sono infatti in grado di indurre la produzione di molte biomolecole indispensabili al mantenimento della salute e al contrasto ai processi di invecchiamento.

Durante l'esercizio fisico avvengono modificazioni acute che richiedono naturalmente un altrettanto rapido adattamento; questo processo è reso possibile dagli ormoni. Dopo l'esercizio fisico alcune modificazioni scompaiono, altre rimangono o creano i presupposti per cui l'organismo la volta successiva sia più preparato a far fronte all'esercizio fisico purché dello stesso tipo (teoria della supercompensazione). I termini di modificazioni metaboliche ed epigenetiche sono stati proposti per descrivere gli adattamenti a breve e a lungo termine.

Matrice extra-cellulare (MEC) e sistema connettivo

Ogni cellula, come ogni organismo vivente pluricellulare, necessita di "sentire" e interagire col proprio ambiente per poter esplicare le funzioni vitali e sopravvivere. In un organismo



pluricellulare le cellule devono coordinare i diversi comportamenti come in una comunità di esseri umani. Negli organismi pluricellulari infatti le cellule adoperano centinaia di molecole extracellulari (proteine, peptidi, amminoacidi, nucleotidi, steroidi, derivati dagli acidi grassi, gas in soluzione ecc.) per inviarsi continuamente messaggi, sia ravvicinati che a distanza. In ogni organismo pluricellulare ogni cellula si trova così esposta a centinaia di diverse molecole-segnale presenti al suo interno e al suo esterno, legate alla sua superficie e

libere o legate nella *matrice extra-cellulare* (MEC). Le cellule entrano in contatto col complicatissimo ambiente esterno attraverso la loro superficie, la membrana plasmatica, tramite numerose aree specializzate (da poche decine a oltre 100.000 per ogni cellula). Gli svariati recettori di membrana sono sensibili a molti segnali provenienti sia dall'interno che dalla MEC e sono soggetti a profonde variazioni durante tutto l'arco della vita cellulare. I recettori di superficie sono in grado di riconoscere e legare una molecola segnale (es. ormone peptidico, neurotrasmettitore) innescando così specifiche reazioni all'interno della cellula (es. secrezione, divisione cellulare, reazioni immunitarie). Il segnale proveniente da un recettore di superficie si trasmette all'interno della cellula attraverso una serie di componenti intracellulari capaci di produrre effetti a "cascata controllata" che variano in base alla specializzazione cellulare. In

questo modo, cellule differenti possono rispondere con modalità e tempi diversi al medesimo segnale; ad es. l'esposizione all'acetilcolina della cellula miocardica ne dirada le sue contrazioni, mentre nella cellula paratiroide stimola la secrezione dei componenti della saliva (Gennis, 1989).

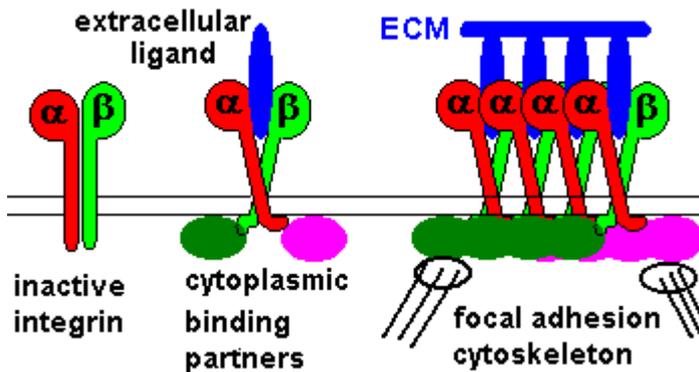
La cellula pertanto continuamente combina, coordina, controlla, attiva e cessa numerose e differenti informazioni provenienti dal suo interno e dalla MEC processandole nel modo e momento giusto attivando la specifica reazione (vivere, morire, dividersi, muoversi, modificarsi, secernere qualcosa nella MEC o immagazzinarlo al suo interno ecc.). Le risposte che comportano un cambiamento genico possono richiedere parecchi minuti o ore (i geni devono essere trascritti e poi l'RNA messaggero deve essere tradotto in proteina), quando invece la cellula deve rispondere in pochi minuti o secondi utilizza sistemi di attivazione enzimatica diretta.

La MEC è generalmente descritta come composta da alcune grandi classi di biomolecole:

- ✓ Proteine strutturali (collageni ed elastina)
- ✓ Proteine specializzate (fibrillina, fibronectina, laminina ecc.)
- ✓ Proteoglicani (aggreconi, sindecani) e glicosamminoglicani (ialuronani, condroitinsolfati, eparansolfati ecc.)

La MEC contiene un elevato (e ancora non ben definito) numero di proteine specializzate non collagene che tipicamente presentano domini multipli provvisti di specifici siti di legame per altre molecole della MEC e per i recettori presenti sulla superficie cellulare. In questo modo ogni singolo componente di tali proteine funge da “amplificatore” di contatti, sia tra molecole analoghe che diverse, realizzando un infinito network biochimico in grado di generare, modulare, variare e propagare anche a distanza milioni e milioni di informazioni biochimiche (ed energetiche). Un'importante proteina specializzata della matrice extracellulare è la *fibronectina*, glicoproteina ad alto peso molecolare rinvenibile in tutti i vertebrati. Essa è un dimero glicoproteico composto da due larghe subunità unite da ponti disulfidrici. La fibronectina appare in grado di influenzare in diversi modi la crescita cellulare, l'adesione intercellulare e con la MEC (possiede la capacità di legarsi alle cellule e ad altre molecole della MEC, es. collagene, fibrina, eparina), la migrazione cellulare (la cellula può spostarsi fino a 5 cm al giorno - Albergati, 2004) ecc. L'isoforma più conosciuto, tipo III, si lega alle integrine, importanti meccano-recettori di membrana (descritti in seguito).

Le integrine sono una famiglia di glicoproteine di membrana a struttura bicaenaria che effettuano l'adesione delle cellule alla matrice extracellulare attraverso il riconoscimento della



sequenza RGD. I peptidi RGD sono catene amminoacidiche di varia lunghezza a partire da semplici tripeptidi, caratterizzate dalla sequenza amminoacidica Arginina-Glicina-Acido Aspartico. Questa sequenza amminoacidica è presente ubiquitariamente nell'organismo ed è coinvolta in numerose funzioni fisiologiche. Tale sequenza RGD rappresenta una delle strutture che permettono l'adesione di particolari linee cellulari (es. le cellule infiammatorie) così che possano svolgere la loro funzione. Il legame tra integrine e RGD induce una serie di reazioni nel citoplasma che coinvolgono il citoscheletro e altre proteine che regolano l'adesione, la crescita e la migrazione cellulare. Le integrine fungono pertanto da meccanorecettori: trasducono, interagendo con le proteine della matrice extracellulare, fattori del Complemento ecc., selettivamente e in maniera modulabile, trazioni e spinte meccaniche dalla MEC all'interno della cellula e viceversa (Hynes, 2002). Le integrine appaiono virtualmente su ogni tipo di cellule animali in qualità di versatili molecole in grado di giocare un ruolo chiave in vari processi cellulari sia durante lo sviluppo sia nell'organismo adulto: adesione e migrazione cellulare, crescita e divisione cellulare, sopravvivenza, apoptosi e differenziazione cellulare, sostegno al sistema immunitario ecc.

Vi sono quindi connessioni meccanicamente mutuamente attive tra l'interno della cellula e la MEC. Tutto ciò cancella del tutto l'idea che le cellule fluttuino indipendenti fra loro all'interno di una sostanza "amorfa". Il doppio involucro della membrana fosfolipidica cellulare infatti oltre a essere costellato, sia esternamente che internamente, da chemiorecettori presenta meccanorecettori costituiti da specifiche proteine transmembrana. Attraverso il citoscheletro la comunicazione meccanica raggiunge anche il nucleo. Queste connessioni agiscono cambiando la forma della cellula e quindi le proprietà fisiologiche. Gli studi effettuati da Ingber D. e pubblicati sulla rivista "Scientific American" nel 1998, infatti, hanno dimostrato che semplicemente modificando la forma cellulare è possibile innescare diversi processi genetici. Forzando le cellule viventi a prendere diverse forme piazzandole su "isole adesive" composte da matrice extracellulare, risultò che le cellule piatte, stirate, avevano più probabilità di dividersi, interpretando tale stato come bisogno di fornire più cellule per riempire lo spazio

circostante (come ad es. nel caso di ferite), quella rotondeggianti, a cui veniva impedito di propagarsi comprimendole, attivavano un programma di morte per apoptosi (morte funzionale programmata) per evitare un sovraffollamento in grado di generare tumori. Quando invece le cellule non erano né troppo espanse né troppo compresse eseguivano specifiche fisiologiche attività in base alla loro provenienza e differenziazione (le cellule capillari formavano tubi capillari cavi, le epatiche secernevano le tipiche proteine fornite dal fegato al sangue ecc.).

La maggior parte degli studi sul cancro si concentra sui segnali chimici ma i legami fra il microambiente tissutale e l'oncogenesi potrebbero permettere l'identificazione di nuovi target terapeutici; i tessuti tumorali sono più rigidi dei tessuti normali e la palpazione di una massa rigida è talvolta un utile metodo per individuarne la presenza. Uno studio, incentrato sulle integrine e pubblicato sulla rivista "Cancer Cell" nel 2005, ha messo in luce un legame fra la rigidità dei tessuti e la formazione dei tumori evidenziando come le forze meccaniche possono regolare il comportamento cellulare influenzando i segnali molecolari che governano la diffusione delle cellule cancerose. I ricercatori hanno esaminato cellule cancerose in sviluppo all'interno di un sistema gelatinoso tridimensionale, nel quale la rigidità poteva essere controllata accuratamente. Essi hanno scoperto che anche un leggero aumento di durezza della matrice extracellulare circostante perturba l'architettura dei tessuti e ne favorisce la crescita promuovendo l'adesione focale e l'attivazione dei fattori di crescita. Mentre, un calo di attività Rho o ERK (enzimi costituenti fattori oncogeni in quanto frequentemente coinvolti nel processo di metastatizzazione), nelle cellule cancerose, è stato associato a un susseguente declino di adesione focale e all'inversione delle modifiche morfologiche. Tuttavia la relazione fra la rigidità tissutale e il comportamento delle cellule tumorali non è ancora del tutto chiara.

La MEC può quindi essere considerata come un complessissimo network in cui proteine, PGS e GAGs forniscono innumerevoli funzioni fra cui quelle di supporto strutturale e regolazione di ogni attività tissutale e organica. Occorre considerare l'omeostasi globale cellulare come un complesso di meccanismi che possono trovare origine e sviluppo all'interno della cellula o all'esterno nella MEC; in quest'ultimo caso, la cellula può rappresentare il bersaglio intermedio o finale. Le componenti extracellulari, oltre a rappresentare strutture di sostegno fisico all'impalcatura cellulare, fungono anche da vere e proprie sedi di inizio, svolgimento e termine di processi vitali riguardanti sia l'ambiente endocellulare sia organi e apparati. Siamo di fronte a un infinito network biochimico in grado di generare, modulare, variare e propagare, anche a distanza, milioni e milioni di informazioni. Ogni cellula del corpo interagisce costantemente con la MEC, sia sotto l'aspetto meccanico che chimico ed energetico, con effetti "drammatici" sull'architettura statica e dinamica dei tessuti. I fibroblasti ad es. agiscono in modo sostanziale

sul collagene da loro prodotto elaborandolo continuamente così da poterlo compattare e predisporre nelle forme e quantità richieste dalla specifica sede funzionale organica. Se si pongono due piccoli frammenti di tessuto embrionale distanti fra loro ma nella medesima coltura di gel di collagene, si assiste dapprima ad una formazione di fibre di neocollagene, perfettamente allineate, che interconnettono i due monconi. Successivamente i fibroblasti migrano al di fuori dei due frammenti lungo le neo-fibre collagene controllandone la deposizione e venendo a loro volta monitorati. Tale sincizio funzionale è verosimilmente presente durante i processi rigenerativi della MEC e costituisce un continuum funzionale perenne in grado di autoregolarsi fronteggiando, in condizioni fisiologiche, le costanti variazioni richieste dalle diverse vitali funzioni tissutali (Albergati, 2004). Secondo P. A. Bacci (2004) la matrice interstiziale rappresenta veramente la madre delle reazioni vitali, il luogo dove, prima di tutto, avvengono gli scambi tra materia ed energia. Tutti i tessuti sono collegati e funzionalmente integrati fra loro non in sistemi chiusi ma aperti; fra essi avvengono continui scambi, che possono attuarsi sia a livello locale che sistemico, sfruttando messaggi biochimici, biofisici ed elettromagnetici, ossia utilizzando le varie forme di energia. La composizione ionica dello spazio interstiziale extracellulare costituisce una sostanza fondamentale che non solo permette gli scambi e la vita ma che agisce anche sull'espressività genica di ogni cellula. Come afferma F. G. Albergati (2004), la cellula e la matrice extracellulare rappresentano due mondi solo apparentemente separati che necessariamente per tutta la durata della vita ad ogni istante devono interagire per poter operare in modo corretto e sinergico. Ciò richiede una straordinaria serie di segnali a cui segue un altrettanto incredibile serie di attività biologico-molecolari.

Il *sistema connettivo* è parte integrante della MEC e pertanto similmente costituito e strutturato. Esso non presenta soluzioni di continuità: ogni tessuto e organo contiene tessuto connettivo e le loro funzioni dipendono in maniera straordinaria dalle interconnessioni anatomico-funzionali. Embriologicamente la maggior parte dei tessuti connettivi derivano dal foglietto embrionale intermedio definito mesoderma, molto diffuso nel feto dove circonda gli organi in via di sviluppo compenetrandoli, alcuni tessuti connettivi del cranio derivano direttamente dal neuroectoderma. Dal mesoderma si sviluppa dal tessuto embrionale mesenchima caratterizzato da cellule ramificate comprese in un'abbondante sostanza intercellulare. Una volta formato il tessuto connettivo è morfologicamente caratterizzato da vari tipi di cellule (fibroblasti, miofibroblasti, macrofagi, mastociti, plasmacellule, leucociti, cellule indifferenziate, adipociti, condrociti, osteociti ecc.) sempre immersi in una grande quantità di materiale intercellulare.

Cellule e matrice intercellulare caratterizzano vari tipi di tessuto connettivo: tessuto connettivo propriamente detto (fascia connettivale), tessuto elastico, tessuto reticolare, tessuto mucoso, tessuto endoteliale, tessuto adiposo, tessuto cartilagineo, tessuto osseo, sangue e linfa. I tessuti connettivi giocano quindi diversi importanti ruoli: strutturali, difensivi, trofici e morfogenetici organizzando e influenzando la crescita e la differenziazione dei tessuti circostanti.

Le condizioni della parte fibrosa e della sostanza fondamentale del sistema connettivale sono in parte determinate dalla genetica, in parte da fattori ambientali (nutrizione, esercizio ecc.). Le fibre proteiche sono infatti in grado di modificarsi in base alle esigenze ambientali e funzionali. Del loro spettro di variabilità strutturale e funzionale ne sono esempi il tegumento, la membrana basale, la cartilagine, l'osso, i legamenti, i tendini ecc. La sostanza fondamentale varia continuamente il suo stato, divenendo più o meno viscosa (da fluida a collosa fino a solida), in base alle specifiche esigenze organiche; riscontrabile in grandi quantità quale liquido sinoviale articolare e umor vitreo oculare, essa è in realtà presente in tutti i tessuti. La densità della matrice fibrosa e la viscosità della sostanza fondamentale determinano il libero flusso delle sostanze chimiche fra cellule impedendo allo stesso tempo la penetrazione di batteri e particelle inerti. Combinando una piccola varietà di fibre all'interno di una matrice che varia da fluida a collosa a solida, le cellule connettivali rispondono alle esigenze di flessibilità e stabilità, diffusione e barriera. "Ostruzioni" locali, come le aderenze fasciali, possono derivare da sforzi eccessivi o mancanza di esercizio, traumi ecc. L'eliminazione di tali impedimenti e quindi il ripristino del corretto flusso consente alle cellule interessate di passare da un metabolismo di sopravvivenza a quello fisiologico specifico.

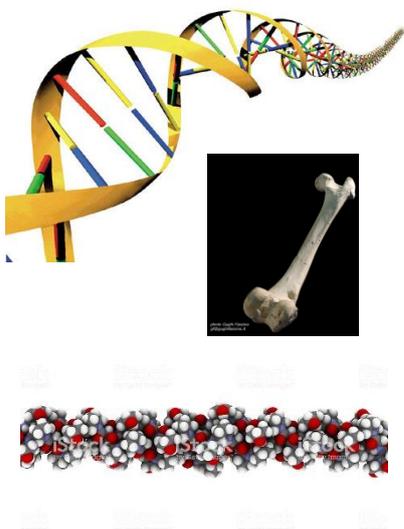
Quello che fino a poco fa era considerato un "banale" tessuto di connessione e riempimento, è in realtà un sistema con innumerevoli fondamentali funzioni fra cui: mantenimento postura, connessione e protezione organi, equilibrio acido-base, metabolismo idrosalino, equilibrio elettrico e osmotico, circolazione sanguinea, conduzione nervosa, propriocezione, coordinazione motoria, barriera all'invasione di batteri e particelle inerti, immunitaria (leucociti, mastociti, macrofagi, plasmacellule), processi infiammatori, riparazione e riempimento zone danneggiate, riserva energetica (lipidi), di acqua ed elettroliti, di ca. 1/3 delle proteine plasmatiche totali, migrazione cellulare, comunicazione intercellulare ed extra-intracellulare ecc. Il tessuto connettivo è quindi un vero e proprio *sistema*, questa volta fibroso, che connette tutte le varie parti del nostro organismo. Esso forma una rete ubiquitaria, a struttura di tensegrità, che avvolge, sostiene e collega tutte le unità funzionali del corpo, partecipando in maniera importante al metabolismo generale. Esso prende parte alla regolazione dell'equilibrio acido-base, del metabolismo idrosalino, dell'equilibrio elettrico e osmotico, della circolazione

sanguinea e della conduzione nervosa (riveste e forma la struttura portante dei nervi). E' sede di numerosissimi recettori sensoriali, inclusi gli esteroceffettori e i propriocettori nervosi, è dotato di capacità contrattile, grazie alla presenza dei miofibroblasti (descritti in seguito), e struttura i muscoli, anatomicamente e funzionalmente, in catene miofasciali, assumendo pertanto un ruolo fondamentale all'interno del sistema dell'equilibrio e della postura; è nella rete connettivale che registriamo postura e pattern di movimento tramite la comunicazione meccanica connettivale, la quale incide in ciò più dei meccanismi riflessi dei fusi neuromuscolari e degli organi tendinei del Golgi (organi di senso propriocettivi attraverso cui il sistema nervoso si informa su ciò che accade nella rete miofasciale). Il sistema connettivale funge da barriera all'invasione di batteri e particelle inerti, presenta cellule del sistema immunitario (leucociti, mastociti, macrofagi, plasmacellule) ed è frequentemente il luogo di svolgimento dei processi infiammatori. Esso inoltre possiede grandi capacità riparative delle zone danneggiate da infiammazioni e/o traumi riempiendone, se necessario, gli spazi. Nel tessuto adiposo, che costituisce un tipo di tessuto connettivo, si accumulano i lipidi, importanti riserve nutritive mentre nel tessuto connettivo lasso si conserva acqua ed elettroliti (grazie al suo alto contenuto di mucopolisaccaridi acidi) ecc. e oggi sappiamo che, tramite delle specifiche proteine di membrana (integrine), il sistema connettivo è in grado di interagire coi meccanismi cellulari.

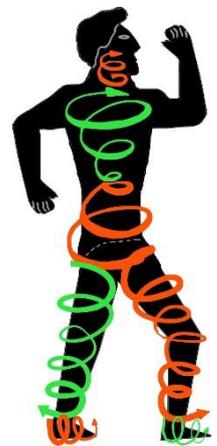
E' quindi il cristallo del sistema connettivo a determinare ed evidenziare il nostro stato globale. La struttura totale costituita da matrice extracellulare, recettori di membrana (integrine) e matrice intracellulare costituisce il nostro corpo spaziale (da cui il concetto di "medicina e salute spaziale"). Ci troviamo di fronte a un vero e proprio network sovramolecolare continuo e dinamico che si estende in ogni angolo e spazio corporeo composto da una matrice nucleare interna a una matrice cellulare immersa in una matrice extracellulare. Il network connettivale è un continuum che connette sia strutturalmente che funzionalmente dando forma e consentendo la vita del nostro organismo. A differenza dei networks formati dal sistema nervoso, da quello endocrino e da quello immunitario, il sistema connettivo presenta un metodo forse apparentemente più arcaico ma non certo meno importante di comunicazione: quella meccanica. Esso "semplicemente" tira e spinge comunicando così da fibra a fibra, da cellula a cellula e da ambiente interno ed esterno alla cellula e viceversa, tramite la trama fibrosa, la sostanza fondamentale e sofisticati sistemi di transduzione del segnale meccanico. Questo tipo di comunicazione avviene al di fuori del nostro stato di coscienza ed è stato finora studiato molto meno della comunicazione nervosa e circolatoria. Occorre inoltre considerare che il sistema connettivo, oltre a rappresentare esso stesso un network indispensabile per lo sviluppo e la vita di tutti i componenti dell'organismo, costituisce il substrato integrato che consente agli

altri networks (nervoso, endocrino, e immunitario) di esistere, agire e comunicare fra loro. In altre parole, esso è al contempo un sistema di comunicazione integrato con gli altri nonché la struttura fisicamente e funzionalmente portante di essi e quindi della rete globale organica. Al contempo, i sistemi endocrino, immunitario e nervoso sono in grado di comportare profonde modifiche del sistema connettivo come, ad esempio, nei processi di cicatrizzazione e infiammatori o, semplicemente, considerando le modifiche fasciali comportate dai muscoli tramite il sistema nervoso (possiamo considerare in realtà i muscoli come un'unica gelatina, che modifica rapidamente il proprio stato in risposta a uno stimolo nervoso, contenuta all'interno di 650 tasche connettivali). Ulteriore fattore in grado di incidere in maniera preponderante sul sistema connettivo è l'alimentazione (lo scorbuto, ad esempio, è una patologia caratterizzata da un'estesa degenerazione del tessuto connettivo dovuta a carenza di vit. C, in assenza della quale i fibroblasti cessano di sintetizzare il collagene).

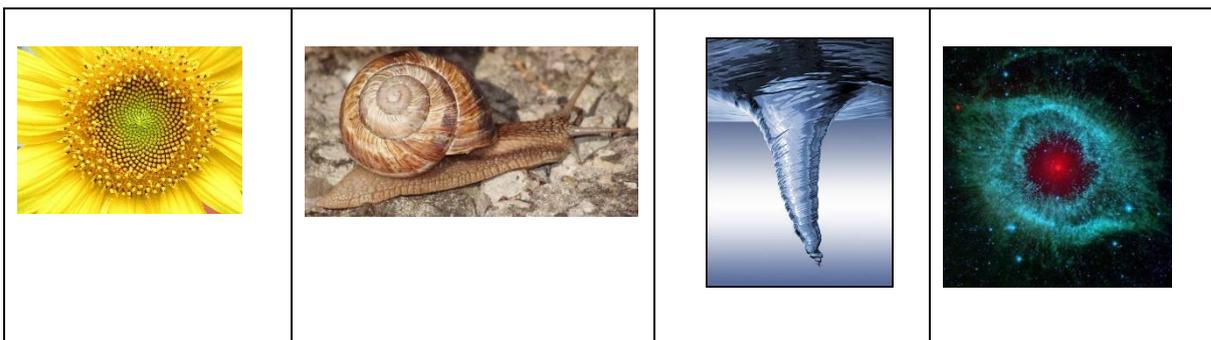
Dal punto di vista meccanico la MEC si è sviluppata per distribuire le tensioni del movimento e della gravità mantenendo contemporaneamente la forma dei diversi componenti del corpo tramite tutta la gamma di possibilità che va dalla rigidità di una struttura a compressione continua all'elasticità di una struttura a tensegrità. A livello macroscopico gli assi rigidi (le barre) sono costituiti dalle ossa e le strutture flessibili (i cavi) dal sistema miofasciale (Myers, 2002). Così come avviene a livello macroscopico, a livello cellulare i filamenti del citoscheletro (microfilamenti di actina e microtubuli di tubulina) polimerizzano e depolimerizzano in risposta agli stimoli meccanici. Peculiarità della "tensegrità umana" è quella di funzionare come sistema a "eliche a passo variabile" o vortici (spirali). E' infatti sul piano trasverso che soprattutto si sviluppa l'antigravitarietà del sistema cibernetico uomo grazie a un sofisticato sistema di equilibrio neuro-biomeccanico.



La gravità, nel lungo percorso della morfogenesi, modella forme elicoidali che nel moto assumono il significato di vincolo determinando le traiettorie elicoidali. E' quindi la stessa gravità che provvede nei tempi lunghi (morfogenesi) a modellare quelle forme che nel corso del moto (tempi brevi) assumono il significato di vincolo. Le traiettorie elicoidali introdotte nei moti morfogenetici del campo gravitazionale col contributo dei vincoli intratessutali convergono nella genesi delle forme: femore,



tibia, astragalo ecc. proteine come il collagene fino al DNA presentano forma elicoidale. Le forme in natura altro non sono che moti vorticosi plastificati. All'elicità delle traiettorie del moto non può non far eco l'elicità delle forme il cui alto contenuto in simmetria propizia la stabilità strutturale (Paparella Treccia, 1988). L'evoluzione infatti ha scelto le configurazioni elicoidali in quanto nel moto esse si evolvono conservando la stabilità dinamica (momento angolare), l'energia (potenziale più cinetica) e l'informazione (topologia). La stabilità, intesa come resistenza alle perturbazioni, rappresenta il traguardo che la natura persegue comunque e dovunque. Le eliche sono curve che si accrescono senza cambiare forma, le loro prerogative di ripetitività e quindi di stabilità ne fanno le espressioni per eccellenza della geometria che sottende i moti naturali. La forza di gravità, sia dal punto vista funzionale che strutturale, non va quindi vista come un nemico; senza di essa l'uomo non potrebbe esistere. La struttura e funzione a spirale risulta così onnipresente in natura a partire dalle stesse vie metaboliche.



“Se una figura è stata prescelta da Dio come fondamento dinamico della sua immanenza nelle forme, ebbene questa figura è l’elica” (Goethe)

Nella Medicina Predittiva non si deve quindi dimenticare l'efficacia dell'integrazione con tecniche in grado anch'esse di modificare in maniera importante MEC e tessuto connettivo, riarmonizzandoli in accordo con gli altri sistemi di regolazione: specifiche tecniche di esercizio fisico e movimento, manuali, fisiche (elettroterapie), di medicina regolativa/funzionale (es. ozonoterapia, terapia neurale, agopuntura), tecniche “mentali” (ipnosi, meditazione, PNL) ecc. Sono in corso interessanti validazioni scientifiche comparate di queste tecniche che conquistano giorno dopo giorno sempre maggiore credibilità grazie ai loro importanti effetti, sia immediati sia di lunga durata, sulla salute generale dell'organismo.

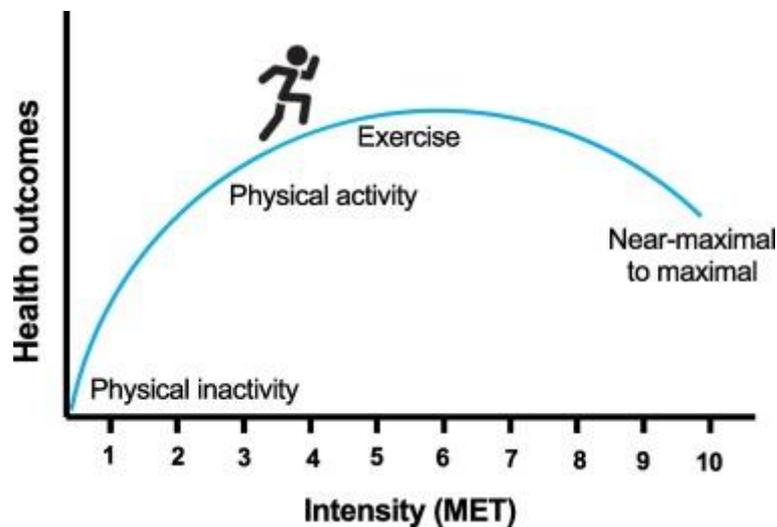
Inflammatione cronica e infezioni

La modulazione del sistema immunitario innato in relazione all'esercizio fisico può variare a seconda del tipo, dell'intensità e del volume dell'esercizio. Ad esempio, dopo un'intensa sessione esercizio fisico (acuto) si verifica un drammatico afflusso di cellule natural killer NK e linfociti T CD8+ che mostrano elevata citotossicità con potenziale migrazione nei tessuti. La pratica regolare dell'esercizio fisico di intensità moderata è stata ampiamente raccomandata per contrastare l'inflammatione cronica di basso grado in organi periferici e centrali (es. cervello) [Scheffer D, Latini A, 2020].

- Intensities of physical exercise.

| Physical exercise intensity | VO _{2max} * | MET [®] |
|-----------------------------|----------------------|------------------|
| Very light | < 37% | < 2 |
| Light | 37-45% | 2-2.9 |
| Moderate | 46-63% | 3-5.9 |
| Vigorous | 64-90% | 6-8.7 |
| Near-maximal to maximal | ≥ 91% | ≥ 8.8 |

MET: Metabolic equivalent of task (index of energy expenditure; 1 MET = 3.5 mL/kg/min oxygen uptake). *VO_{2max}: Combined capacities of the pulmonary and cardiovascular systems to deliver oxygen to contracting skeletal muscles, and the ability of those [®]muscles to utilize it.



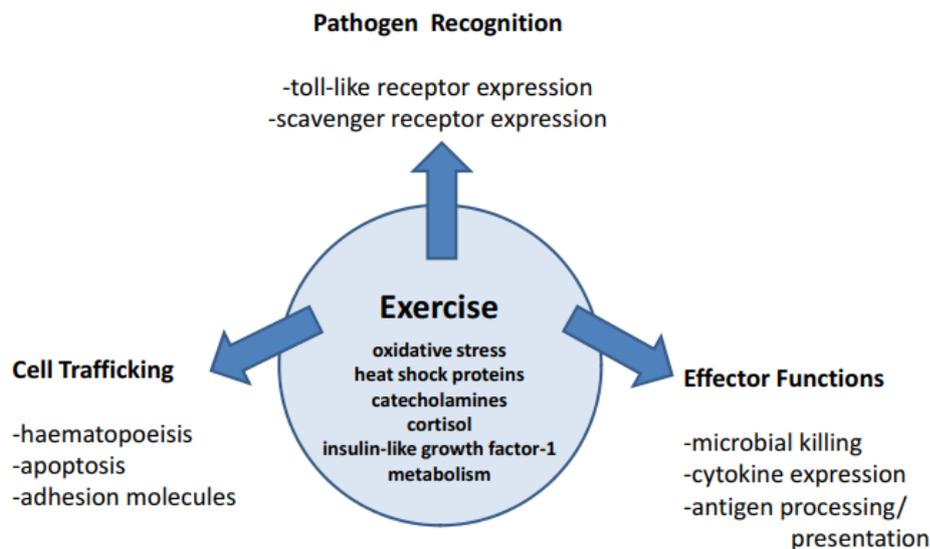
La pratica dell'attività fisica, dell'esercizio fisico e dell'allenamento fisico inducono esiti benefici per la salute (Scheffer D, Latini A, 2020)

L'effetto protettivo dell'esercizio contro le malattie associate all'inflammatione cronica può, in una certa misura, essere attribuito a un'azione antinfiammatorio dell'esercizio fisico regolare. Diversi studi mostrano che i marcatori di inflammatione si riducono in seguito a cambiamenti comportamentali a lungo termine che coinvolgono una ridotta assunzione di energia e una

maggior attività fisica (Petersen AM & Pedersen BK, 2005). Appare probabile che gli effetti antinfiammatori a lungo termine dell'esercizio fisico possano essere mediati sia attraverso sia una riduzione della massa grassa viscerale sia attraverso la creazione di un ambiente antinfiammatorio a ogni esercizio (Walsh NP et al, 2011).

Gli effetti antinfiammatori dell'esercizio fisico sembrano essere controllati da molteplici meccanismi. Alcuni di essi sono rappresentati da:

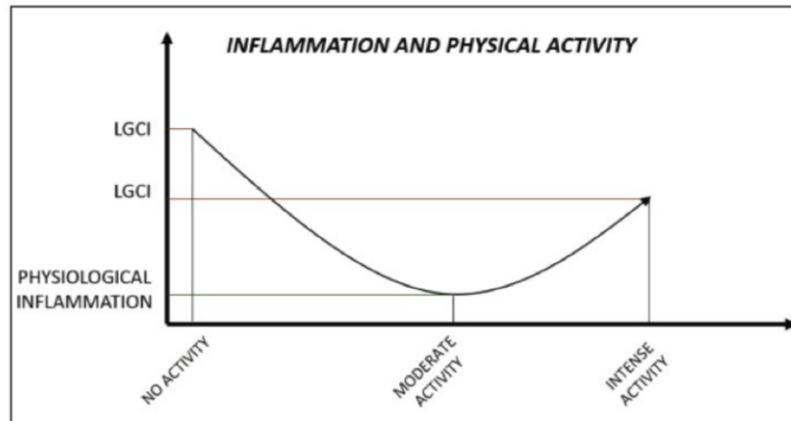
- a. aumento della produzione di adrenalina, cortisolo, ormone della crescita (GH), prolattina, tra gli quelli che hanno effetti immunomodulatori, influenzando il traffico e le funzioni dei leucociti;
- b. perdita di grasso viscerale;
- c. miglioramento dei livelli di miochine antinfiammatorie da parte del muscolo scheletrico attivato (vedi Tabella 4);
- d. diminuzione dell'espressione dei TLR (Toll-Like Receptors) nelle cellule immunitarie.



Potenziali meccanismi per cui l'esercizio acuto/cronico influisce sull'immunità innata: fattori indotti dall'esercizio come stress ossidativo, aumento del tasso metabolico, shock termico, proteine, catecolamine, cortisolo e fattore di crescita insulino-simile (IGF - Insulin-like Growth Factor) possono influenzare: riconoscimento dei patogeni alterando l'espressione di molecole di riconoscimento come recettori toll-like o scavenger, traffico cellulare alterando l'emopoiesi, la morte cellulare e l'espressione di molecole di adesione, funzioni effettrici come stress ossidativo, espressione di citochine e processazione e presentazione dell'antigene (questa lista di potenziali meccanismi non è da ritenersi esaustiva e solo alcuni di essi sono stati verificati) [Walsh NP et al, 2011]

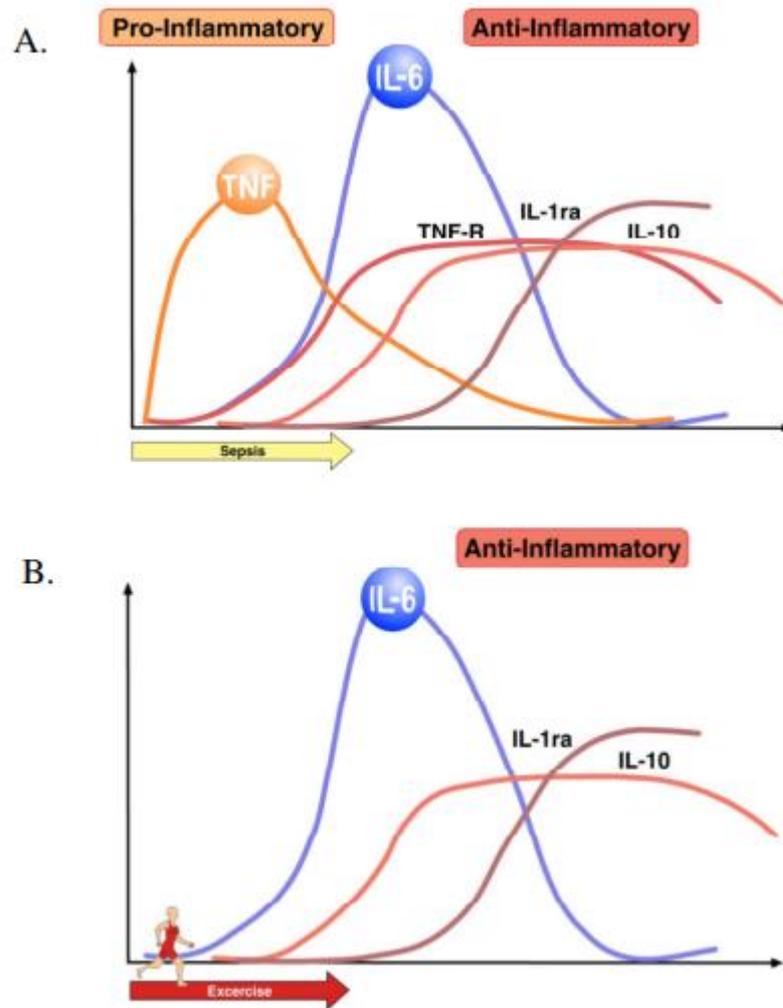
L'esercizio fisico induce risposte bifasiche su molti meccanismi endocrini e soprattutto immunologici, tra cui il principale è l'infiammazione. Le persone sedentarie presentano più

probabilità di sviluppare uno stato di LGCI (Low Grade Chronic Inflammation), con conseguente aumento dell'incidenza di malattie correlate, rispetto a chi svolge un'attività fisica moderata; questi ultimi mostrano livelli ridotti di numerosi marker infiammatori, tra cui Interleuchina 1-beta (IL-1 β), Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF- α) e Interleuchina 6 (IL-6) e, allo stesso tempo, un aumento delle citochine antinfiammatorie e di altre molecole segnale come l'Interleuchina-10 (IL-10) [Posabella G, 2020].



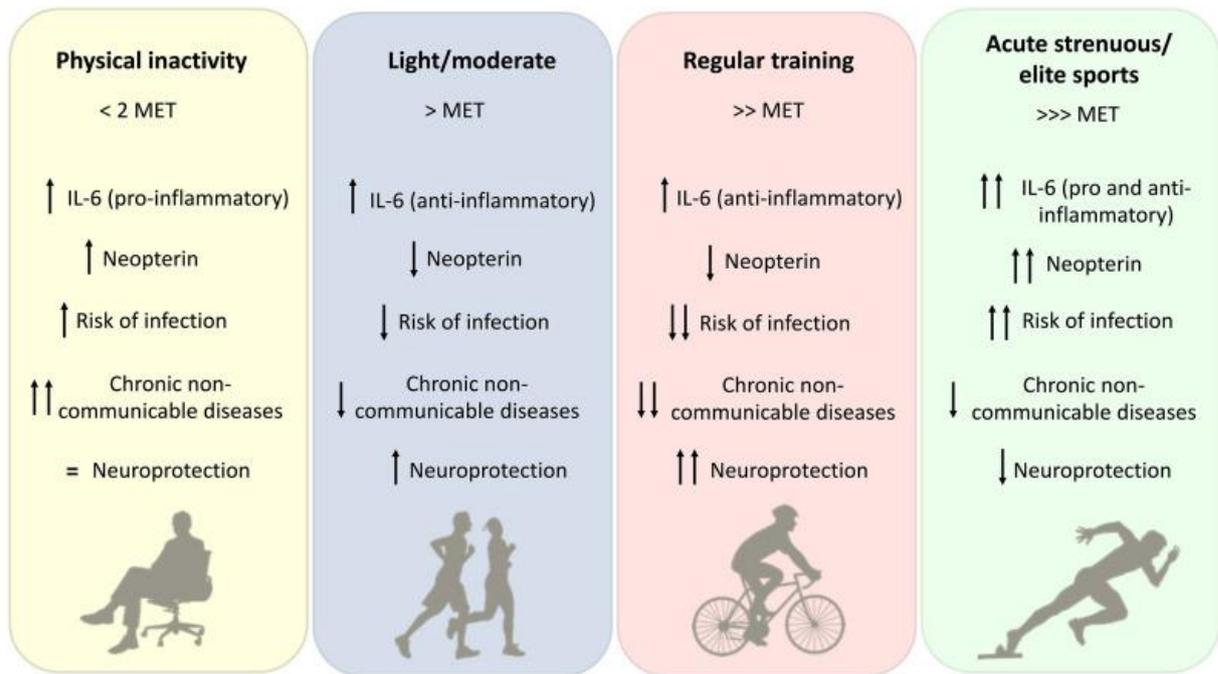
Low-grade chronic inflammation (LGCI): andamento bifasico dell'infiammazione in base all'intensità dell'attività fisica (Posabella G, 2020)

Tipicamente IL-6 è la prima citochina rilasciata nella circolazione durante l'esercizio fisico. Il livello di IL-6 circolante aumenta in modo esponenziale (fino a 100 volte) in risposta all'esercizio e diminuisce nel periodo post-esercizio. Anche i livelli circolanti di ben note citochine antinfiammatorie come IL-1ra (nterleuchina 1 Receptor Antagonist) e IL-10 aumentano dopo l'esercizio (Walsh NP et al, 2011).



Confronto tra gli aumenti indotti dalla sepsi (A) e quelli indotti dall'esercizio (B) sulle citochine circolanti: durante la sepsi si verifica un marcato e rapido aumento del TNF- α circolante, seguito da un aumento dell'IL-6; al contrario, durante l'esercizio il marcato aumento di IL-6 non è preceduto da TNF- α elevato (Pedersen BK and Fischer CP. 2007)

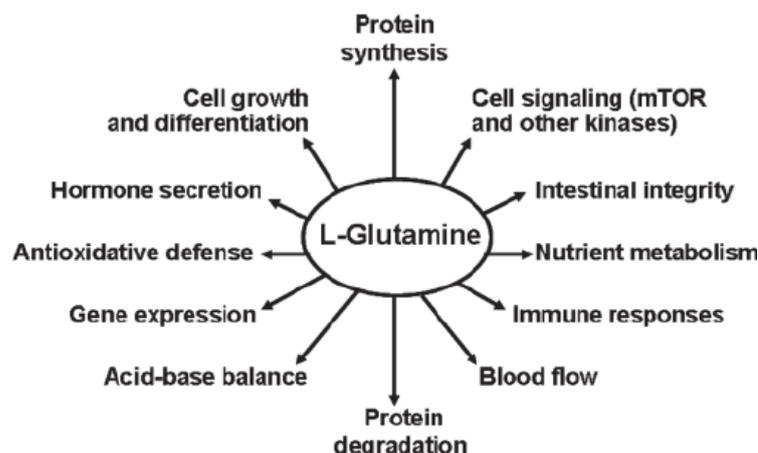
Mentre una singola sessione di esercizio fisico può rappresentare una sfida per l'omeostasi cellulare, sessioni di esercizio fisico moderato ripetute migliorano l'immunosorveglianza e l'immunocompetenza. Inoltre le cellule immunitarie del sistema nervoso centrale acquisiranno un fenotipo antinfiammatorio, proteggendo anche dal declino cognitivo indotto dall'età.



Effetti dell'inattività fisica e delle diverse intensità di esercizio fisico sulla risposta infiammatoria (IL-6 e neopterin) e sull'esito sanitario (rischio di infezione, malattie croniche non trasmissibili e neuroprotezione) [Scheffer D, Latini A, 2020]

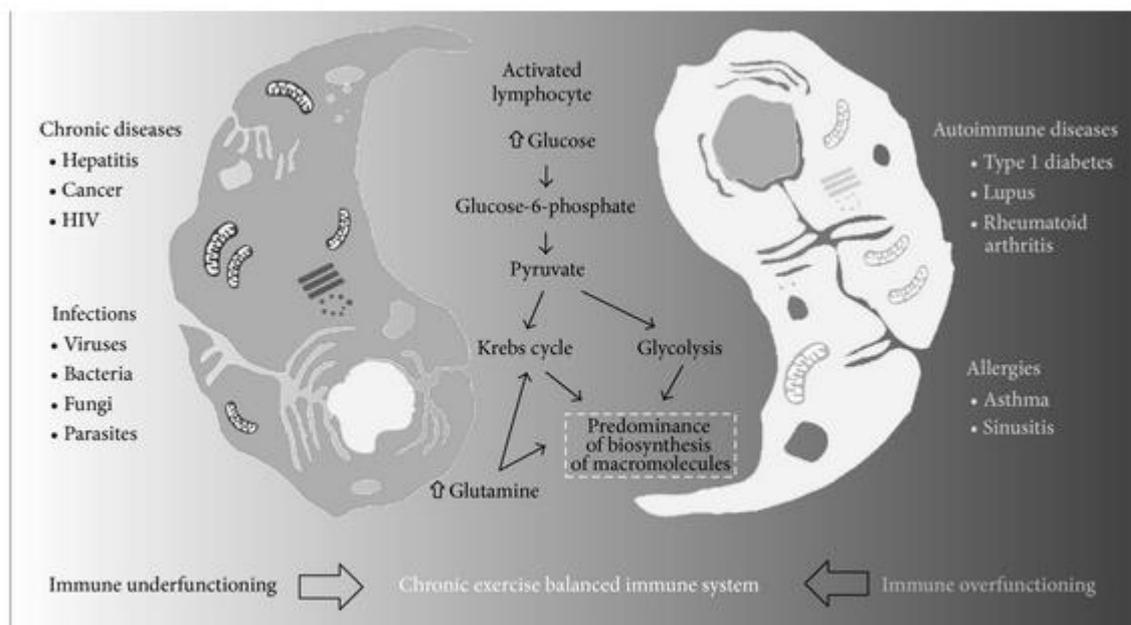
L'esercizio fisico quindi può aumentare le risposte immunitarie agli antigeni batterici e di altro tipo in vivo. Inoltre l'attività fisica regolare e l'esercizio fisico frequente possono limitare o ritardare l'invecchiamento immunologico. Sembra inoltre che i depositi di grasso viscerale tendano ad essere più influenzati dall'attività fisica rispetto al grasso sottocutaneo; risulta che chi si esercita per 30 minuti al giorno va incontro a un calo di peso superiore di un terzo rispetto a chi si dedica all'attività fisica per il doppio del tempo (1 h/giorno).

L'aminoacido *L-glutammina* (Gln) regola molteplici processi fisiologici in diversi tipi cellulari.



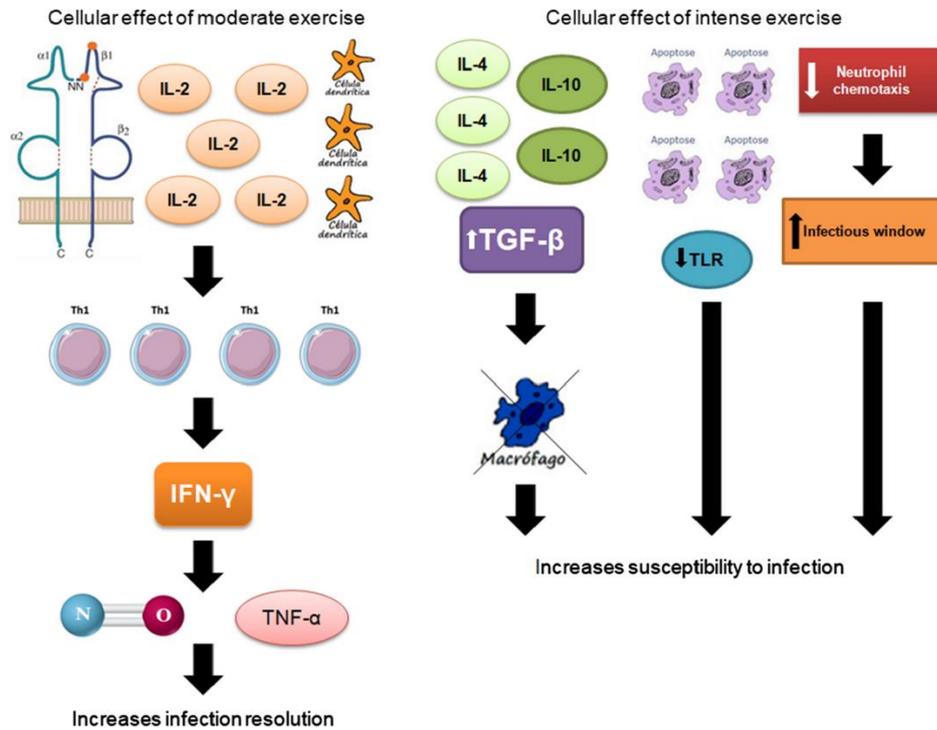
Funzioni regolatorie della Gln negli animali: L-glutammina può regolare molteplici processi fisiologici in diversi tipi cellulari, tra cui l'espressione genica, la segnalazione cellulare e il turnover proteico. Questi effetti del Gln sono specifici delle cellule e dei tessuti (Brasse-Lagnel C et al, 2009), indicando che la cooperazione tra organi è necessaria affinché Gln eserciti le sue azioni benefiche su tutto il corpo (mTOR = bersaglio della rapamicina nei mammiferi)

Gln è forse l'immunonutriente (presente in soia, avena, arachidi, semi di girasole ecc.) più noto per le sue funzioni di partecipazione al metabolismo dei linfociti. È un substrato per la sintesi dell'acido gamma aminobutirrico (GABA) presente sia nei linfociti sia nei macrofagi e modula l'espressione delle proteine da shock termico. Tutte queste funzioni agiscono come un insieme per migliorare la vita cellulare, il mantenimento e la proliferazione del sistema immunitario. La glutammina viene prodotta dalle cellule muscolari ed è la fonte di energia preferita per le cellule del sistema immunitario e per gli enterociti (pertanto indispensabile per la barriera intestinale). Poiché si trova a bassi livelli in circolazione dopo un esercizio fisico estremo, le cellule del sistema immunitario non funzionano in modo ottimale se vengono “sfidate” rendendo l'ospite vulnerabile, ribadendo ancora l'importanza della corretta moderazione dell'attività fisica per la salute.



L'esercizio controbilancia la disregolazione metabolica dei linfociti, modulando diversi componenti della glicolisi e della glutamminolisi; HIV—human immunodeficiency virus (Wasinski F et al, 2014)

L'esercizio fisico regolare moderato protegge pertanto dalle infezioni incluso famigerata COVID-19.



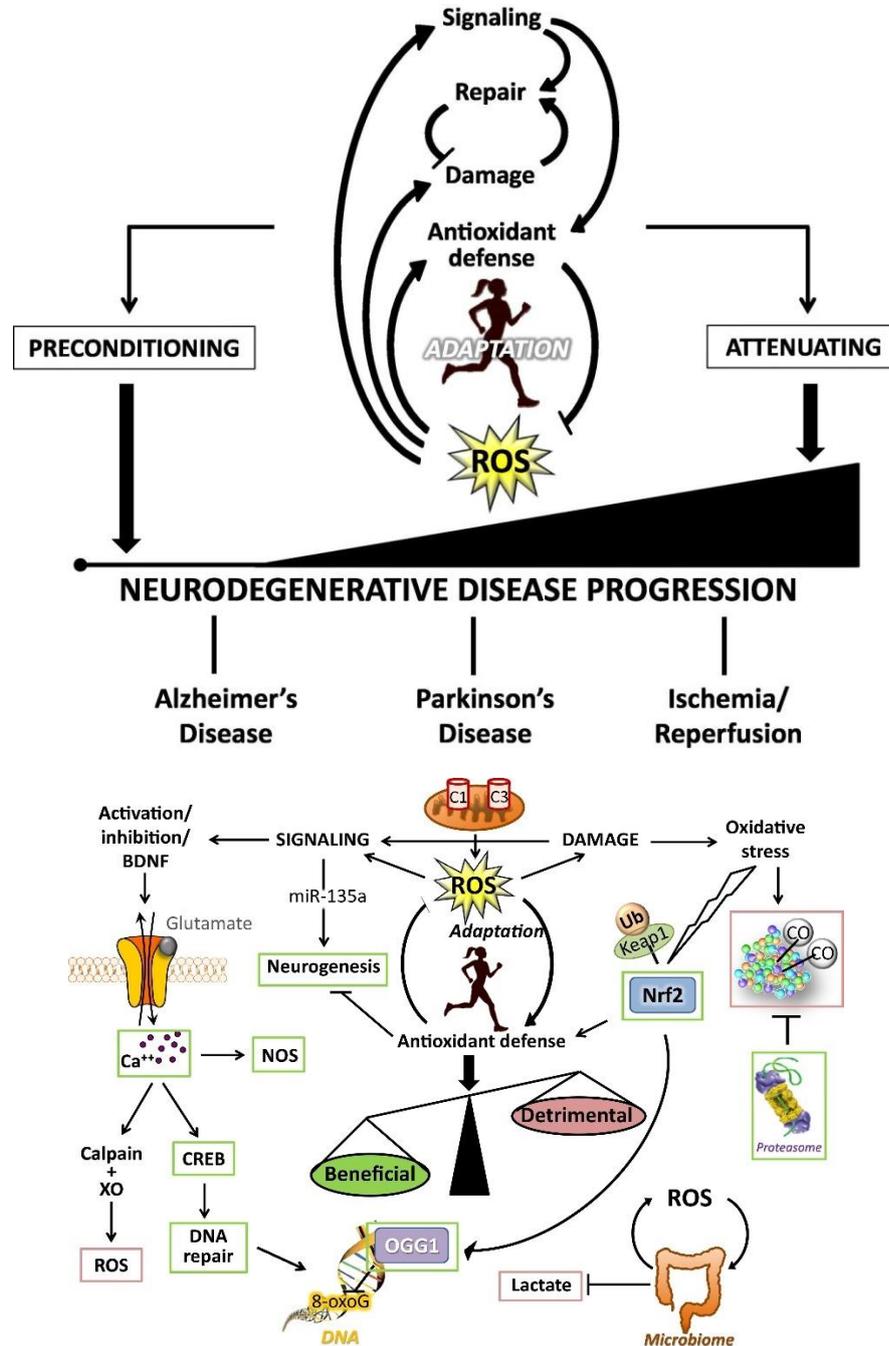
(Pelinski da Silveira M et al, 2021)

Neuroprotezione

L'esercizio fisico regolare induce un'ampia gamma di risposte adattative molecolari del sistema nervoso associate al sistema redox. L'induzione intermittente di specie reattive dell'ossigeno (ROS) durante le sessioni di esercizio acuto e la relativa sovraregolazione dei sistemi antiossidanti/riparatori e di pulizia sono associati a una migliore funzione fisiologica. La proliferazione e la differenziazione delle cellule staminali neuronali indotte dall'esercizio sono processi dipendenti dai ROS.

L'aumento della produzione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) e la regolazione mediante l'esercizio fisico regolare dipendono da percorsi redox sensibili. I ROS sono fattori causali e associativi di malattie neurodegenerative. Gli studi hanno anche dimostrato che l'attività fisica aumenta il rilascio di BDNF, che è tipicamente poco presente nelle persone che soffrono di Parkinson, Alzheimer e depressione (Vaynman S, Ying Z & Gomez-Pinilla F, 2004). Oltre al suo chiaro impatto sulla funzione del sistema cardiovascolare, l'attività fisica condiziona anche il cervello attraverso le quantità di nutrienti e ossigeno che vengono fornite grazie all'aumento del flusso sanguigno. L'esercizio fisico regolare pertanto

fornisce significativi effetti neuroprotettivi contro tali patologie e i disturbi correlati all'ipossia/riperfusion (ritorno del flusso ematico in un distretto dove si sia verificata una ischemia) [Quan H et al 2020].



L'adattamento sensibile al redox sistemico proposto mediante il quale l'esercizio fisico regolare media gli effetti neuroprotettivi: l'esercizio genera ROS, il che attiva i sistemi antiossidanti, i sistemi di riparazione del danno ossidativo e modifica le vie di segnalazione redox-sensibili al. Alcuni livelli di ossidanti potrebbero essere importanti per la neurogenesi e l'attivazione delle vie del BDNF. L'adattamento indotto dall'esercizio coinvolge il microbioma dell'intestino, che può aumentare o sopprimere la produzione di ROS e influenzare la funzione cerebrale (Quan H et al 2020)

Sono state sperimentate forme di trattamento non farmacologiche per attenuare la neurotossicità indotta da farmaci. Uno studio mostra che 12 settimane di esercizio aerobico riducono significativamente l'aldeide metano dicarbossilica sierica e migliorano la velocità di elaborazione cognitiva in individui con una storia di dipendenza da metanfetamine (Zhang K et al, 2018). L'attività fisica può anche causare cambiamenti strutturali oltre che funzionali benefici all'interno del cervello di fatto plasmandolo. L'attività fisica infatti aiuta a rallentare il declino delle dimensioni del cervello legato all'età.

In sintesi, l'esercizio fisico aiuta a migliorare la funzione cerebrale favorendo un aumento del flusso sanguigno al cervello, fornendo così più ossigeno e sostanze nutritive, e rilasciando fattori di crescita (quali IGF-I, BDNF, VEGF) per mantenerlo sano e prospero. Nel complesso, ciò significa che le persone che aumentano la propria attività fisica hanno maggiori probabilità di avere una migliore funzione cognitiva, sia in giovane età sia in età avanzata. Pertanto l'esercizio fisico funge anche da neuroprotettore definibile come "Psicobiota".

Microbiota

Uno degli esempi più evidenti degli effetti sistemici dell'esercizio è la regolazione della funzione cerebrale e della segnalazione cellulare da parte del microbioma. Esiste un numero esponenzialmente crescente di studi sugli effetti dell'esercizio sul microbioma (Mailing LJ et al, 2019). Una scoperta interessante sul ruolo del microbioma sulla funzione cerebrale è stata che il trattamento antibiotico riduce la neurogenesi dell'ippocampo e la funzione cerebrale, mentre la normalizzazione del microbiota e il recupero della capacità di neurogenesi e della funzione cerebrale sono possibili solo con trattamenti articolari di probiotici ed esercizio fisico. Questo stesso studio identificherebbe che i monociti Ly6C(hi) possono mediare la neurogenesi nell'ippocampo adulto (Mohle L et al, 2016). L'adattamento sistemico indotto dall'esercizio include quindi la flora del microbioma, che influenza il metabolismo, attraverso l'efficienza del sistema digerente, e la struttura, tramite la generazione di neuroni di nuova formazione, e la funzione del cervello, mediante l'associazione di alcuni ceppi batterici con la memoria.

Nel 2019 è stato pubblicato uno studio molto interessante, in cui i livelli dei batteri fermentanti lattato Veillonella erano elevati nei campioni di feci dei maratoneti, dopo la gara, e quando questo ceppo di Veillonella è stato inoculato nei topi ne ha aumentato il tempo di corsa fino all'esaurimento (Scheiman J et al, 2019). Gli autori hanno anche dimostrato che quando hanno iniettato negli animali il lattato marcato con isotopi, 12 minuti dopo l'iniezione esso era presente nel plasma, nel siero e anche nel lume dei colon e del ceco. Questa osservazione potrebbe

spiegare come i batteri localizzati nell'intestino potrebbero aiutare a ridurre i livelli di lattato indotti dall'esercizio.

L'esercizio fisico ha un impatto notevole sulla composizione quali/quantitativa del microbiota intestinale: in generale può arricchire la diversità del microbiota, aumentare il rapporto Bacteroidetes/Firmicutes, stimolare la proliferazione di batteri che possono modulare l'immunità della mucosa e migliorarne le funzioni di barriera. L'azione dei probiotici è in grado di migliorare la salute intestinale e immunitaria favorendo di conseguenza le prestazioni e il recupero fisico. (Jäger R et al, 2019). Uno studio del 2012 (Claesson MJ et al) ha dimostrato che la scarsa capacità di esercizio nei pazienti anziani, insieme a condizioni di fragilità, è legata a una bassa diversità microbica fecale a sua volta correlata a una scarsa diversificazione della dieta. In uno studio del 2014 (Clarke SF et al) eseguito sui rugbisti è risultato che questi rispetto al gruppo di controllo avevano:

- livelli più bassi di marcatori infiammatori,
- un miglior profilo metabolico,
- proporzioni molto elevate di Akkermansiaceae, una specie di batteri nota per essere correlata a bassi tassi di obesità e disturbi metabolici (nonostante questi atleti avessero un elevato introito calorico, con alta percentuale proteica).

Un altro studio (Allen JM et al) ha evidenziato nel 2018 che l'esercizio fisico per indurre effettivi cambiamenti positivi nel microbiota intestinale umano deve essere praticato in modo continuativo. I miglioramenti sembrano non dipendere in modo particolare dalla qualità della dieta né dallo stato di allenamento iniziale del soggetto ma dal suo stato di obesità.

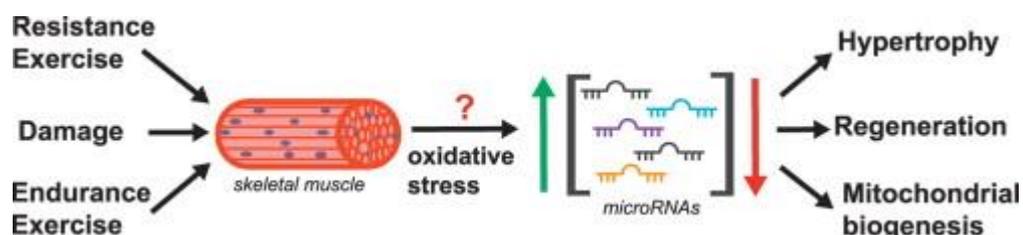
Come per tutte le cose. la moderazione è la miglior soluzione. Intensità e durate crescenti in maniera eccessivo di esercizio fisico aumentano il rischio di danni alla funzione intestinale. Le persone che si allenano eccessivamente possono essere soggette a problemi intestinali acuti o cronici. Le cellule enteriche infatti sembrano divenire maggiormente permeabili permettendo così a endotossine e ad agenti patogeni di passare nel flusso sanguigno e determinare l'infiammazione sistemica cronica.

miRNA

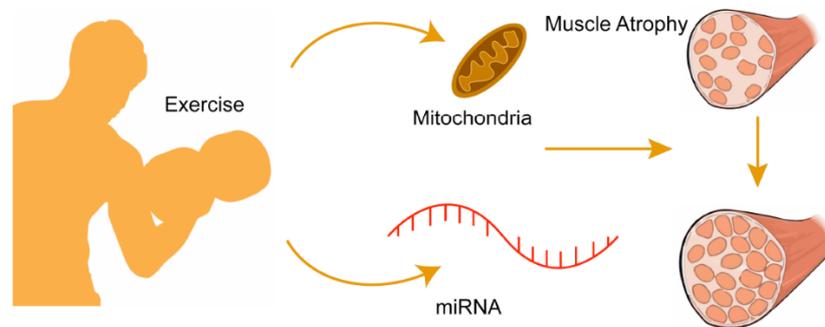
Diversi studi indicano che l'esercizio fisico è in grado di suscitare un cambiamento nei livelli di RNA sierici specifici per il tipo di esercizio svolto. Campioni di plasma prelevati da soggetti umani hanno dimostrato che una singola sessione di allenamento comporta un aumento dei livelli circolanti di miR-146a, miR-222, miR-21 e miR221. Un possibile meccanismo di rilascio di miRNA spiega che esso sarebbe contenuto in alcune vescicole (esosomi) nel muscolo

scheletrico attivo e, come un fattore paracrino, influenzerebbe l'attività di altri tessuti. I miRNA circolanti potrebbero quindi dimostrarsi utili come biomarker per valutare lo stato dell'allenamento o come predittori della progressione di malattie (es. miopatie). Il fatto che i miRNA siano coinvolti nella reazione allo stress cellulare, li rende ideali per mediare anche la risposta e l'adattamento del muscolo scheletrico ai cambiamenti dell'attività contrattile. Aoi W et al. (2013) hanno dimostrato che nell'esercizio, in fasi sia acute sia aerobiche, diminuiscono i livelli circolanti del miR-486 e la sua diminuzione contribuisce all'equilibrio proteico poiché esso sopprime i fattori che promuovono la disgregazione delle proteine e ne inibiscono la sintesi. In uno studio di Davidsen e colleghi (2011), un gruppo di 56 maschi adulti ha svolto per 12 settimane, 5gg/settimana di allenamento contro resistenza (RT - Resistance exercise Training). Si è notato che il cambiamento indotto dall'allenamento nell'abbondanza di miR-378 è correlato positivamente con il guadagno di massa muscolare. L'ipertrofia dei muscoli scheletrici umani indotta da RT è associata quindi a specifici cambiamenti dei livelli di miRNA. Tale analisi inoltre indica che i miRNA possono svolgere un ruolo nel cambiamento fenotipico e nella diversa risposta alla RT.

Diversamente dall'esercizio di forza, l'esercizio aerobico generalmente determina adattamenti metabolici con pochi cambiamenti nella massa muscolare. Questi adattamenti metabolici sono caratterizzati da aumento dei mitocondri, spostamenti del tipo di fibra verso un profilo più ossidativo e incremento della densità capillare. Numerosi studi hanno riportato variazioni nell'espressione di miRNA anche in seguito all'esercizio aerobico, suggerendo che gli miRNA possono avere un ruolo negli adattamenti metabolici che si verificano con questo tipo di esercizio. Si ritiene che la PGC1- α (proteina coattivatore di trascrizione) abbia un ruolo importante nell'adattamento del muscolo scheletrico all'esercizio in quanto ha dimostrato di essere coinvolta nella biogenesi mitocondriale, nel controllo del dispendio energetico, compresa la gluconeogenesi, la glicolisi e l'ossidazione degli acidi grassi. Si è visto però che l'espressione di questi adattamenti sono minori man mano che il soggetto diventa più allenato, suggerendo che i livelli di espressione di miRNA possono variare quando cambia lo stato dell'allenamento del soggetto.

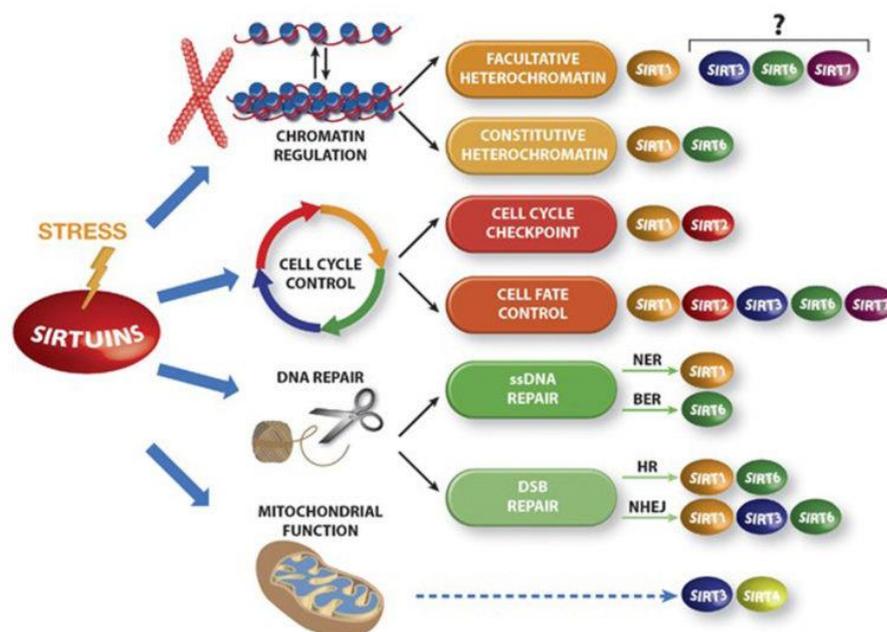


Uhlemann e colleghi (2012) hanno scoperto che i livelli circolanti di miR-133a risultano elevati a seguito di un allenamento volto a danneggiare i muscoli scheletrici, il miR-126 invece aumenta dopo un esercizio con danni allo strato endoteliale all'interno del sistema vascolare.

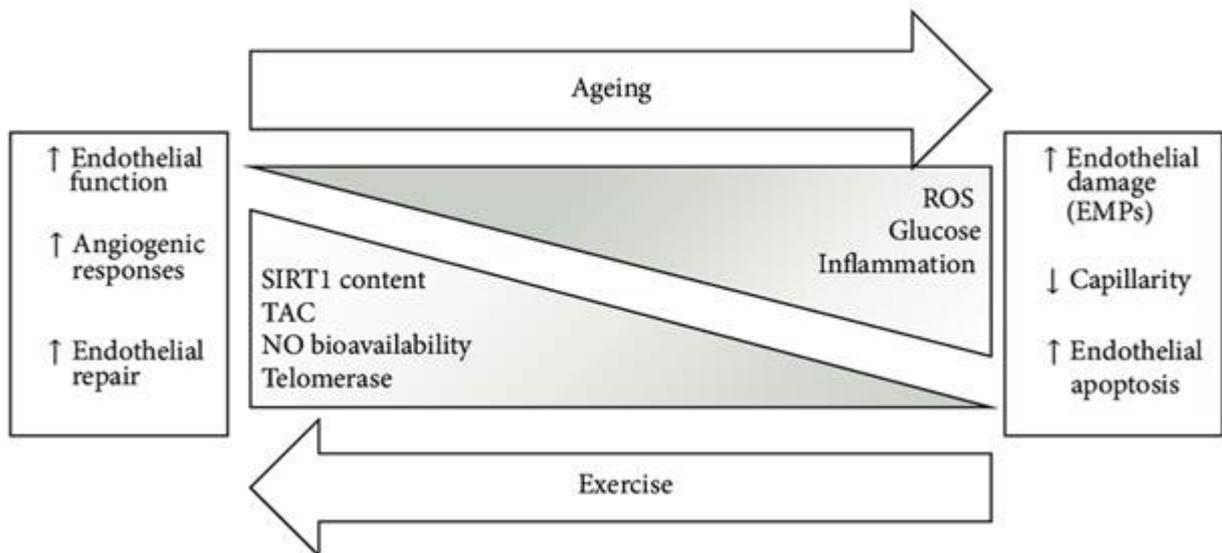


Sirtuine

L'esercizio fisico rappresenta uno dei mezzi più efficaci nell'attivazione delle sirtuine (SIRT), enzimi a cui sempre più i ricercatori assegnano il ruolo di protezione, regolazione e aumento della longevità del nostro organismo. Le sirtuine presiedono all'anti-aging (regolano risposta infiammatoria e attivano meccanismi di difesa contro lo stress ossidativo proteggendo cellule e organi), alla trascrizione del DNA (favoriscono la trascrizione genica despiralizzando la cromatina acetilandola), all'apoptosi o morte cellulare (azione delle sirtuine nel cancro), alla resistenza allo stress nelle situazioni a basso introito calorico (digiuno) e sono marcatori di outcome riabilitativo (la riabilitazione fisica dipende dal loro livello).



Studi effettuati dal gruppo di ricerca di Costford hanno dimostrato che in soggetti sedentari non obesi, l'esercizio fisico effettuato per 3 settimane, induce un significativo aumento delle molecole necessarie all'attivazione di SIRT1, con conseguente aumento della biogenesi mitocondriale, dimostrando che SIRT1 risulta essere responsiva all'esercizio fisico. Esistono studi effettuati su soggetti umani che dimostrano un ruolo chiave delle SIRTs nel mediare la risposta adattativa all'esercizio fisico. In particolare durante l'attività fisica nel muscolo scheletrico sono necessari degli adattamenti funzionali e strutturali per migliorare la performance, come la sintesi di nuovi mitocondri con conseguente aumento del consumo di ossigeno e della soglia del lattato, e cambiamento nell'utilizzazione dei substrati orientato verso una maggiore ossidazione degli acidi grassi con uno switch di utilizzo dalle fibre muscolari glicolitiche, a contrazione veloce, a quelle ossidative a contrazione lenta; tutti fattori limitanti per una buona performance. Le SIRTs potrebbero essere i regolatori primari influenzando la capacità ossidativa dei mitocondri percependo le perturbazioni chimiche indotte dall'esercizio. Infatti le SIRTs regolano l'attività di molti enzimi metabolici coinvolti nel ciclo di Krebs's, nella catena di trasporto dei mitocondri e nel ciclo dell'urea. La SIRT3, che si trova nei mitocondri delle nostre cellule, subisce un significativo incremento in seguito ad attività fisica, prevenendo e rallentando il declino della capacità ossidativa mitocondriale del muscolo scheletrico, tipico processo che avviene con l'invecchiamento o secondariamente all'inattività fisica. Attivando gli enzimi mitocondriali coinvolti nel metabolismo dell'ossidazione degli acidi grassi e nella catena di trasporto degli elettroni, SIRT3 induce un aumento del metabolismo energetico mitocondriale e riduce la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) responsabili dello stress ossidativo a livello cellulare. Deficit mitocondriali associati con l'invecchiamento e le patologie neurodegenerative annesse (Alzheimer, Huntington, Parkinson), potrebbero quindi essere rallentati o addirittura impediti dall'attivazione delle SIRT3 mediante l'esercizio fisico.



Le sirtuine sprigionate sono in grado di influenzare diversi aspetti del metabolismo contrastando inclusa l'obesità e tutte le patologie a essa correlate (Gunnar J, 2010). Vi sono inoltre evidenze scientifiche secondo le quali l'esercizio fisico moderato innescherebbe un circolo virtuoso: attiva le sirtuine che a loro volta favoriscono lo sviluppo delle fibre muscolari e quindi della massa muscolare. In conclusione gli attori principali dei benefici derivanti da esercizio fisico, restrizione calorica e specifici alimenti (es. polifenoli) sembrano i mediatori biochimici rappresentati dagli enzimi sirtuine.

Ormoni

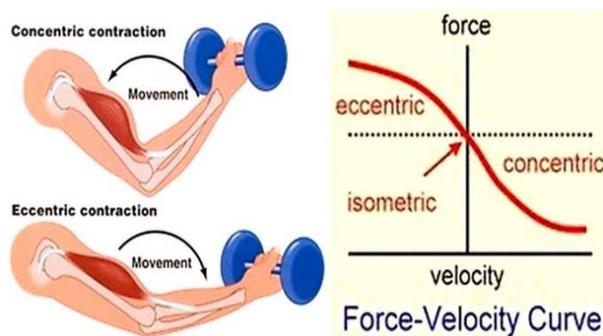
Uno studio del 2004 (Tremblay MS et al) ha esaminato gli effetti indotti sul rilascio di ormoni steroidei sia dall'allenamento coi pesi sia da una attività aerobica in una popolazione maschile. Tra i soggetti erano compresi uomini sedentari, esperti atleti di endurance e atleti e di allenamento con pesi. Gli ormoni misurati in questo studio includevano il testosterone, il cortisolo, il DHEA-S (deidroepiandrosterone solfato). Gli ormoni venivano misurati sia prima sia dopo una corsa di 40 minuti o una sessione di allenamento con pesi. Entrambe le forme di esercizio erano progettate in modo che i consumi calorici fossero uguali. I soggetti impegnati nell'allenamento con i pesi presentavano livelli di testosterone più elevati rispetto al gruppo di attività di endurance. Inoltre il gruppo di allenamento coi pesi registrava livelli più elevati sia di DHEA-s sia di cortisolo dopo l'allenamento. Gli autori dello studio suggeriscono che avere livelli di cortisolo più elevati dopo l'allenamento con i pesi svolge un'importante funzione di recupero. Il cortisolo infatti, promuovendo il degradamento di grassi e proteine, fornisce energia per i processi vitali di recupero dopo l'esercizio.

Un altro studio del 2009 (Spiering BA et al) condotto su uomini sani di 27 anni di media ha dimostrato come un allenamento contro resistenza di almeno tre serie per esercizio, con brevi pause e concentrato sui gruppi muscolari più grandi, riesca a incrementare i livelli di testosterone del 12% rispetto al valore di riposo e incrementa il numero dei recettori per gli androgeni. Un allenamento che coinvolge tutto il corpo aumenta i livelli di testosterone in misura maggiore rispetto a esercizi limitati alla parte inferiore del corpo (estensori della gamba). I livelli elevati di testosterone aumentano l'attività dei recettori androgeni durante il recupero dall'allenamento, ciò presumibilmente aumenta la sintesi proteica e la crescita muscolare. Questo studio ha dimostrato che un intenso e completo allenamento innesca tre processi che sono fondamentali per promuovere la sintesi proteica muscolare ossia aumento di tensione muscolare, produzione di testosterone e attività del recettore per gli androgeni.

Dati concordi in letteratura indicano come il lavoro con i pesi possa determinare un aumento del testosterone e che gli sport aerobici (corsa prolungata) al contrario hanno un effetto negativo responsabile della riduzione della testosteronemia. Bisogna comunque riconoscere che gli effetti dell'attività fisica sulla secrezione del testosterone devono tenere conto delle caratteristiche dell'attività svolta (tipologia – intensità – durata) e delle caratteristiche individuali del sistema endocrino del soggetto. Pause adeguatamente lunghe fra le serie di esercizi con pesi favorirebbero il ripristino delle fibre veloci e un'incrementazione (secrezione delle ghiandole endocrine direttamente nel flusso ematico) del testosterone (Bosco C et al, 1995). Con il recupero completo di 3 minuti e ripetizioni condotte con tensioni massimali ma anche submassimali al massimo della potenza, si favorisce un'incrementazione notevole del testosterone ematico; rispettando pause brevi, si favorisce lo stimolo dell'ormone della crescita GH (Spiering BA et al, 2009). L'esercizio fisico rappresenta un potente stimolo per la secrezione del GH. Il GH durante l'esercizio possiede un effetto anticatabolico; tende a risparmiare le proteine muscolari contrastando l'azione del cortisolo e delle catecolamine, collaborando con gli ormoni sessuali surrenalici e col testosterone, facilita l'utilizzo a scopo energetico dei grassi provenienti dal tessuto adiposo. Il picco della risposta del GH all'esercizio fisico viene osservato tra i 20 e i 60 minuti, nel corso degli esercizi di lunga durata e in cui si raggiunge un consumo di ossigeno pari al 40% di quello massimo, o tra la fine del lavoro e i primi 5-15 minuti del periodo di recupero nel caso di esercizi di durata inferiore a 20 minuti. Per gli esercizi ad alto impegno di forza, come il sollevamento pesi e il bodybuilding, la massima risposta del GH viene osservata eseguendo esercizi con una maggior richiesta a carico della glicolisi anaerobica, quindi con maggior concentrazione di acido lattico. Un'aumentata risposta del GH è stata correlata in maniera inversamente proporzionale al periodo di recupero tra le serie degli esercizi

e direttamente proporzionale alla loro durata. Questo fenomeno è stato ulteriormente confermato dai livelli di acido lattico e dalla risposta positiva del GH in caso di esercizio ad alto impegno muscolare. L'infusione endovenosa di lattato ha dimostrato la capacità di aumentare il livello di GH plasmatico. Il GH tende ad aumentare dopo la fine dello sforzo se questo è breve, mentre cala quando è troppo prolungato: dopo una maratona sono stati riscontrati valori più bassi che dopo una gara di 10 e 25 km. Uno studio del 2014 (Nindl BC et al) riguardante lunghi allenamenti aerobici ha dimostrato che l'aumento dell'ormone della crescita risulta maggiore durante un allenamento aerobico di 2 ore rispetto a un allenamento aerobico di 1 ora o 2 ore di allenamento con pesi. I risultati potrebbero aiutare a spiegare la quantità di esercizio necessario per una perdita di peso corporeo significativa. La maggior parte degli studi mostra che le persone devono correre almeno 20 miglia (ca. 30 Km) a settimana per ottenere una perdita di peso significativa solo tramite questo tipo di allenamento. Ciò potrebbe avere qualcosa a che fare con la quantità di esercizio necessario per un incremento sostanziale del GH. Alcuni studi giapponesi dimostrano che l'allenamento coi pesi prima di un esercizio aerobico aumenta la secrezione di GH al meglio, soprattutto se il riposo tra i pesi e l'aerobica è minimo (meno di 20'). Gli stessi ricercatori hanno dimostrato che eseguire degli sprint prima dell'allenamento coi pesi diminuisce la risposta del GH. inoltre effettuare attività aerobica prima dei pesi risulta controproducente in quanto causa affaticamento che si traduce in una minore capacità di allenamento ad alta intensità. Risulta pertanto la soluzione migliore eseguire prima l'esercizio coi pesi e poi quello aerobico. Ciò consente anche di utilizzare più grassi a scopo energetico essendo già stati consumati gli zuccheri nei muscoli e nel fegato. I peptidi oppiogeni non mediano la secrezione di GH dovuta all'ipoglicemia insulinica ma sembrano importanti per l'elevazione del GH da esercizio.

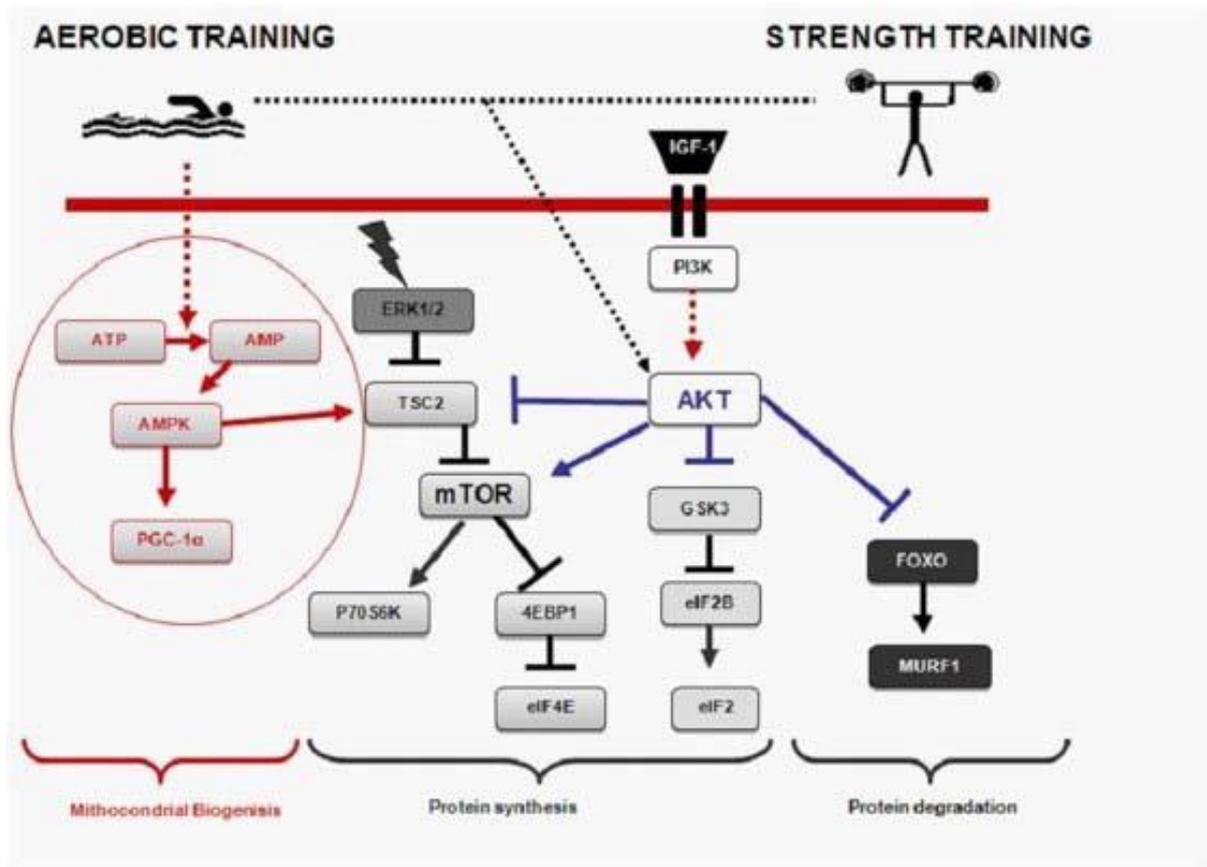
I muscoli si contraggono in maniera concentrica, eccentrica e isometrica (statica). Le



contrazioni eccentriche sono in grado di generare più forza delle concentriche e isometriche per cui ci si aspetterebbe un maggior effetto sugli ormoni anabolici. Uno studio dell'università della California (Baldwin K et al, 2013) ha dimostrato che le contrazioni eccentriche sono in grado di

determinare i maggiori incrementi di *IGF-1* (somatomedina C, fattore di crescita insulino simile) e *MGF* (Meccano Growth-Factor) oltre che una maggior inibizione della produzione di miostatina; *IGF-1* e *MGF* sono essenziali per la crescita muscolare mentre la miostatina ne

rappresenta un inibitore. In tali situazioni i fattori di crescita aumentano anche nei tendini, ciò suggerisce che le modificazioni strutturali nei tendini sono importanti per i progressi della forza. La figura seguente illustra l'effetto dell'allenamento aerobico e di forza e il signaling intracellulare sulla modulazione del proteoma (insieme di tutte le proteine espresse dal genoma): stimolazione esterna e relativa risposta su biogenesi mitocondriale, stress ossidativo, sintesi proteica e degradazione proteica.



ERK (Extracellular signal-Regulated protein Kinase); mtor (Mammalian Target of Rapamycin); TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2); PI3K (phosphatidylinositol 3-Kinase); eif2 (Eukaryotic Initiation Factors 2); eif (Eukaryotic initiation factors inclusi 4E and 2B); 4EBP1 (4E Binding protein 1); ATP (Adenosine Triphosphate); AMPK = AMP (Adenosine Monophosphate)-activated protein Kinase); murf1 (Muscle RING Finger 1); FOXO (Forkhead Box); PGC-1α (Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α)

Menopausa e andropausa

Una fase importante della vita che le donne sperimentano è la *menopausa*, che risulta da un naturale declino degli ormoni riproduttivi tra la fine dei 40 e i 50 anni. Poiché gli ormoni come gli estrogeni e il progesterone diminuiscono durante la menopausa, il corpo subisce numerosi cambiamenti muscoloscheletrici e metabolici. La densità minerale ossea diminuisce rapidamente a causa di un calo degli estrogeni i quali riducono il numero di osteoclasti attivi,

guidando così il processo di rimodellamento osseo verso l'accumulo anziché la riduzione. Pertanto livelli più bassi di estrogeni possono portare a una disgregazione ossea accelerata. Inoltre l'estrogeno è un ormone anabolico pertanto quando diminuisce rende più difficile il mantenimento della massa muscolare scheletrica (Chidi-Ogbolu N & Baar K, 2019). Di conseguenza è importante considerare come l'allenamento e l'attività fisica in generale possono essere sfruttati per rallentare il declino della massa muscolare e ossea durante la menopausa. Molte donne prendono utilizzano la terapia ormonale sostitutiva (TOS), che può aiutare ad alleviare alcuni sintomi della menopausa, inclusa la rapida perdita ossea. Tuttavia vi sono potenziali effetti collaterali associati alla terapia ormonale sostitutiva, come un aumento del rischio di coaguli di sangue, cancro al seno e ictus, che devono essere considerati attentamente e che si riducono drasticamente con l'utilizzo di ormoni bioidentici (BHRT, Bioidentical Hormone Replacement Therapy). Ci sono inoltre alcune prove che gli effetti benefici dell'esercizio sono amplificati quando esso viene combinato con la terapia ormonale sostitutiva nelle donne in postmenopausa (Sipila S, 2001).

Studi su donne in menopausa hanno dimostrato che un'attività fisica regolare aiuta a prevenire la perdita ossea nella colonna vertebrale e nei femori (Wallace BA & Cumming RG, 2000). L'attività fisica non solo previene la perdita ossea in generale ma aiuta anche a prevenire l'insorgenza e la progressione dell'osteoporosi (Mishra N, Mishra VN & Devanshi, 2011).

L'allenamento contro resistenza, in modo particolare, diventa più importante durante e dopo la menopausa per combattere la perdita muscolare che accompagna una riduzione degli estrogeni. Sebbene sia più facile preservare la muscolatura tramite le attività aerobiche o le attività della vita quotidiana all'inizio della vita, dopo la menopausa è necessario concentrarsi maggiormente sulla conservazione della forza. I periodi sedentari più avanti nella vita provocano una perdita muscolare e ossea più rapida rispetto a quelli di stessa durata durante la giovinezza. Pertanto la riduzione di forza e funzione con l'età non è lineare, ma è spesso scandita da periodi di più rapido declino causati da malattie, incidenti o altri eventi della vita che interrompono le normali attività di deambulazione e movimento (Bell KE et al, 2016).

Oltre a mitigare la perdita ossea e muscolare, l'attività fisica ha anche dimostrato di aiutare a ridurre alcuni dei sintomi associati alla menopausa, come vampate di calore, problemi urinari e cambiamenti di umore, anche se sono necessarie ulteriori ricerche su questi argomenti (Fell DB et al, 2009; Daley A et al, 2014).

Negli uomini il calo dei livelli di testosterone con l'età viene a volte indicato come *andropausa*. Tale stato rende più difficile per costruire nuovi muscoli e c preservare la struttura ossea. Negli

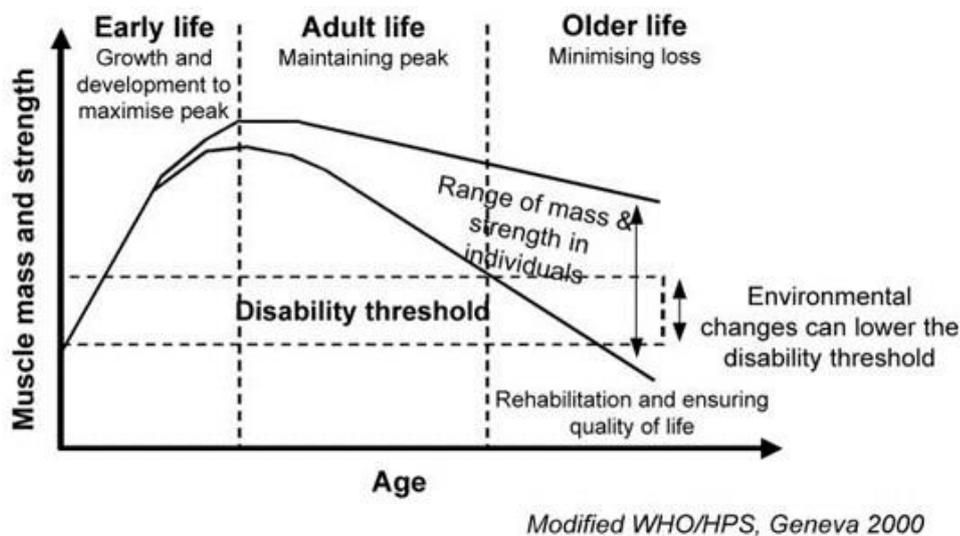
uomini la caduta del testosterone è più graduale ed è meno legata a una specifica fase della vita. Abbiamo visto come determinate modalità di esercizio fisico inducano la produzione di determinati fra cui l'ormone della crescita e appunto il testosterone. Da notare che bassi livelli di quest'ultimo comportano anche nel genere femminile rischio di malattie metaboliche quali ipertensione, diabete mellito, depressione. L'ormone della crescita (GH) oltre che per la sua indispensabile funzione nell'accrescimento, risulta importante negli adulti, uomini e donne, in quanto suoi maggiori livelli di si associano a una più efficiente ritenzione di azoto e ossidazione delle scorte lipidiche oltre che a una importante azione di rinnovamento cellulare con risultante effetto anti-aging di tutti i distretti corporei.

Nel complesso, essere consapevoli dei cambiamenti sopra descritti e contrastarli con un'attività fisica regolare è una delle migliori formule per rimanere sani, mobili e indipendenti per tutta la durata della vita.

Sarcopenia, osteopenia e osteoporosi

L'eziologia della *sarcopenia* (perdita generalizzata di massa muscolare e relativa forza) è multifattoriale e ancora poco conosciuta mentre le conseguenze di questo fenomeno, ovvero la perdita di indipendenza e le complicanze metaboliche, rappresentano una delle condizioni primarie nella salute pubblica. L'alterazione metabolica più evidente per il declino muscolare negli anziani è lo squilibrio tra la sintesi proteica e i relativi tassi di degradazione ma sono coinvolte altre cause quali: processi neurodegenerativi, riduzione della produzione o sensibilità di ormoni anabolici, quali insulina, ormone della crescita e ormoni sessuali, disregolazione delle secrezioni di citochine, modifica della risposta antinfiammatoria, nutrizione inadeguate, stile di vita sedentario. Di conseguenza la perdita di massa muscolare legata all'età potrebbe essere contrastata da adeguati interventi metabolici, comprese le integrazioni nutrizionali, e l'allenamento fisico. Recenti osservazioni mostrano chiaramente che i cambiamenti nelle assunzioni quantitative e qualitative delle proteine alimentari sono in grado di contrastare alcuni processi fisiopatologici legati alla progressiva perdita muscolare. L'impatto benefico dell'allenamento di forza o di endurance (aerobico) sulla massa muscolare e sulla sua funzionalità viene evidenziato in molti studi che suggeriscono che la potenziale risposta anabolica all'esercizio fisico permane nonostante una minore risposta metabolica ai nutrienti. Quindi un approccio multimodale che combini nutrizione, esercizio fisico, ormoni e farmaci anabolizzanti specifici può essere un trattamento innovativo per limitare lo sviluppo della sarcopenia da invecchiamento.

La sarcopenia presenta il suo esordio all'età di 40-50 anni, colpisce il 30% degli ultra sessantenni e il 50% degli over 80. A 50 anni spesso c'è già un deficit del 10% della forza che a 70 anni supera il 30%. Gli studi infatti hanno osservato che il rapporto tra massa e forza viene interrotto col passare degli anni. Dopo i 50 anni, la forza muscolare diminuisce a una velocità approssimativa del 3,6% all'anno, che è 3 volte superiore alla velocità con cui la massa muscolare diminuisce. Questo declino accelerato della forza muscolare è stato attribuito a un calo della qualità muscolare o della segnalazione neurologica, come il reclutamento muscolare (Goodpaster BH et al, 2006).



Ci sono tre fattori generali responsabili del declino della forza muscolare indipendente dalla massa:

- 1) Deposizione di tessuto cicatriziale, la qualità dei muscoli diminuisce con l'età poiché il tessuto cicatriziale si deposita nei muscoli a causa di una ridotta capacità di riparare in modo ottimale i danni muscolari nel tempo. Inoltre, i grassi si infiltrano nei letti muscolari poiché le fibre muscolari vengono perse. La diminuzione complessiva della qualità muscolare risultante da questi cambiamenti riduce la capacità dei muscoli di contrarsi.
- 2) Degenerazione del tessuto connettivale che forma una entità unica strutturale e funzionale con i muscoli (unità miofasciale), dovuta ad alterazione metabolica e scorretti stili di vita.
- 3) Diminuzione della reattività del sistema nervoso, il declino della forza muscolare è anche il risultato di una diminuzione della reattività del sistema nervoso e della velocità

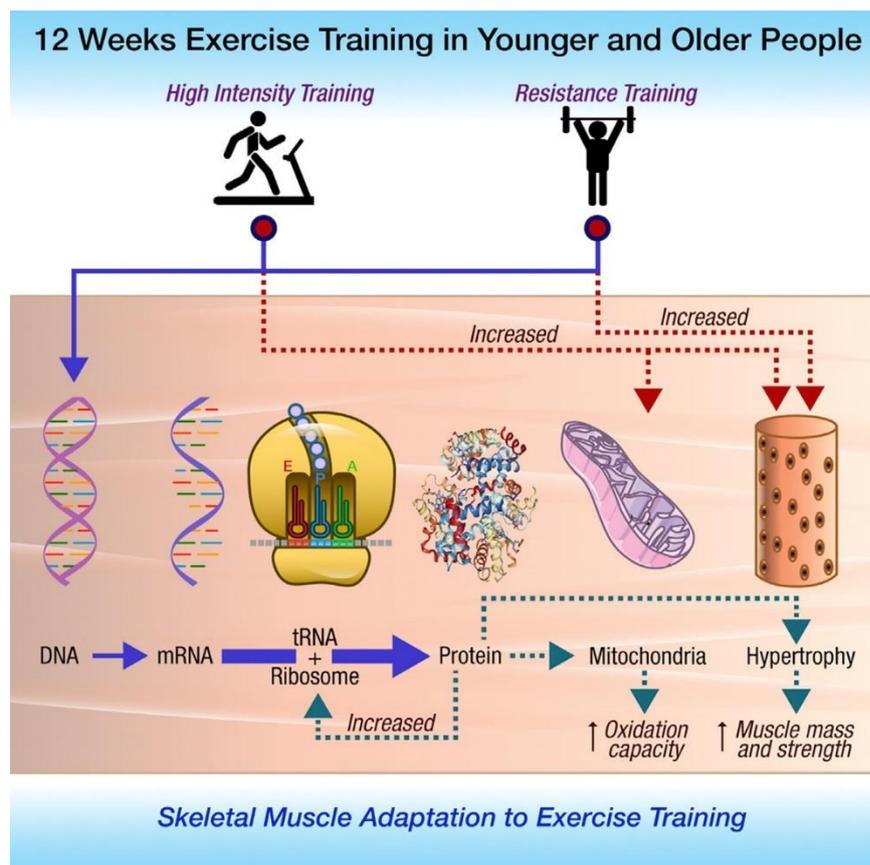
con cui i nervi trasmettono i segnali. In altre parole, i muscoli rispondono peggio agli impulsi elettrici e ricevono anche i segnali più lentamente.

La bassa forza muscolare è associata alla mortalità presumibilmente a causa della bassa massa muscolare (sarcopenia) e dell'inattività fisica. La forza (con presa in trazione longitudinale) è stata esaminata in 1071 uomini per un periodo di 25 anni. La massa muscolare è stata stimata utilizzando l'escrezione di creatinina nelle 24 ore e i valori di attività fisica sono stati rilevati mediante questionario. L'analisi di sopravvivenza ha esaminato l'impatto della forza e del suo tasso di variazione sulla mortalità per qualunque causa nell'arco di 40 anni. Bassa forza e il suo calo sono associati a un aumento della mortalità indipendentemente dall'attività fisica e dalla massa muscolare. Negli uomini con età maggiore o uguale a 60 anni, la forza è risultata più protettiva del tasso di perdita di massa muscolare. La forza e il relativo tasso di variazione contribuiscono all'impatto della sarcopenia sulla mortalità. Sebbene la massa muscolare e l'attività fisica siano importanti, non si ritengono completamente responsabili dell'impatto della forza e dei suoi cambiamenti (Metter E.J. et al, 2002).

In uno studio della Facoltà delle scienze dell'università del Queensland (Australia), 100 persone (63 donne e 37 uomini di età media 87 anni) sono state allenate con pesi a relativa alta intensità. La loro forza è aumentata in media del 113%.

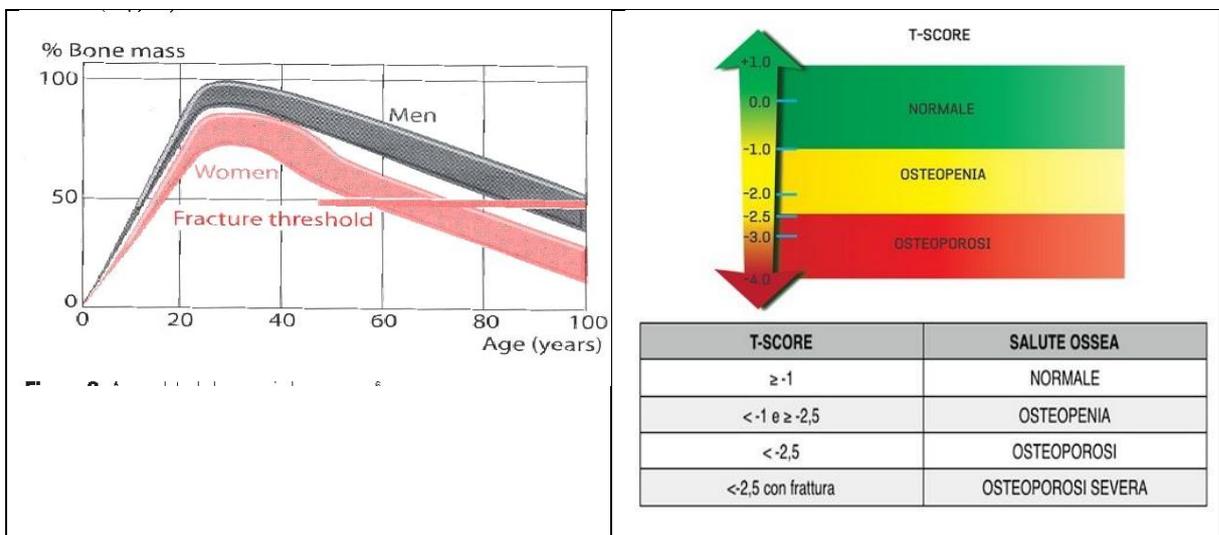
Uno studio condotto dalla Washington University School of Medicine, ha dimostrato che l'allenamento contro resistenza è in grado di aumentare il grado di sintesi proteica muscolare negli uomini di 76 anni e oltre, aumentando sia la forza sia l'ipertrofia. Stuart Philips della McMaster University ha spiegato come l'allenamento con i pesi e l'assunzione di proteine determinano la crescita muscolare. La leucina è un aminoacido chiave per attivare la sintesi proteica muscolare (via mTOR) ma l'ipertrofia del muscolo si blocca in assenza della serie completa di aminoacidi essenziali. Le persone oltre i 40 anni rispondono meno agli aminoacidi chiave, per questa ragione dovrebbero consumare spesso proteine durante il giorno così da conservare la massa muscolare e prevenirne l'atrofia. Scienziati canadesi e americani, guidati da Simon Melov, hanno scoperto che l'allenamento con i pesi determina un aumento delle funzioni dei mitocondri, i centri energetici delle cellule, responsabili della perdita di massa muscolare e di funzioni correlate all'invecchiamento. All'inizio dello studio, gli adulti più anziani erano il 59% più deboli degli adulti giovani. L'allenamento con i pesi ha ridotto il deficit al 38%. La funzione cellulare nei più anziani era tornata quasi ai livelli di quella dei giovani. Gli studi hanno dimostrato che l'allenamento con i pesi aveva quasi letteralmente portato indietro l'orologio dell'invecchiamento cellulare. In uno studio condotto dalla McMaster University e dal Buck Institute for Age Research (California), dopo aver effettuato un

allenamento contro resistenza per un'area corporea, 2 volte alla settimana per un periodo di 6 mesi, la forza generale dei partecipanti è aumentata del 36%. La cosa più rimarchevole è che dei 596 geni presi in considerazione durante lo studio, 179 hanno mostrato una inversione relativa alla loro espressione legata all'età. Uno studio su uomini e donne anziani fragili con un'età media di 90 anni ha dimostrato che questi individui hanno sviluppato guadagni di forza medi del 174% e un aumento delle dimensioni muscolari in 8 settimane di allenamento contro resistenza ad alta intensità. Inoltre i partecipanti allo studio hanno anche aumentato del 48% la loro velocità di cammino (Fiatarone MA et al, 1990). Studi come questo dimostrano che non si è mai troppo vecchi per trarre beneficio dall'esercizio e che nulla finora si è dimostrato efficace come l'allenamento contro resistenza nel mantenere le dimensioni, la forza e la funzionalità dei muscoli con l'età. Anche l'allenamento contro resistenza semplificato negli anziani può essere uno dei modi più efficaci per promuovere la funzione, ridurre il rischio di malattie e garantire una vita sana e indipendente (McLeod C et al, 2019).



High Intensity Interval Training (HIIT) ossia "allenamento intervallato ad alta intensità" è un metodo di allenamento basato sulla coniugazione di due principi fondamentali: High Intensity Training e Interval Training; HIIT ha efficacemente migliorato i parametri di salute cardio-metabolica negli adulti durante il passare degli (aumenta anche la sensibilità insulinica) [Robinson MM, 2017]

Relativamente a *osteopenia* e *osteoporosi*, utilizzando un'assorbimetria a raggi X a doppia energia (scansione DEXA), si evidenzia che la densità ossea diminuisce nel tempo e questo calo è più drammatico quando si è inattivi. Il problema dell'osteoporosi (osteopenia severa) affligge le donne, a partire dai 50 anni circa, quattro volte più degli uomini: gli uomini in genere hanno una densità ossea maggiore rispetto alle donne in quanto in genere presentano una corporatura e massa muscolare più grande (che rispettivamente caricano e trazionano sullo scheletro) nonché livelli di testosterone più elevati. Le donne inoltre sperimentano un declino più rapido della densità ossea rispetto agli uomini intorno ai 50 anni a causa della diminuzione degli ormoni estrogeni (e quindi del loro effetto protettivo sulle ossa) in menopausa.



L'osteopenia e lo stato più avanzato ossia l'osteoporosi derivano direttamente da una carente processo di rimodellamento osseo in cui la diminuzione del collagene rende l'osso più fragile e quella di calcio maggiormente malleabile, col conseguente rischio di frattura.

Per costruire l'osso, le ossa devono essere sollecitate aggiungendo carico meccanico, ciò induce uno stress sui legami atomici che, a sua volta, produce una corrente elettrica di lieve intensità (piezoelettricità) che impedisce l'azione di digestione ossea degli osteoclasti.

Le attività di carico, come il sollevamento pesi, il salto con la corda, le escursioni con lo zaino e in generale le attività contro resistenza, esercitano pressione sulle ossa; in risposta esse si caricano piezoelettricamente e si rafforzano per accogliere gli stessi carichi in futuro. Sebbene le attività aerobiche come il nuoto e il ciclismo facciano bene alla salute, non forniscono di norma lo stesso livello di stress meccanico alle ossa necessario per stimolare la crescita ossea; come tutto il resto del corpo, le ossa rispondono a input esterno. Nello stesso tempo ossa non

sottoposte a carico (esempio estremo sono gli astronauti in assenza di gravità) l'osso può essere riassorbito e la densità ossea può diminuire più rapidamente nel tempo.

Le corrette attività di carico che stimolano la crescita ossea sono particolarmente importanti nell'infanzia fino alla giovane età adulta poiché conferiscono un forte impatto sulla realizzazione del picco di massa ossea. Entrare nell'età adulta con una densità ossea iniziale più elevata aiuterà a compensare le perdite che si verificano durante la mezza età e oltre.

È importante notare che i cambiamenti ossei possono accadere su siti specifici e non sistemici, ad esempio, la corsa aiuterà ad aumentare la densità ossea di arti inferiori, bacino e colonna vertebrale, ma non avrà alcun impatto sulla densità ossea dei polsi, l'osso dell'avambraccio dominante di un tennista professionista sarà solitamente più spesso e più denso di quello controlaterale.

Esistono diversi suggerimenti per un carico osseo efficace:

- A causa del modo in cui l'osso registra il carico, i dati suggeriscono che i movimenti dinamici e ritmici come la corsa, il canottaggio o il sollevamento pesi sono migliori per l'osso piuttosto che sostenere un singolo carico statico per un periodo di tempo equivalente.
- Brevi periodi di esercizio con riposo intermittente sono migliori del movimento continuo.
- Movimenti stridenti (improvvisi, sussulti, scatti) sono migliori dei movimenti lenti e costanti ma occorre fare attenzione ad evitare tendiniti, stiramenti (o ancor peggio strappi) miofasciali e nei casi più estremi fratture ossee da stress.
- Schemi di movimento diversi (es. corre su un sentiero naturale) risultano più efficaci di quelli ripetitivi (es. correre su un marciapiede piatto).

L'esercizio fisico quindi, e in particolare quello contro resistenza, risulta in grado di contrastare, a qualunque età, anche il fenomeno dell'osteopenia/osteoporosi, sia per l'indotto riequilibrio ormonale, sia per l'effetto piezoelettrico suscitato dal carico osseo che inibisce l'attività degli osteoclasti e rinforza e modella la struttura ossea.

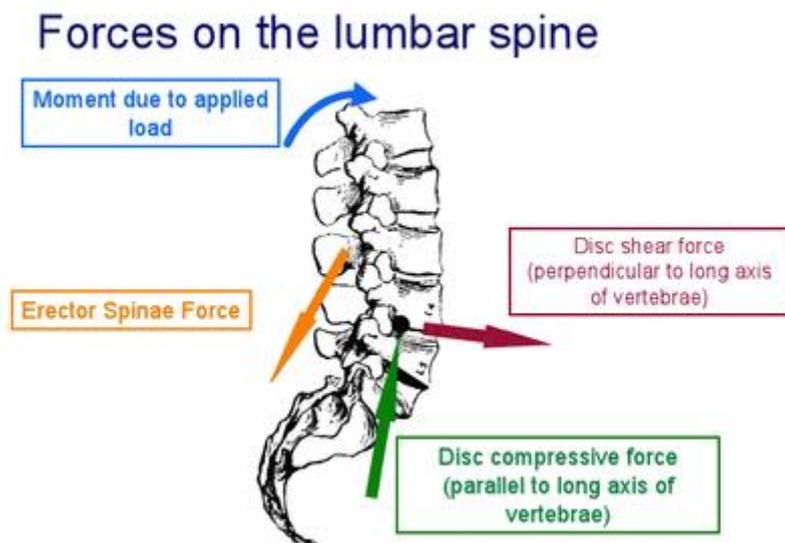
Degenerazione articolare e artrosi

Le articolazioni tendono a diventare più rigide e meno funzionali con l'età; l'attività fisica mitiga tali effetti che, al contrario, si amplificano in caso di sedentarietà.

La diminuzione complessiva della funzione articolare può essere attribuita a:

- Tendini, fasce e legamenti si retraggono limitando i movimenti.

- La cartilagine articolare si logora (in particolare a causa degli sforzi di taglio o shear force), riducendo la sua capacità di fornire adeguata ammortizzazione e prevenire l'attrito durante il movimento.
- Il liquido sinoviale diminuisce di quantità, fornendo così meno ammortizzazione e nutrienti alle articolazioni.



Sebbene le articolazioni subiscano un declino della struttura e della funzione correlato all'età, con presenza di scricchiolio (rumori articolari), rigidità e disagio, generalmente consentono una sufficiente mobilizzazione che invece può venire compromesso in caso di artrosi avanzata. Tuttavia, la normale funzione può essere compromessa se si soffre di osteoartrite (osteoarthritis OA). Secondo i Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021), OA colpisce 54 milioni di persone negli Stati Uniti. Questa condizione in genere colpisce le articolazioni delle dita, dei fianchi, delle ginocchia e della colonna vertebrale. L'età è considerata il principale fattore che contribuisce all'insorgenza dell'artrosi. Gli studi hanno dimostrato che negli adulti di età superiore ai 65 anni, oltre il 70% svilupperà l'artrosi dell'anca e del ginocchio (Wilson MG et al, 1990). Ulteriori fattori che contribuiscono all'artrosi sono precedenti lesioni articolari, perdita di massa muscolare, essere di sesso femminile, genetica, obesità e infiammazione sistemica. L'artrosi può essere una malattia dolorosa e debilitante che rende difficile l'attività fisica. Tuttavia, secondo i comprovati principi “la funzione modella la struttura” e “la funzionalità è più importante della struttura” risulta indispensabile continuare a cercare di essere attivi svolgendo un corretto esercizio fisico. Sempre a tale riguardo occorre ricordare che le articolazioni ricevono nutrimento solo tramite diffusione consentita appunto dal movimento.

La revisione Kraus VB et al (2019) ha esaminato (esaminata) la letteratura scientifica dal 2006 al 2018 e ha concluso che l'attività fisica ha migliorato la funzione fisica e la qualità della vita nei pazienti con osteoartrosi dell'anca e del ginocchio riducendo dolore, gonfiore, rigidità e libertà di movimento. Inoltre la revisione ha esaminato la letteratura che ha esplorato l'impatto di vari tipi di esercizi, come l'allenamento in acqua, l'allenamento a terra e l'allenamento contro resistenza.

In sintesi i benefici dell'attività fisica per la salute delle articolazioni includono quanto segue:

- Aumento della massa muscolare e della forza, che aiuta a stabilizzare le articolazioni perché muscoli più grandi e più forti forniscono un maggiore supporto;
- Aumento dell'assorbimento degli urti aumentando le dimensioni dei muscoli;
- Miglioramento della salute della cartilagine, poiché forme cicliche di esercizio (come camminare e andare in bicicletta) proteggono la cartilagine e forniscono un effetto lubrificante all'interno della capsula articolare (Arokoski JPA et al, 2000)
- Migliore conservazione del range di movimento (ROM) perché tendini, fasce e legamenti si retraggono e si irrigidiscono meno, evitando così anche il rischio di lesioni.

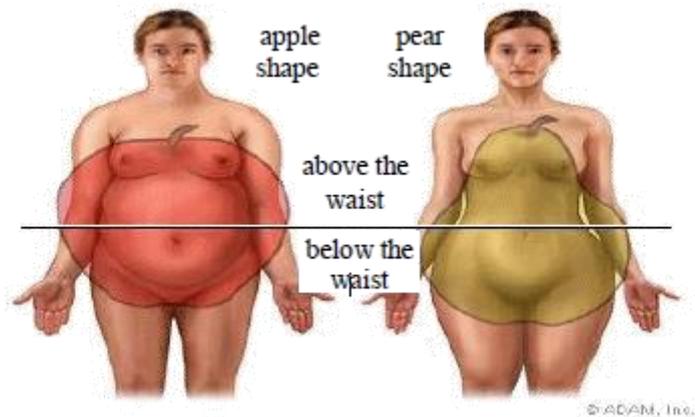
Naturalmente il livello di impatto e la modalità dell'esercizio fisico devono adeguarsi al grado di severità di osteoartrosi diagnosticata.

Obesità e sovrappeso

L'obesità, che è una condizione di salute cronica in costante aumento (OMS, 2020) legata a oltre 30 altre comorbidità (malattie associate).

In primo luogo è importante distinguere tra "obesità" e "sovrappeso". Sebbene entrambi siano correlati alla presenza di tessuto adiposo extra nel corpo, l'obesità rappresenta il caso più grave. Essa si associa a una maggiore probabilità di sviluppare diverse malattie come quella coronarica, il diabete, l'ipertensione arteriosa (le tre che compongono la sindrome metabolica), l'ictus, l'artrosi e le infezioni. I meccanismi che collegano l'obesità alle condizioni croniche sono molteplici ma uno dei principali colpevoli è lo stato iperinflammatorio nei soggetti obesi. Il tessuto adiposo (cellule adipose) rilascia molecole che promuovono l'infiammazione; più grasso significa più molecole pro-infiammatorie. Il grasso intorno alla regione addominale (grasso viscerale) è particolarmente attivo nel rilascio di molecole e ormoni pro-infiammatori che possono portare all'insulino-resistenza, spiegando così perché le persone "a forma di mela" (più grasse nella parte corporea centrale) presentano un rischio maggiore di malattie croniche rispetto a quelle "a forma di pera" (più grasse nella zona delle anche e della parte superiore della coscia). L'infiammazione sistemica osservata nei pazienti obesi (e in alcuni individui più

anziani) li rende anche più suscettibili alle infezioni in generale (Goldstein DR, 2010). I ricercatori hanno suggerito che la genetica contribuisce tra il 25 e il 50% alla diversità del grasso corporeo tra gli individui (Bouchard C, 1991).



Con l'obesità e l'attività fisica c'è un po' di una "situazione causa/effetto di tipo “l'uovo o la gallina?”. Certamente la mancanza di attività fisica contribuisce all'obesità, al contempo essere obesi rende molto più difficile svolgere attività fisica. Pertanto uno dei motivi per cui l'obesità è collegata ad altre malattie e problemi di salute è perché fa sì che le persone abbiano una ridotta tolleranza all'attività fisica. È importante sottolineare che la connessione tra obesità e cattiva salute non riguarda solo il grasso corporeo, il che significa che è possibile avere grasso corporeo in eccesso e comunque mitigare il rischio di malattie attraverso l'attività fisica (un concetto a volte indicato come "Fit and Fat"). Pertanto possibilmente le persone obese dovrebbero continuare a fare esercizio anche in assenza di dimagrimento. Un programma realistico dovrebbe introdurre l'attività fisica in modi e tempi gestibili, in modo da migliorare la tolleranza all'esercizio nel tempo. Nonostante l'esercizio fisico possa avere un impatto positivo sulla composizione corporea e sul tasso metabolico, da solo non garantisce il dimagrimento; esiste una complessa interazione tra appetito, metabolismo e comportamento umano che lo determinano. In ogni caso, in particolare a lungo termine, l'appropriato esercizio fisico determina modifiche fisiologiche che meglio predispongono l'organismo a bruciare i grassi (es, i trigliceridi si dispongono in piccole gocce dense intorno ai mitocondri per un più efficiente utilizzo, gli stessi mitocondri aumentano di numero insieme all'incremento della massa muscolare utilizzando e richiedendo maggior “carburante”).

In uno studio classico sui nativi americani Pima (Schultz LO et al, 2006), è stato osservato l'impatto della dieta e dell'attività fisica sull'incidenza del diabete e dell'obesità. I Pima

originariamente hanno vissuto nel deserto di Sonora per 2000 anni, recentemente alcuni mantengono il loro stile di vita tradizionale in Messico mentre altri sono emigrati al nord e hanno adottato stili di vita tipici occidentali, pieni di cibo trasformato e comportamento sedentario. Confrontando questi due gruppi, che avevano un profilo genetico molto simile, è emerso che la dieta e il grado di attività fisica (cioè il loro stile di vita) hanno avuto un impatto più profondo della genetica nella promozione dell'obesità e del diabete. Nei nativi americani Pima messicani, solo il 5,6% degli uomini e l'8,5% delle donne avevano il diabete, mentre nei nativi americani Pima statunitensi, il 34,2% degli uomini e il 40,8% delle donne presentavano la malattia; l'obesità era 10 volte più frequente negli uomini Pima statunitensi e circa 3 volte più frequente nelle donne Pima statunitensi. Come sottolinea questo documento, si tratta di una complessa interazione tra diversi fattori che causano obesità e diabete in un dato individuo e in una data popolazione.

Diabete tipo 1 e 2

Secondo il National Diabetes Statistics Report del 2020 degli Stati Uniti, si stima che 34,2 milioni di americani, ovvero circa il 10% della popolazione, soffrissero di diabete (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Il diabete è la settima causa di morte negli Stati Uniti ed è collegato come comorbidità a molte altre cause di morte, come le CVD.

L'attività fisica regolare riduce il grasso corporeo, l'infiammazione sistemica e previene lo sviluppo dell'insulino-resistenza. Questo è vero sia per chi è un atleta per tutta la vita sia per chi inizia più tardi nella vita a svolgere esercizio fisico. L'esercizio fisico e l'attività fisica risultano utili nella gestione del diabete a lungo termine in quanto rendono le cellule più sensibili all'insulina. Di conseguenza il trasporto del glucosio nelle cellule viene aumentato fornendo il carburante necessario alle cellule per la produzione di energia e riducendo i livelli di glucosio circolanti. Inoltre la contrazione muscolare acuta (durante l'esercizio stesso) attiva percorsi alternativi per l'assorbimento del glucosio nelle cellule (Colberg et al., 2010). Pertanto l'esercizio fisico può anche facilitare il trasporto del glucosio senza fare affidamento sull'insulina, aiutando così a ridurre i livelli di zucchero nel sangue pericolosamente alti. I dati suggeriscono che solo camminare 30 minuti al giorno può ridurre del 50% il rischio di sviluppare il diabete di tipo II (Hamasaki, 2016). È stato anche riferito che la combinazione di un regime contro resistenza (es. pesi) e allenamento aerobico può aumentare la sensibilità all'insulina del 70% (Savikj M & Zierath JR, 2020). In uno studio fondamentale di riferimento, il gruppo di ricerca del Diabetes Prevention Program ha mostrato che, su 3.234 adulti, le modifiche dello stile di vita (compresa l'attività fisica e la dieta) hanno ritardato lo sviluppo del

diabete di tipo II di 11 anni, rispetto ai soli 3 anni per coloro che hanno utilizzato solo farmaci (Knowler et al., 2002).

L'efficacia dell'esercizio fisico esiste ma ovviamente si riduce in caso di diabete di tipo I.

Implicazioni cardiovascolari (CVD) e circolatorie

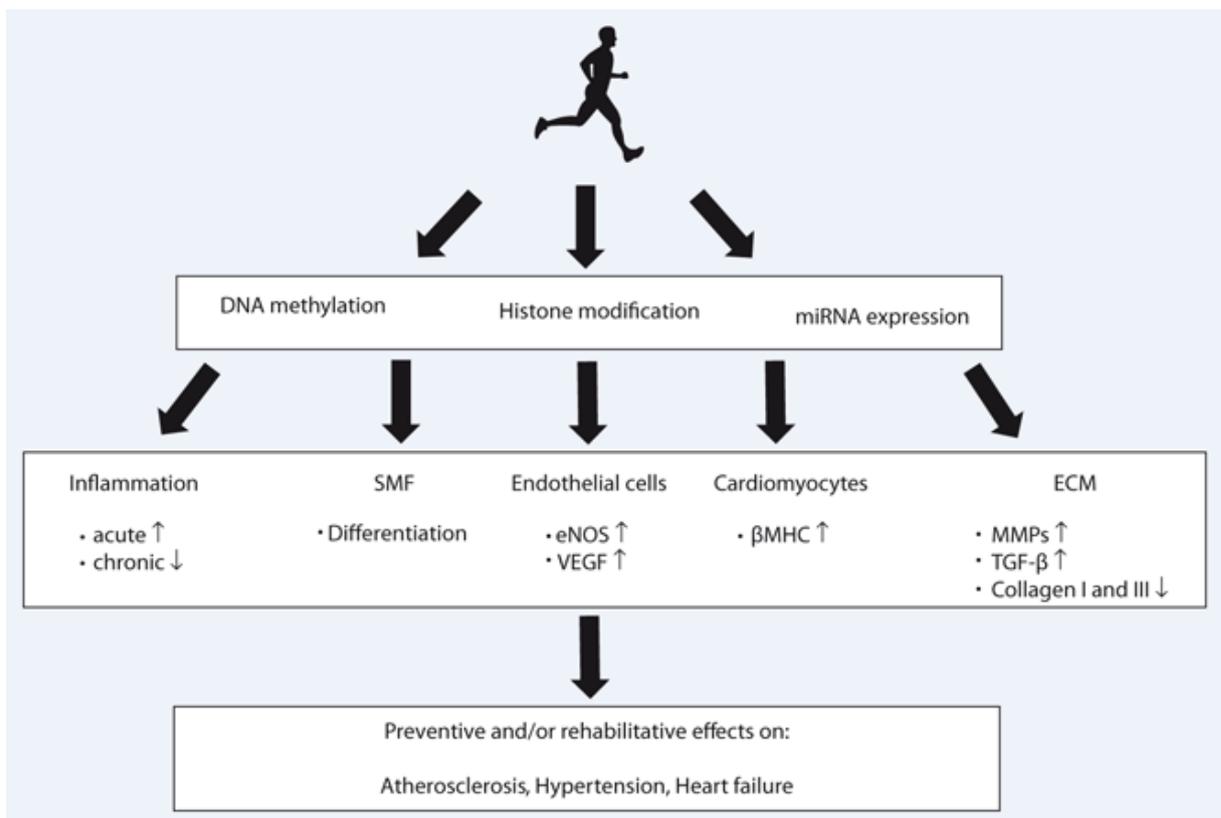
Malattia cardiovascolare (CVD. Cardio Vascular Disease) è un termine ampio che comprende una varietà di condizioni che colpiscono il cuore e/o i vasi sanguigni. OMS indica che le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte a livello globale. Nel 2016 è stato stimato che le CVD abbiano causato circa 18 milioni di decessi in tutto il mondo, l'85% dei quali è stato attribuito a infarti e ictus (OMS, 2017). Negli Stati Uniti la CVD miete la morte di quasi un milione di americani ogni anno (Benjamin EJ et al., 2019). Anche se il legame tra attività fisica e CVD è ben noto da tempo, l'argomento continua a essere oggetto di ricerca per la sua importanza riguardo la salute. Complessivamente le persone fisicamente inattive hanno da due a tre volte più probabilità di contrarre una malattia coronarica rispetto alle persone attive e l'inattività fisica ha dimostrato di aumentare il rischio di insufficienza cardiaca rispetto alle persone fisicamente attive (Pandey A et al, 2017). Con l'età il corpo tende a entrare in uno stato più infiammatorio, che può portare all'accumulo di placche aterosclerotiche, a restringimento dei vasi sanguigni e a diminuzione della loro elasticità (funzionalità muscolare). Tuttavia l'attività fisica può sia ridurre il rilascio di molecole pro-infiammatorie sia aumentare quello di molecole antinfiammatorie naturali per frenare questi cambiamenti. Non sorprende che l'attività fisica possa avere un impatto positivo anche su tutti gli altri fattori di rischio modificabili. È stato riscontrato che l'esercizio fisico, in particolare l'esercizio più intenso, aumenta i livelli di colesterolo HDL nel sangue e abbassa quelli di LDL trasportandolo al fegato dove viene filtrato dal corpo (Albarrati AM et al, 2018; Mann S et al, 2014). L'esercizio ha anche dimostrato di abbassare la pressione sanguigna; è importante sottolineare che questo calo della pressione sanguigna può essere equivalente a quello ottenuto utilizzando specifici farmaci, senza gli effetti collaterali insiti in questi ultimi (Whelton SP et al, 2002).

Durante l'attività fisica viene rilasciato ossido nitrico (NO) che porta alla vasodilatazione dei vasi sanguigni. Con ripetuti periodi di esercizio, i vasi sanguigni diventano più sensibili agli effetti dell'ossido nitrico e rimangono dilatati (rispetto al diametro pre-esercizio) anche tra un allenamento e il successivo. Inoltre, si formano nuovi vasi sanguigni in risposta all'esercizio fisico regolare. Ciò aumenta la quantità di flusso sanguigno ai tessuti che lavorano, ma aumenta anche la quantità totale di spazio in cui il sangue può fluire, diminuendo così la pressione totale all'interno del sistema e migliorando la circolazione dei liquidi corporei. L'attività fisica

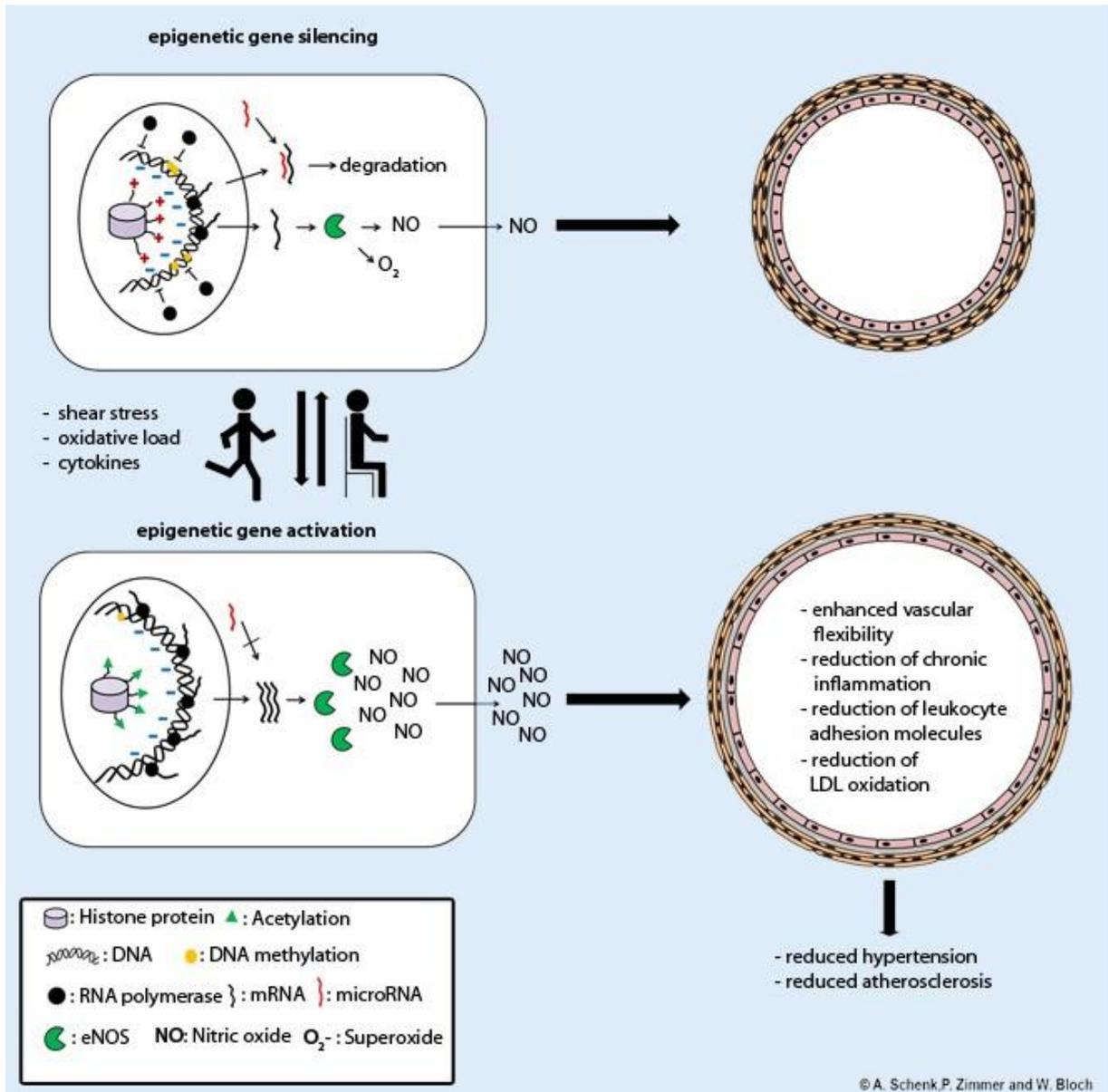
mantiene anche i vasi sanguigni più flessibili e rilassati e riduce la possibilità di accumulo di placca. Insieme questi cambiamenti abbassano la pressione sanguigna sistemica e riducono il fardello del cuore, poiché pompa contro una minore resistenza. Sebbene questi cambiamenti siano tipicamente attribuiti all'esercizio aerobico, la ricerca emergente suggerisce che l'allenamento contro resistenza (es. pesi) può essere altrettanto efficace nell'abbassare la pressione sanguigna (Ghadieh AS & Saab B, 2015).

Come già visto, l'esercizio agisce come stimolo antinfiammatorio, riducendo così la possibilità di coaguli di sangue e la conseguente diminuzione del flusso sanguigno. Sebbene i meccanismi siano ancora oggetto di studio, sembra esserci una connessione tra il rilascio di catecolamine durante l'esercizio e una riduzione dei marker di infiammazione. In effetti, uno studio ha dimostrato che solo 20 minuti di jogging sono sufficienti per ridurre in modo significativo un marcatore chiave (TNF) di infiammazione nel sangue (Dimitrov S et al, 2017).

L'esercizio fisico infine induce favorevoli modificazioni epigenetiche legate a problematiche cardiovascolari; di seguito il modello proposto da Zimmer P. e Bloch W. (2015).



ECM extracellular matrix, eNOS endothelial nitric oxide synthase, MHC myosin heavy chain, MMPs matrix metalloproteinases, TGF-β transforming growth factor β, VEGF vascular endothelial growth factor



L'attività fisica può quindi mantenere le persone più in forma a qualsiasi età rallentando il calo della gittata sistolica e la differenza di ossigeno arterovenoso, garantendo così una migliore funzione cardiovascolare. Con l'attività fisica il cuore rimane più elastico e batte con più forza (la gittata sistolica rimane più alta). Inoltre l'attività fisica aiuta a mantenere il flusso sanguigno verso i muscoli che lavorano e migliora la salute dei mitocondri: i tessuti ricevono un maggior apporto di sangue e possono meglio utilizzare l'ossigeno (VO₂ max aumentato) e i nutrienti che vengono forniti. Sfortunatamente, nessuna quantità di esercizio impedirà la caduta della frequenza cardiaca massima (HR max). È importante ribadire che questi cambiamenti possono verificarsi a qualsiasi età con un adeguato allenamento.

Cancro

Può sorprendere che il cancro possa essere gestito con l'attività fisica. Sebbene sia noto da tempo che l'attività fisica riduce la mortalità per tutte le cause, la nostra comprensione della sua associazione con il tumore è molto più recente. Nel 2014 uno studio basato su quasi 50.000 casi diagnosticati delle due forme più diffuse di cancro (seno e colon-retto) ha rilevato che l'esercizio fisico ha ridotto significativamente la mortalità dopo la diagnosi. Più specificamente, i tassi di mortalità tra i pazienti che si esercitavano per almeno 150 minuti a settimana sono stati ridotti del 24% e del 28% rispettivamente nei pazienti con carcinoma mammario e del colon-retto (Schmid D & Leitzmann MF, 2014). La regolare partecipazione a sport individuali e di squadra (tra cui triathlon, arrampicata su parete, gare di dragon boat e calcio) è efficace come terapia fisica per le persone con diagnosi di cancro (soprattutto al seno e alla prostata) per alleviare gli effetti avversi correlati alla malattia e al trattamento sulla funzione fisica, fisiologica e psicologica (Luo H et al, 2019). Inoltre è stato dimostrato che l'aumento dell'attività fisica nel tempo libero ha un effetto preventivo, riducendo significativamente il rischio di sviluppare una serie di diversi tipi di cancro a vari livelli (Moore SC et al, 2016). Il National Cancer Institute, l'American Cancer Society e l'Harvard T.H. Chan School of Public Health hanno provato a quantificare e qualificare gli effetti positivi dell'esercizio fisico, con livelli di MET settimanali di 7,5 e 15 ore (corrispondenti a 2.5 e 5 ore di attività fisica moderata o 1.25 e 2.5 ore di esercizio ad alta intensità), riguardo 15 differenti tipi di tumore, su 750.000 soggetti con età media 62, anni ottenendo rispettivamente i seguenti significativi risultati di riduzione percentuale del rischio su 7 dei 15 cancri esaminati (Matthews CE et al, 2019):

- cancro al colon negli uomini 8% e 14%;
- cancro al seno nelle donne 6% e 10%;
- cancro endometriale 18% e 10%;
- tumore ai reni 11% e 17%;
- 14% e 19% per il mieloma;
- 18% e 27% per il cancro al fegato;
- linfoma non Hodgkin nelle donne 1% e 18%.

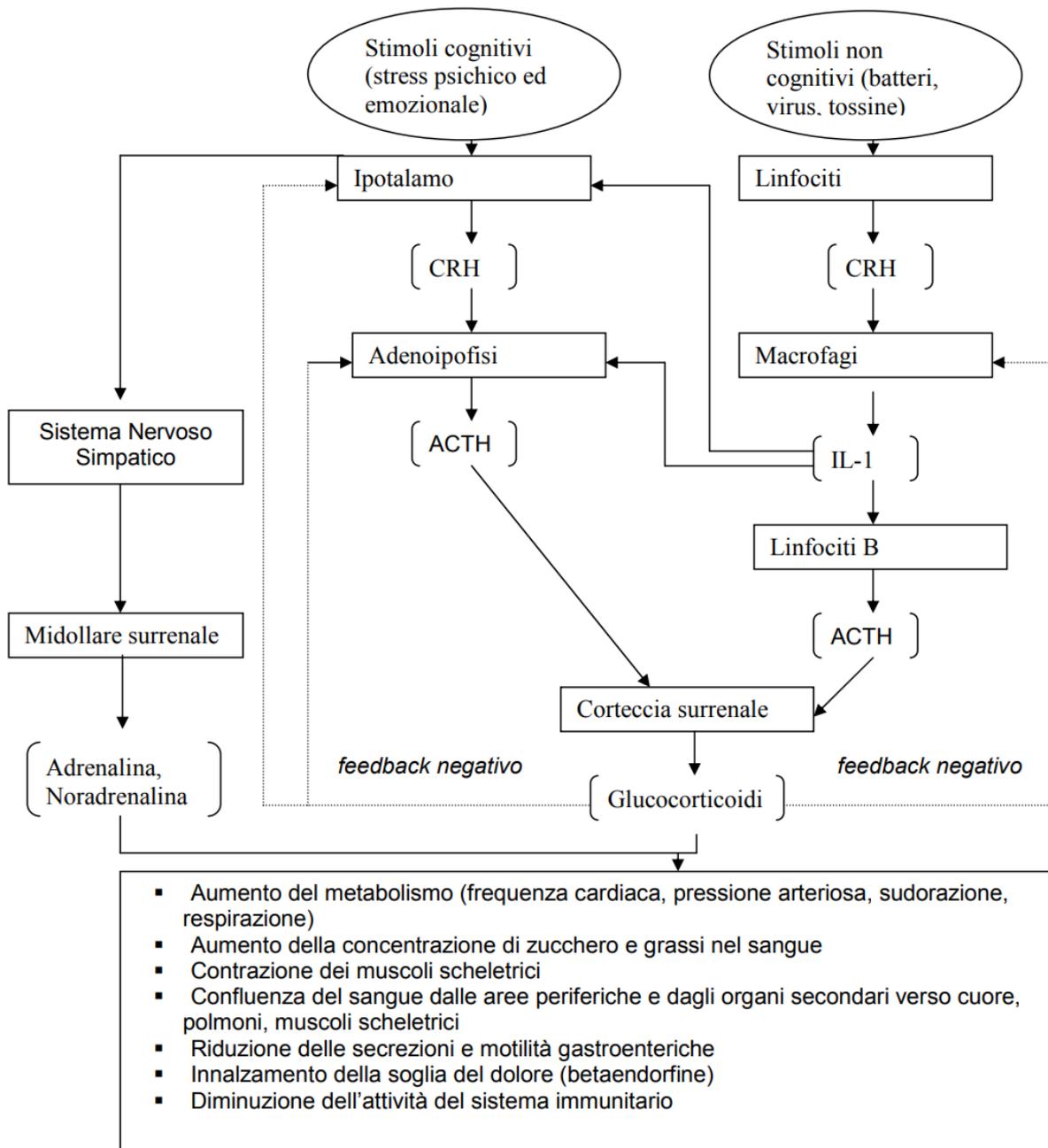
I meccanismi esatti con cui l'esercizio aiuta a combattere il cancro o il rischio di cancro sono ancora dibattuti, ma esistono diverse teorie generali. Queste includono, ad esempio, che l'esercizio fisico produca un effetto positivo sul sistema immunitario o sull'espressione dei geni immunitari. Inoltre è stata osservata una relazione tra alti livelli di insulina e inizio e progressione del tumore (Arcidiacono B et al, 2012) che, come abbiamo visto, viene efficacemente contrastata dall'esercizio fisico. Pertanto in caso di diagnosi pre o post cancro,

l'esercizio e l'attività fisica riducono la gravità e la mortalità, rendendolo un intervento efficace in qualsiasi fase della vita.

Salute mentale

Quando si affronta il complesso argomento relativo al nostro aspetto mentale, risulta utile ricordare alcuni aspetti ontogenici nonché il principio dimostrato dall'embriologia ossia che una funzione è tanto più importante quanto prima appare durante lo sviluppo fisiologico. L'essere umano risulta pertanto un animale primariamente motorio: siamo soprattutto il risultato del bisogno di camminare in maniera massimamente efficace su due piedi, immersi in un campo gravitazionale e su un terreno naturalmente sconnesso. Di tutte le strutture del sistema nervoso centrale, più di un quarto partecipano direttamente e più della metà indirettamente alla pianificazione e all'esecuzione dei movimenti. L'uomo quindi, con i suoi 650 muscoli e 206 ossa, è un "animale motorio". Nella fase embrionale, in quella fetale e in quella della prima infanzia, l'azione precede la sensazione: vengono compiuti dei movimenti riflessi e poi se ne ha la percezione. Dai recettori sensoriali dipende la conoscenza su quale è la nostra "conformazione" e posizione spaziale; in qualche misura, per rispondere alla domanda "chi sono io?" occorre anche rispondere a "dove sono io?". È dai riflessi propriocettivi che nascono le rappresentazioni mentali (engrammi) che consentono la nascita di abilità motorie complesse e delle stesse idee. Le funzioni motorie e il corpo, considerati in molte culture come entità inferiori e subordinate alle attività cognitive e alla mente, sono invece all'origine di quei comportamenti astratti di cui siamo fieri, compreso lo stesso linguaggio che forma la nostra mente e i nostri pensieri. Perdere il controllo sul proprio corpo significa di conseguenza perdere il controllo sui propri pensieri ed emozioni. Sebbene una volta sviluppatasi la mente possa avere un forte impatto sul nostro intero essere (gli stressor mentali/emotivi inducono condizioni fisiologiche come gli interferenti biologici, chimici e fisici), l'aspetto motorio resterà per tutta la vita determinante e preponderante relativamente al benessere fisico e psichico.

Schema: Reazione di stress



Stimoli cognitivi (stress) attivano (fase di allarme della reazione di stress) la via diretta del sistema nervoso simpatico “cervello-midollare surrenale” con produzione di catecolamine (adrelanina e noradrenalina, dopamina). Stimoli cognitivi o non cognitivi (agenti fisici, batteri, virus, tossine ecc.) inducono la produzione di CRH (corticotropin realising hormone) dall’ipotalamo e dal sistema immunitario (linfociti). Il CRH, a sua volta, può stimolare il rilascio di ACTH (ormone adrenocoticotropo) dall’ipofisi e di IL-1 (interleuchina-1) dai macrofagi. IL-1, a sua volta, può determinare un aumento di produzione del CRH dall’ipotalamo e del ACTH dall’ipofisi o dai linfociti B (reazione dell’asse HPA Hypotalamus-Pituitary-Adrenal nella fase di resistenza della reazione di stress). I glucocorticoidi, prodotti dalle surrenali, sollecitate dal ACTH, e il sistema nervoso parasimpatico “spengono” tutto (fase di esaurimento della reazione di stress)

Lo stress prolungato e le situazioni stressanti possono avere un grave impatto sulla salute fisica e mentale. Secondo un sondaggio del 2019 dell'American Psychological Association (APA), oltre il 75% degli adulti intervistati ha riportato sintomi di stress che includevano mal di testa, sensazione di stanchezza o sonno alterato. Inoltre, quasi la metà di questi adulti ha indicato di essere rimasto sveglio di notte a causa dello stress nel mese precedente al sondaggio (American Psychological Association, 2019). Questo tipo di stress prolungato può contribuire allo sviluppo di altri problemi di salute mentale, in particolare depressione e ansia.

Diversi studi hanno identificato la mancanza di attività fisica come fattore di rischio per problemi di salute mentale. Ad esempio, un'indagine sanitaria nazionale in Brasile su quasi 60.000 individui ha associato alla mancanza di attività fisica nel tempo libero un aumento del rischio di depressione in tutti i gruppi di età degli uomini (De Oliveira GD et al, 2018). A livello globale, si osserva la stessa situazione. Uno studio che ha analizzato i dati di 36 paesi ha rilevato che il rischio di depressione aumenta del 42% nelle persone che non riescono a raggiungere 150 minuti di esercizio ogni settimana (Stubbs B et al, 2016). È stata osservata un legame simile con lo sviluppo di un disturbo d'ansia, il cui rischio diminuisce di circa il 25% se si esegue esercizio fisico regolare (Goodwin RD, 2003). Tuttavia i dati dimostrano anche che le persone che soffrono di depressione severa hanno la metà delle probabilità di soddisfare le linee guida sugli esercizi (Schuch F et al., 2017). Di fatto si può affermare che esiste una relazione bidirezionale tra attività fisica e problemi di salute mentale. L'inattività fisica può essere un sintomo e contribuire a una cattiva salute (spirale patologica) mentale e l'attività fisica può essere un indicatore di buona salute mentale contribuendo a essa (spirale salutare).

Non solo essere fisicamente attivi può aiutare a prevenire problemi di salute mentale, ma può anche essere usato come forma di trattamento. In uno studio i ricercatori hanno scoperto che anche un singolo esercizio di circa 30 minuti aiutava a migliorare l'umore di una persona (Meyer JD et al, 2016). L'attività fisica può tuttavia anche far parte di una strategia di trattamento a lungo termine. Gli studi hanno dimostrato che l'aumento dell'attività fisica per un periodo da 4 a 16 settimane, sotto forma di allenamento aerobico o contro resistenza, riduce efficacemente i sintomi della depressione (Gordon BR et al, 2017; Schuch FB et al, 2016). Un'altra ampia revisione di 12 studi scientifici ha rilevato che l'esercizio è altrettanto efficace nel trattamento dell'ansia quanto i farmaci (Stonerock GL et al, 2015). Sebbene siano necessari ulteriori studi a riguardo, il potenziale dell'attività fisica come forma di trattamento sembra promettente.

L'attività fisica ha anche dimostrato di avere benefici per la gestione dello stress. Uno studio di 11 settimane ha dimostrato che da 25 a 30 minuti di allenamento aerobico a intensità moderata o alta due volte a settimana hanno contribuito a ridurre lo stress psicologico (Norris R, Carroll

D & Cochrane R, 1992). Questo non vuol dire che l'allenamento aerobico sia l'unico intervento che può aiutare a controllare lo stress. In effetti, qualsiasi forma di attività che ti fa sentire meglio dopo averlo fatto (Vadiraja HS et al, 2009).

Le prove che collegano l'attività fisica al miglioramento della salute mentale sono forti e i benefici sono associati a una combinazione di fattori sia fisiologici sia psicologici. Uno dei cambiamenti fisiologici che si verificano con l'esercizio sia a breve sia a lungo termine è la diminuzione dell'infiammazione. Quando il corpo è in uno stato di lotta o di fuga cronicamente iperattivo, l'infiammazione può danneggiare i vasi sanguigni e disturbare diverse funzioni corporee. Sebbene la ricerca in questo ambito sia ancora agli albori, alcuni ricercatori sospettano che l'infiammazione possa interferire con le regioni cerebrali associate a eccitazione, ansia e disfunzione. Le molecole infiammatorie possono indurre ciò interrompendo i neurotrasmettitori. Quando si confrontano le persone con e senza depressione, quelle che lottano con la malattia mostrano spesso un aumento dei marcatori infiammatori. È importante sottolineare che la depressione non è solo caratterizzata come un disturbo infiammatorio, poiché non tutti i pazienti con depressione hanno un'infiammazione, ma alcune ricerche suggeriscono che esiste una connessione.

L'attività fisica aiuta anche ad aumentare i livelli di serotonina e dopamina (gli ormoni della "felicità"), entrambi ridotti nelle persone con problemi di salute mentale. Poiché la dopamina svolge un ruolo importante nel "sistema di ricompensa" del corpo, è anche più probabile che il soggetto continui a essere fisicamente attivo regolarmente una volta che ha iniziato. Anche le endorfine aumentano in risposta all'attività fisica e inducono sensazione di euforia oltre ad aumentare la soglia del dolore. La ricerca sui topi suggerisce che composti prodotti naturalmente nel corpo chiamati endocannabinoidi (simili ai composti chimici presenti nella marijuana) possono contribuire allo "sballo del corridore" (Fuss J et al, 2015). Un'altra sostanza chimica che aumenta in risposta all'attività fisica è il BDNF (Dwivedi Y, 2009). Bassi livelli di BDNF sono associati a depressione e pensieri suicidi.

Nonostante la misurazione dei cambiamenti psicologici comporti una forte componente soggettiva, è comunemente ritenuto che l'attività fisica aiuti ad aumentare l'autostima e la fiducia in sé (Craft LL & Perna FM, 2004). In particolare, l'esercizio fisico aiuta le persone a realizzare l'autostima nel contesto dell'autoefficacia, in quanto fornisce esperienze realizzative e di padronanza di sé significative, quali migliorare la forma fisica o battere record personali (Craft LL & Perna FM, 2004). L'attività fisica funge anche da distrazione dagli stimoli stressanti e questo può essere probabilmente spiegato dal fatto che la mente viene occupata da un nuovo primario compito. In quanto tale, l'attività fisica può essere utilizzata come efficace meccanismo

di coping (comportamento che tiene sotto controllo, affrontare e/o minimizzare conflitti e situazioni stressanti).

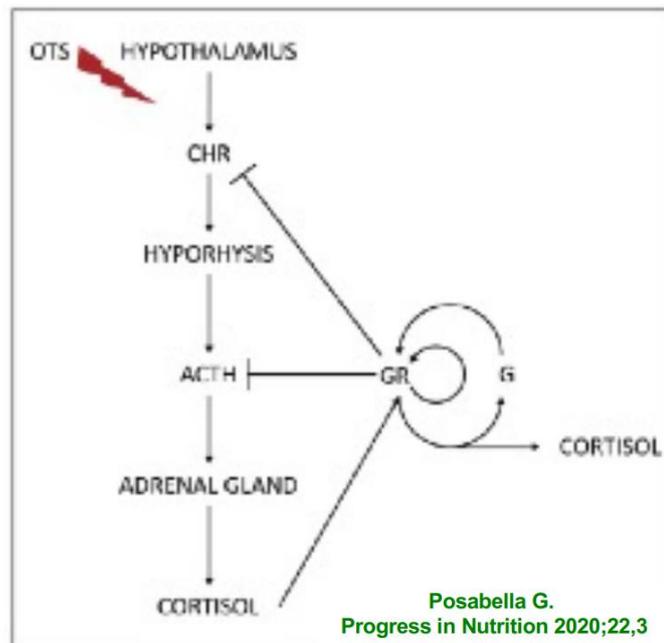
I problemi di salute mentale, siano essi casi estremi o il risultato di fattori più comuni come lo stress, possono creare gravi impatti negativi sulla vita di un individuo. Sebbene la psicoterapia e i farmaci possano essere per molti gli approcci preferiti per il trattamento di una serie di diversi problemi di salute mentale, c'è spazio per ulteriori misure preventive e tipi di trattamento. Una di queste alternative è l'attività fisica, poiché è associata sia a una diminuzione della possibilità di soffrire di vari problemi di salute mentale, sia a un miglioramento dell'umore a breve termine. Nonostante ciò, spesso le persone evitano l'attività fisica a causa di problemi di salute mentale. L'aggiunta di fattori fisici può complicare ulteriormente questa relazione. I preconcetti associati alla salute mentale e al peso corporeo, ad esempio, possono scoraggiare le persone dall'impegnarsi in attività fisica, soprattutto in un contesto pubblico. Rimane l'indispensabilità dell'attività fisica e la rilevanza dell'esercizio fisico che però va svolto in maniera corretta al fine di evitare che esso possa divenire un fattore peggiorativo come nel caso della OTS.

Overtraining syndrome (OTSi)

La sindrome da sovrallenamento (OTS - Overtraining Syndrome) è raffigurata come un accumulo di stress da allenamento (o non-allenamento) con conseguente decremento a lungo termine delle prestazioni fisiche, con o senza implicazioni fisiologiche e psicologiche. Il ripristino della capacità di prestazione può richiedere da settimane a mesi-

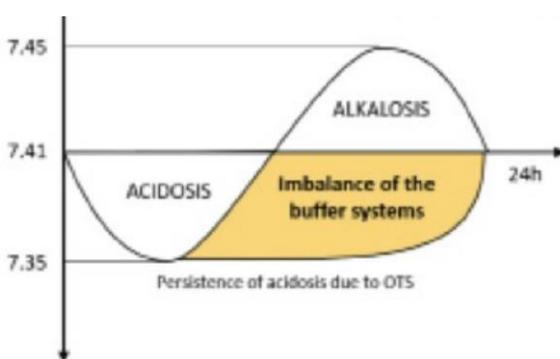
OTS è a sua volta in grado di indurre la sindrome di attivazione cronica dell'asse HPA, nota come "stress cronico", che comporta:

- progressiva riduzione della capacità dell'organismo di sintetizzare i mediatori neuro-ormonali preposti al controllo dell'asse, con conseguente perdita della capacità di modulare l'asse neuroendocrino (disincronizzazione dell'asse HPA);
- alterazione della risposta immunitaria con aumento dei livelli di IL-6 (marcatore dell'infiammazione cronica di basso grado - LGCI) e attivazione del processo infiammatorio sistemico cronico, insorgenza di meccanismi di invecchiamento e alterazione di alcune vie metaboliche;
- aumento dello stress ossidativo con riduzione delle capacità di riequilibrio redox (un eccessivo l'accumulo intracellulare di ROS induce acidosi a causa del rapido esaurimento dei sistemi tampone del pH) [Posabella G, 2020].



Attivazione cronica dell'asse HPA: lo stress cronico stimola la sintesi dell'ormone di rilascio della corticotropina (CHR) da parte dell'ipotalamo; si diffonde nell'ipofisi e attiva l'ACTH (ormone adrenocorticotropo); L'ACTH induce la sintesi del cortisolo nella ghiandola surrenale; il cortisolo si lega al recettore dei glucocorticoidi (G) inducendo la propria down-regulation attraverso la formazione del complesso GR che lega sia CHR sia ACTH per formare un circuito di feedback negativo

Uno stato di acidosi accompagna spesso la LGCI, aumentandone gli effetti (i fenomeni infiammatori sono più intensi e meno gestibili in un ambiente extracellulare prevalentemente acido) e compromettendo la funzionalità cellulare (alterazione delle funzioni mitocondriali).



L'aumento della degradazione proteica muscolare causato dal EIMD (Exercise-Induced Muscle Damage) contribuisce al progressivo esaurimento delle capacità di controllo redox dei sistemi tampone biologici (carbonati, fosfati, citrati) con conseguente deposito di ioni H⁺ nella matrice extracellulare e diminuzione del pH.

Corretta attività fisica moderata e alimentazione, tecniche di respirazione, meditazione/yoga, integratori aiutano a ristabilire l'equilibrio acido-base.

Nozioni base

Sistema immunitario

Sistemi complessi

Il nostro intero essere rappresenta un sistema complesso a sua volta costituito da vari sottoinsiemi complessi del tutto integrati e interagenti fra loro. Il sistema immunitario, insieme a quello endocrino, a quello nervoso e a quello connettivale, rappresenta uno dei principali sottoinsiemi complessi del nostro organismo.

Il termine complesso deriva dal latino cum plexum e identifica ciò che è composto da molte parti tra loro interconnesse. Un sistema complesso risulta pertanto dinamico in quanto formato da diversi sottosistemi interagenti fra loro: una variazione anche piccola in uno dei sottoinsiemi è in grado di generare un grande cambiamento del sistema intero. L'isolamento di una parte di tale insieme implica pertanto la perdita della visione d'insieme di tutti gli aspetti inerenti al sistema col forte rischio di arrivare a conclusioni parziali e/o errate. Mentre è possibile risolvere un problema complicato semplificandolo, altrettanto non si riesce a ottenere con un problema complesso poiché non prevede una soluzione univoca.

Sinfonia immunitaria

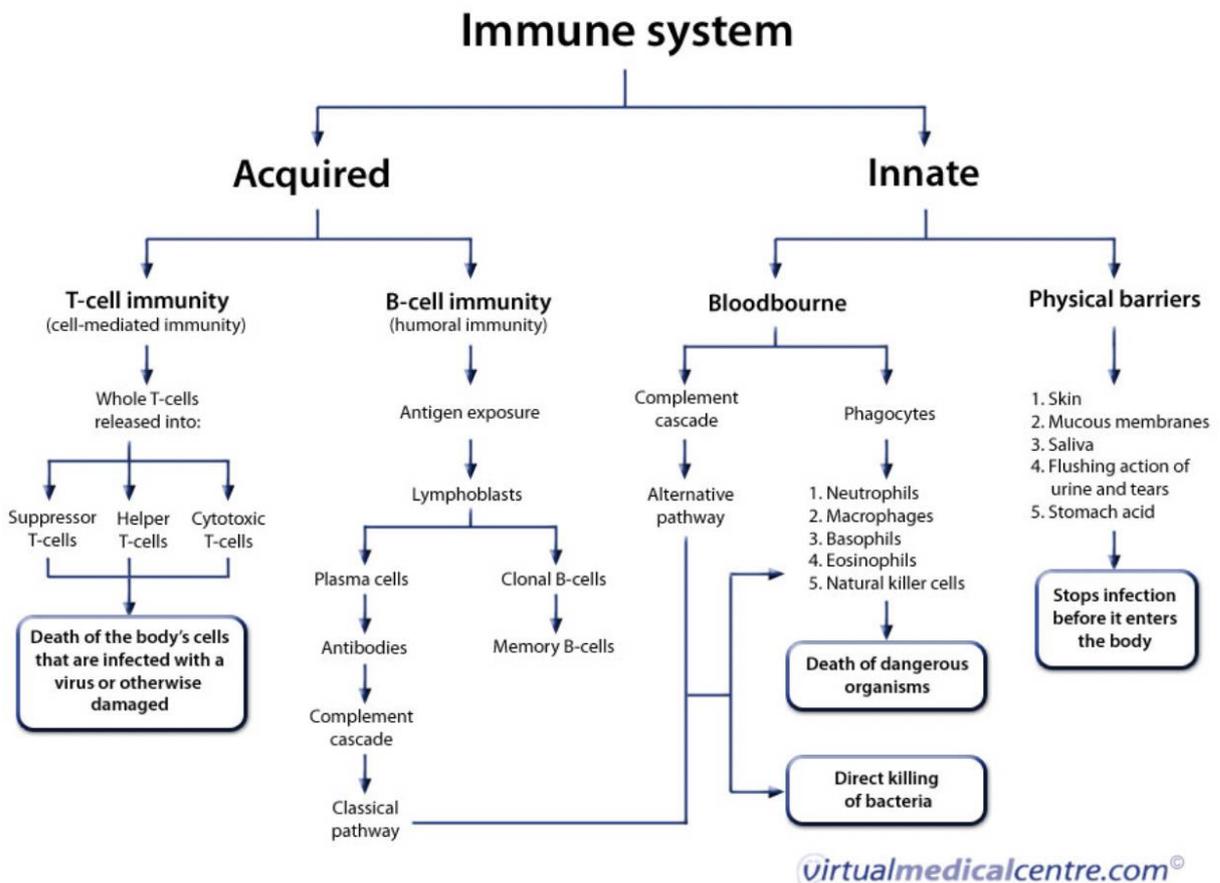
Nel diritto del tardo romano impero il termine «immunitas» si riferiva all'esenzione dal pagamento di tasse. In ambito biologico l'immunità richiama la capacità, naturale o indotta, di un organismo di proteggersi e resistere a un evento potenzialmente nocivo; essa risulta quindi necessaria alla vita ma se portata oltre una certa soglia finisce per negarla.

La scienza immunologica nasce alla fine del XIX sec. come branca della batteriologia. Nel 1884 Mechnikov dimostrò l'esistenza di particolari leucociti (macrofagi) capaci di fagocitare batteri e altro materiale estraneo. Nello stesso anno Koch enunciò quattro postulati necessari a stabilire la capacità di un agente microbico di indurre una specifica malattia:

1. presenza dell'agente microbico in tutti i casi di malattia;
2. suo isolamento dall'ospite malato e crescita coltura pura (costituita solo dal microbo in questione);
3. riproducibilità della malattia su cavia suscettibile (a seguito dell'inoculazione della coltura);

4. successivo isolamento dell'agente microbico dall'ospite infettato.

Il sistema immunitario concepito con metafora bellica ossia come sistema di «attacco e difesa» in una «logica di guerra» è profondamente radicato nel linguaggio comune e nella medicina occidentale. La metafora militare tuttavia non corrisponde alla corretta concezione di materia vivente quale sorprendente esempio di complessità in costante ricerca di equilibrio. Soprattutto nell'ambito dell'approccio PNEI (psiconeuroendocrinoimmunologia) sempre più ci si riferisce al concetto di «sinfonia» per definire il sistema immunitario. La sinfonia, come complesso armonico di suoni, riflette l'idea di sistema immunitario alla continua ricerca di equilibrio tra la necessità di conservare un'omeostasi interna e l'esigenza di interagire con l'ambiente esterno, fonte di nutrimento e vita e al contempo potenziale/reale pericolo. Oggi sappiamo che a dirigere l' "orchestra immunitaria " ma anche quella più grande dell'intero organismo è il microbiota. Il sistema immunitario riveste il compito primario di individuare e neutralizzare le molecole "non-self" potenzialmente dannose e le cellule anormali che derivano dai tessuti dell'ospite ("self"). Qualsiasi molecola che viene riconosciuta dal sistema immunitario è definita antigene (Ag).



Barriere fisiche

La pelle, la cornea, la mucosa orale, dell'apparato respiratorio e i tratti gastrointestinale e genitourinario formano una barriera fisica che costituisce il primo filtro fisico ambiente-organismo. Alcune di queste barriere partecipano attivamente alle funzioni del sistema immunitario:

- Epidermide cheratinizzata, i cheratinociti localizzati nella cute secernono peptidi antimicrobici (defensine), le ghiandole sebacee e sudoripare secernono sostanze che inibiscono i microbi (es. acido lattico, acidi grassi), molte cellule del sistema immunitario (es. mastociti, linfociti intraepiteliali, cellule di Langerhans presentanti l'antigene) sono inoltre localizzate nella cute.
- Cornea, i neutrofili raggiungono la cornea attraverso i vasi del limbus e uccidono i microbi patogeni per fagocitosi.
- Mucosa del tratto orale, respiratorio e tratti gastrointestinali e genitourinari, il muco contiene sostanze antimicrobiche, quali lisozima, lattoferrina e immunoglobuline A secretorie (SIgA).

La rottura delle barriere anatomiche può innescare la risposta immunitaria innata e acquisita.

Immunità innata (naturale) e acquisita (adattativa)

Entrambi i sistemi, innato e acquisito, possiedono componenti della risposta umorale e cellulare in parte condivisi; ad esempio il complemento, le citochine e i mediatori della fase acuta partecipano sia all'immunità innata sia a quella acquisita. I due sistemi costituiscono in realtà un continuum: collaborano attivamente tra loro e si regolano reciprocamente modulando la risposta in maniera integrata al fine di ottimizzare il risultato e minimizzare i danni tissutali. Sia l'immunità innata sia l'immunità acquisita, seppur in maniera differente, sono dotate di sistemi di riconoscimento molecolare (specificità) e di memoria e sono regolate da meccanismi epigenetici. Pertanto la dicotomia immunità innata e acquisita tende a perdere di significato a vantaggio di una visione integrata dei complessi, e ancora in gran parte da scoprire e comprendere, meccanismi alla base dello sviluppo e dell'adattamento di un organismo nel proprio ambiente (oggi comunemente si stima che abbiamo compreso solo circa il 5% del sistema immunitario).

L'immunità innata (naturale) non richiede una precedente esposizione a un antigene (non necessita memoria immunologica) per poter essere completamente efficace. Questa immunità

pertanto può attivarsi immediatamente in presenza di antigeni e riconosce prevalentemente i pattern molecolari che sono ampiamente distribuiti piuttosto che un antigene specifico di un microrganismo o di una cellula.

L'immunità innata svolge le seguenti funzioni:

1. Eliminazione diretta dei microbi;
2. Controllo dell'infiammazione;
3. Presentazione dell'antigene;
4. Secrezione di mediatori immuni.

Le componenti cellulari dell'immunità innata comprendono:

- Cellule fagocitarie (es. neutrofilo, monociti, macrofagi);
- Leucociti polimorfonucleati (PMN);
- Cellule linfoidi innate (es. cellule natural killer NK).

Durante la prima fase di un'infezione, l'invasione da parte di agenti patogeni induce l'attivazione di cellule immunitarie innate, come macrofagi, monociti, cellule NK, o fattori umorali come il Complemento. Queste vie attivano fortemente una reazione infiammatoria ed eliminano i patogeni. Nei pochi casi in cui l'infezione non viene eliminata dalla risposta innata, si attiva la risposta adattativa (acquisita): i patogeni vengono ingeriti e processati dalle cellule presentanti l'antigene (APC), l'antigene processato viene esposto sulla membrana di tali cellule ottenendo una specifica attivazione delle cellule del sistema immunitario acquisito (linfociti T e B) che, a sua volta, porta all'espansione clonale e all'attivazione dei meccanismi effettori: rilascio di citochine e immunoglobuline.

L'**immunità acquisita** (adattativa), rintracciabile anche in forme di vita più semplici, richiede un'esposizione iniziale verso l'antigene per essere pienamente efficace e necessita tempo dopo il primo contatto con un nuovo antigene (per maturare impiega diversi giorni). Nei contatti successivi la risposta diviene molto veloce; il sistema è in grado di ricordare le esposizioni precedenti ed è antigene-specifico.

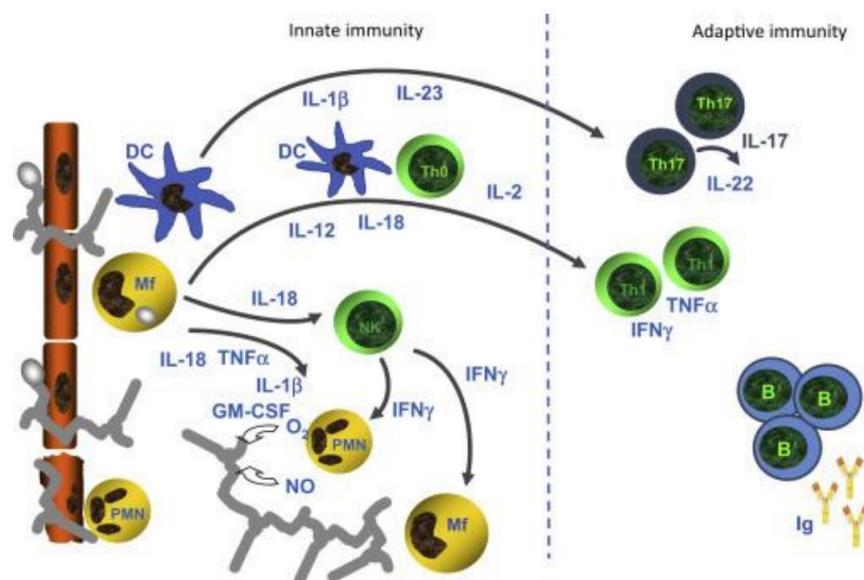
L'immunità acquisita si sviluppa quindi in maniera specifica in risposta alle infezioni/invasioni non neutralizzate dall'immunità innata e si modifica a ogni successiva esposizione. La risposta immunitaria acquisita è sostanzialmente il risultato dell'interazione coordinata tra le cellule che presentano l'antigene (APC) e i linfociti: le APC, localizzate nel tessuto, possiedono il compito di presentare gli antigeni alla maggior parte dei tipi di cellule T. I componenti del sistema innato contribuiscono all'attivazione delle cellule del sistema acquisito ma ne esercitano anche un'azione di controllo. L'immunità adattativa, dal canto suo, può utilizzare meccanismi propri dell'immunità naturale (innata) portando a un potenziamento della stessa.

La risposta acquisita inizia negli organi linfoidi periferici dove migrano i linfociti vergini (naive) alla ricerca dell'antigene e dove sono localizzate anche le cellule accessorie ossia: fagociti, cellule dendritiche (cellule di Langerhans e cellule dendritiche linfoidi), cellule follicolari dendritiche. Nello specifico, i siti di partenza sono:

- milza, per gli antigeni circolanti;
- I linfonodi regionali, per gli antigeni tissutali;
- I tessuti linfoidali associati alla mucosa (tonsille, adenoidi, placche di Peyer ecc.), per gli antigeni mucosali.

Le risposte immunitarie specifiche si suddividono in tre fasi: riconoscimento dell'antigene, attivazione dei linfociti e fase effettrice. Come nel sistema immunitario innato, si possono avere due tipi di risposta immunitaria:

- Immunità umorale, origina dalla risposta dei linfociti B (le cellule B si sviluppano nelle cellule plasmatiche, plasmacellule, che secernono anticorpi solubili antigene-specifici (immunoglobuline);
- Immunità cellulo-mediata, deriva da alcune risposte dipendenti dai linfociti T.



Risposta immunitaria

La risposta immunitaria si compone delle seguenti fasi: attivazione, regolazione/controllo e risoluzione della risposta immunitaria sono alla base della sua efficacia.

Attivazione

Le cellule del sistema immunitario si attivano quando un antigene (Ag) viene riconosciuto dai recettori della superficie cellulare. Questi ricettori di membrana possono essere con specificità:

- ad ampio spettro, es. recettori dell'immunità innata PRR - Pattern Recognition Receptorm (Toll-like, recettori per il mannosio) e recettori di tipo "scavenger" (presenti sulle cellule dendritiche e su altri tipi cellulari);
- altamente specifica, anticorpi (Ac) espressi sui linfociti B e recettori espressi sui linfociti T.

Regolazione

La risposta immunitaria deve essere regolata per evitare che avvengano danni importanti all'ospite (es. anafilassi, sindrome da tempesta citochinica, danno tissutale esteso). Le cellule T regolatorie (la maggior parte delle quali esprime il fattore di trascrizione Foxp3) concorrono nella regolazione della risposta immunitaria mediante sia la secrezione di citochine immunosoppressive, come IL-10 e transforming growth factor-beta (TGF-beta), sia il meccanismo dipendente dal contatto diretto cellula-cellula. Queste cellule regolatorie contribuiscono inoltre a prevenire le risposte autoimmuni e probabilmente determinano le risposte verso gli antigeni non-self.

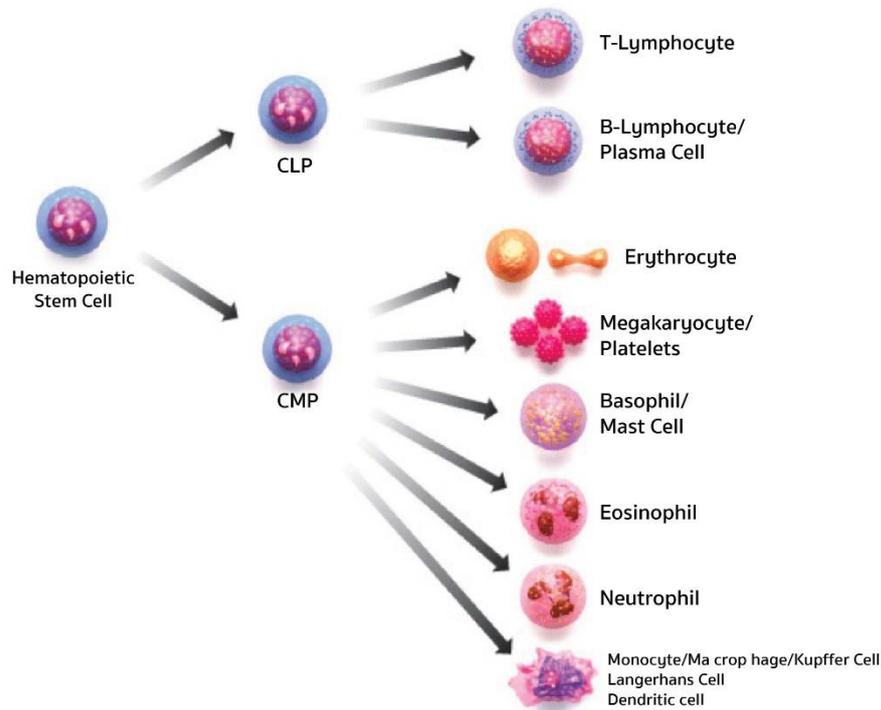
Risoluzione

La risposta immunitaria termina quando l'antigene viene sequestrato o eliminato dall'organismo. In assenza di stimolazione antigenica la secrezione di citochine termina e le cellule T citotossiche attivate vanno incontro ad apoptosi; l'apoptosi indirizza una cellula verso la fagocitosi immediata prevenendo la disseminazione del contenuto cellulare e la conseguente flogosi. Le cellule T e B che si sono differenziate in cellule della memoria non vanno incontro a questo processo.

Componenti cellulari

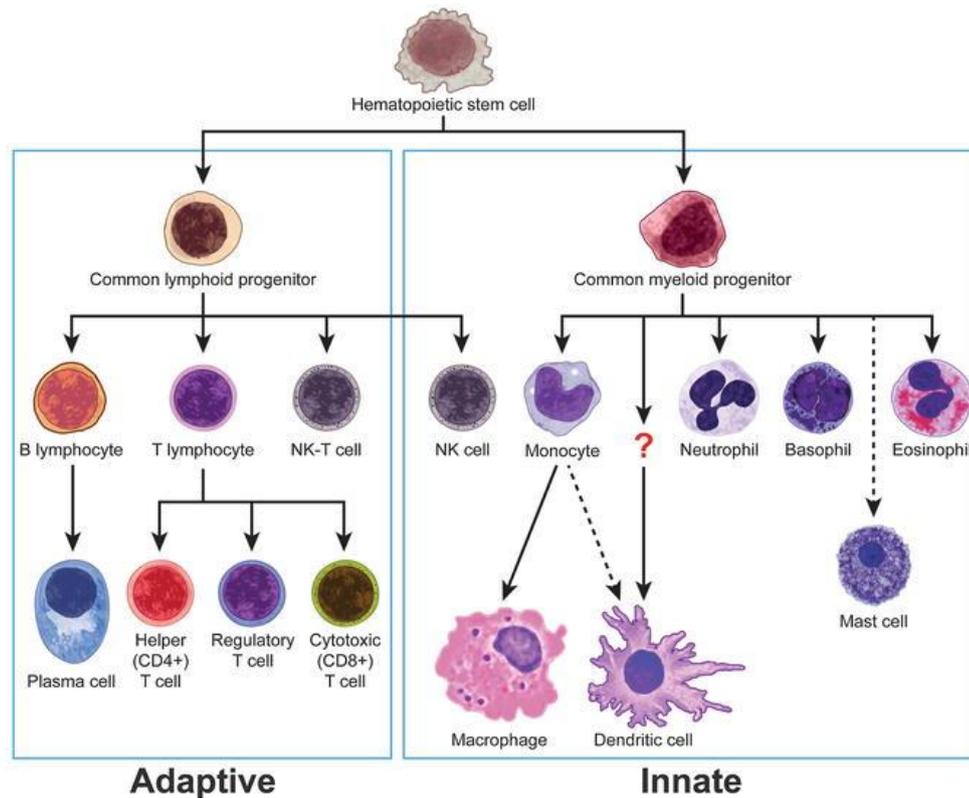
Il *midollo osseo*, presente nell'interno cavo di vertebre, coste, bacino, cranio e epifisi delle ossa lunghe, è il principale organo ematopoietico. Durante la prima fase del differenziamento delle cellule staminali emopoietiche si creano due linee cellulari che trovano origine dalla cellula staminale mieloide o CMP, che porta alla formazione di globuli rossi e megacariociti (che frantumandosi danno origine a piastrine (trombociti), globuli bianchi polimorfonucleati,

monociti/macrofagi e cellule dendritiche DC), e dalla cellula staminale linfoide CLP, da cui derivano i linfociti.



Leucociti o globuli bianchi o WBC (White Blood Cells) sono cellule del sangue coinvolte nella risposta immunitaria. Grazie al loro intervento l'organismo si difende da microorganismi, particelle e cellule potenzialmente nocivi presenti nel sangue e nei tessuti. Infatti i leucociti, a differenza dei globuli rossi, presentano una specifica mobilità che consente loro di attraversare la parete dei capillari senza creare lesioni in essa (diapedesi) e quindi di migrare nei tessuti. I globuli bianchi inoltre sono nucleati e posseggono tutti gli organuli citoplasmatici rappresentando così le sole cellule completamente funzionali del sangue.

- Cellule della risposta innata sono: fagociti (macrofagi e neutrofili), basofili/mastociti, eosinofili, cellule dendritiche (DC), e cellule linfocidi innate (fra cui le cellule natural killer NK);
- Cellule della risposta acquisita sono: linfociti (cellule B, cellule T, cellule TNT).



Sebbene alcuni antigeni (Ag) possano stimolare direttamente la risposta immunitaria, di regola la risposta immunitaria acquisita T-dipendente richiede che le **cellule presentanti l'antigene (APC)** esponano i peptidi derivati dal Ag insieme alle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC).

Gli antigeni intracellulari (proteine endosomiali) possono essere processati e presentati alle cellule T citotossiche CD8+ da parte di qualsiasi cellula nucleata in quanto tutte le cellule nucleate esprimono le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC I). Alcuni virus (es. citomegalovirus) possono sfuggire all'eliminazione mediante la codifica di proteine che vanno ad interferire con questo processo.

Gli antigeni extracellulari (es. molti batteri) devono essere trasformati in peptidi e complessati con molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II) su APC professionali (che si specializzano nella presentazione di antigeni alle cellule T) per essere riconosciuti dalle cellule T helper CD4+ (Th).

Le seguenti cellule esprimono costitutivamente le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II e agiscono quindi come i APC professionali:

- Linfociti B
- Monociti
- Macrofagi

- Cellule dendritiche (DC)

L'intervento di molecole costimolatorie è necessario per l'attivazione dei **linfociti T** naive.

I due tipi principali di linfociti sono:

- Le cellule B (che maturano nel midollo osseo);
- Le cellule T (che maturano nel timo).

I principali tipi di linfociti sono indistinguibili dal punto di vista morfologico ma differiscono nella funzione immunologica; si possono differenziare in base ai recettori di superficie antigene-specifici e ad altre molecole della superficie cellulare definite "cluster di differenziazione - CD" (marcatori glicoproteici di membrana classificati secondo una nomenclatura utilizzata per l'identificazione e l'immunofenotipizzazione delle cellule del sistema immunitario), la cui presenza o assenza ne identifica i diversi sottogruppi. Sono stati identificati più di 300 cluster di differenziazione, molti dei quali sono assenti nei linfociti ma presenti su altre cellule del sistema immunitario. Le molecole dei CD sono attive nell'adesione cellulare, nella segnalazione cellulare, come recettori per la regione Fc delle immunoglobuline, come recettori per i componenti del sistema di complemento ecc. Ogni linfocita riconosce un antigene specifico attraverso un determinato recettore di superficie.

Circa il 5-15% dei linfociti presenti nel sangue è costituito da *cellule B*, presenti anche nel midollo osseo, nella milza, nei linfonodi e nel tessuto linfoide associato alle mucose. Le cellule B possono presentare l'antigene alle cellule T (comportandosi come cellule APC professionali) e rilasciare delle citochine ma la loro funzione primaria è quella di trasformarsi in plasmacellule producendo e secernendo anticorpi (immunoglobuline Ig). A seguito del riarrangiamento casuale dei geni che codificano i recettori BCR, la cui frazione legante del recettore è composta da un anticorpo ancorato alla membrana, le cellule B collettivamente hanno la possibilità di riconoscere un numero pressoché illimitato di antigeni unici. Il riarrangiamento genico si verifica in determinate fasi a livello del midollo osseo durante lo sviluppo delle cellule B. Il processo inizia con una cellula staminale differenziata, continua attraverso le fasi pro-B e pre-B, per poi formare la cellula B immatura. A questo punto qualsiasi cellula che interagisca con un antigene self (cellula autoimmune) viene eliminata dalla popolazione di cellule B immature mediante inattivazione (anergia) o apoptosi. L'eliminazione di queste cellule garantisce che il sistema immunitario abbia meno probabilità di riconoscere questi antigeni come estranei (tolleranza immunologica). Le cellule B che non vengono rimosse (ossia quelle che riconoscono gli antigeni non-self) continuano la

differenziazione fino allo stadio di cellule B mature antigenicamente vergini (naive), per poi lasciare il midollo osseo e colonizzare gli organi linfoidi periferici, dove possono incontrare gli antigeni.

La risposta agli antigeni dei linfociti B si sviluppa in 2 fasi:

- Risposta immunitaria primaria, quando le cellule B mature naive incontrano per la prima volta l'antigene si trasformano in linfoblasti, vanno incontro a proliferazione clonale differenziandosi in cellule della memoria (che in futuro potranno rispondere allo stesso antigene) oppure in plasmacellule mature secernenti anticorpi (Ac). Dopo la prima esposizione si ha un periodo di latenza che dura qualche giorno prima che gli anticorpi vengano prodotti iniziando esclusivamente dalle IgM. Dopodichè, con l'aiuto delle cellule T, le cellule B possono ulteriormente riarrangiare i loro geni Ig e produrre IgG, IgA o IgE. Pertanto nella prima esposizione la risposta è lenta e inizialmente fornisce una protezione immunitaria limitata.
- Risposta immunitaria secondaria (anamnestica o di richiamo), quando cellule B della memoria e cellule T-helper (TH) vengono riesposte all'antigene, le cellule B della memoria proliferano rapidamente, si differenziano in plasmacellule mature e producono immediatamente grandi quantità di anticorpi, principalmente IgG grazie allo switch isotipico (cambio di classe Ig) indotto dalle cellule T. L'anticorpo viene rilasciato nel sangue e in altri tessuti, dove può interagire con gli antigeni. Pertanto nella riesposizione la risposta immunitaria risulta più veloce ed efficace.

I soggetti affetti da immunodeficienze delle cellule B (es. con agammaglobulinemia legata al cromosoma X) sono particolarmente suscettibili alle infezioni batteriche ricorrenti.

Le *cellule T* si sviluppano dalle cellule staminali del midollo osseo che migrano nel timo allo stadio di precursori indifferenziati, vengono sottoposte a una rigorosa selezione, per poi uscire come linfociti "naïve" (vergini) maturi nella specificità del loro recettore per il riconoscimento antigenico ma senza aver ancora incontrato l'antigene. Durante la selezione le cellule T che interagiscono con un auto antigene che viene presentato in un contesto di complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) oppure con le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità stesso (indipendentemente dall'antigene presentato), vengono eliminate mediante apoptosi, limitando quindi la probabilità di autoimmunità. Sopravvivono solo le cellule T che possono riconoscere gli antigeni non-self legati alle molecole del

complesso maggiore di istocompatibilità; queste cellule lasciano il timo per raggiungere il sangue periferico e i tessuti linfoidi.

Esistono tre tipi principali di cellule T:

- Helper – TH;
- Regolatore (soppressore) – Treg;
- Citotossiche – TC.

La maggior parte delle cellule T mature esprime il cluster di differenziazione CD4 o CD8 e presenta in superficie un recettore per l'antigene di struttura simile alle Ig, chiamato recettore delle cellule T TCR. Esistono due tipi di recettori delle cellule T:

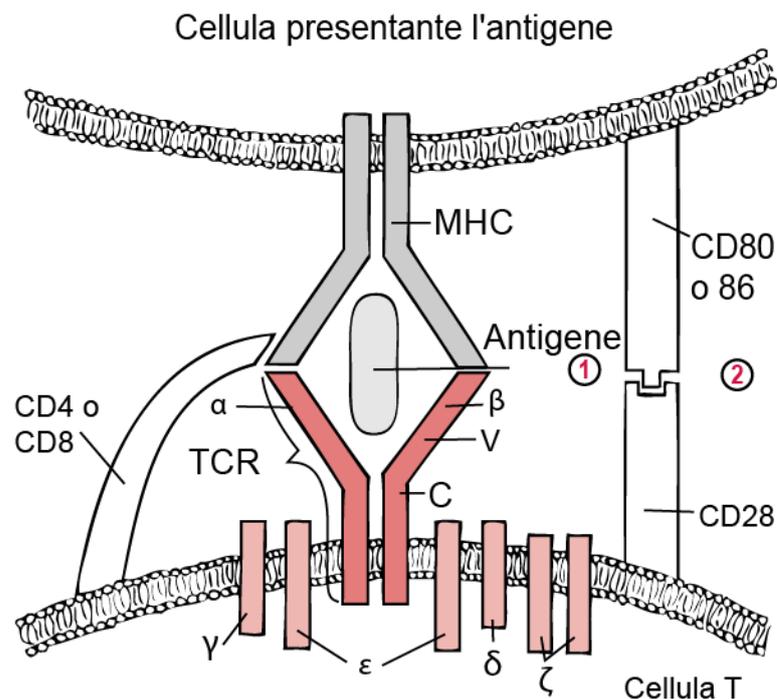
- TCR alfa-beta, composto da catene TCR alfa e beta, presente sulla maggior parte dei linfociti T;
- TCR gamma-delta, composto da catene TCR gamma e delta; presente su una piccola popolazione di cellule T.

I geni che codificano per il TCR, come i geni dei BCR, vengono riarrangiati con conseguenti specificità e affinità ristrette per gli antigeni. La maggior parte delle cellule T (quelle con un TCR alfa-beta) riconosce il peptide, derivato dall'antigene, esposto nella molecola del MHC di una cellula APC. Le cellule T gamma-delta riconoscono direttamente la proteina antigene o riconoscono l'antigene lipidico mostrato da una molecola simile al complesso maggiore di istocompatibilità e chiamata CD1. Come per le cellule B, il numero di specificità delle cellule T è quasi illimitato.

Affinché le cellule T alfa-beta siano attivate, il TCR deve legare l'antigene MHC. Giocano un ruolo importante anche le molecole accessorie e di costimolazione le quali devono interagire (es. la proteina CD28 nelle cellule T interagisce con CD80 e CD86 presenti sulle APC); in caso contrario la cellula T diventa anergica o muore per apoptosi. Alcune molecole accessorie inibiscono le cellule T precedentemente attivate e quindi attenuano la risposta immunitaria: es. CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) sulla cellula T che interagisce anche con CD80 e CD86 sulla APC, PD-1 (programmed cell death protein 1) sulla cellula T che interagisce con PD-L1 (programmed cell death protein ligand 1) sulla APC. Molecole come CTLA-4 e PD-1 e i loro ligandi sono denominate molecole di checkpoint perché indicano che la cellula T deve essere inibita dal continuare la sua attività. Le cellule tumorali che esprimono molecole di checkpoint possono quindi essere protette dal sistema immunitario limitando l'attività delle cellule T tumorali specifiche. Gli anticorpi monoclonali che mirano a molecole di checkpoint su cellule T o su cellule tumorali (chiamati inibitori del checkpoint) sono utilizzati per prevenire la riduzione delle risposte immunitarie antitumorali e per trattare

efficacemente alcuni tumori fino a ora resistenti e potenziare le risposta antitumorale. Tuttavia poiché le molecole del checkpoint sono anche coinvolte nel prevenire altri tipi di risposta immunitaria (come le reazioni autoimmuni autodirette), gli inibitori del checkpoint possono permettere che si verificano gravi reazioni infiammatorie immuno-mediate e autoimmuni (sia sistemiche sia organiche) o esacerbare delle malattie autoimmuni.

I polimorfismi del gene CTLA-4 sono associati a determinate malattie autoimmuni tra cui la malattia di Graves e il diabete di tipo I.



Catene accessorie CD3

I due tipi di segnale per l'attivazione delle cellule T. Le catene α e β del recettore delle cellule T si legano al complesso formato dall'antigene (Ag) e al complesso maggiore di istocompatibilità localizzato su una cellula presentante l'antigene (APC), mentre il CD4 o il CD8 interagiscono con il complesso maggiore di istocompatibilità. Entrambe questi eventi stimolano le cellule T (primo segnale) tramite le catene accessorie CD3. Tuttavia senza un secondo segnale (di co-attivazione) la cellula T resta anergica o tollerante. Il TCR è strutturalmente omologo al recettore delle cellule B, le catene α e β (oppure gamma [γ] e delta [δ]) presentano regioni costanti (C) e variabili (V). (1) = 1° segnale; (2) = 2° segnale

Le cellule T helper (TH) di solito esprimono il CD4 ma possono esprimere anche il CD8. I seguenti fenotipi si differenziano da cellule TH0:

- Cellule T-helper di tipo 1 (TH1), in generale promuovono l'immunità cellulo-mediata tramite le cellule T citotossiche (TC) e i macrofagi, inoltre sono coinvolte prevalentemente nella difesa contro i patogeni intracellulari (es. i virus). Essi possono anche stimolare la produzione di alcune classi di Ac.

- Cellule T-helper di tipo 2 (TH2), sono particolarmente abili a indurre le cellule B a produrre anticorpi (immunità umorale), per questo sono coinvolte prevalentemente nelle risposte immunitarie contro i patogeni extracellulari (es. batteri e parassiti).
- Cellule TH17, stimolano l'infiammazione tissutale.

Tutti questi tipi di cellule secernono diverse citochine. I differenti pattern di produzione di citochine identificano altri fenotipi funzionali di cellule TH. In base al tipo di patogeno che induce lo stimolo, le cellule T-helper di tipo 1 (TH1) e di tipo 2 (TH2) possono, in una certa misura, diminuire a vicenda la propria attività consentendo a una delle risposte, TH1 o TH2, di predominare. La distinzione tra le diverse cellule TH risulta rilevante sul piano clinico.

Le *cellule T regolatorie Treg* (soppressori) mediano la soppressione della risposta immunitaria e di solito esprimono il fattore di trascrizione Foxp3. Esse comprendono sottogruppi funzionali di cellule T CD4 o CD8 che si sviluppano sia all'interno del timo (Treg naturali) sia da cellule T convenzionali a seguito dell'incontro con l'antigene in periferia (Treg indotte). Le cellule T regolatorie secernono citochine come il fattore di crescita trasformante TGF-beta e l'interleuchina IL-10, con proprietà immunosoppressive, o sopprimono la risposta immunitaria attraverso meccanismi che richiedono il contatto cellula-cellula e coinvolgono molecole della superficie cellulare come il CTLA-4 e CD25. I soggetti con mutazioni funzionali a carico di Foxp3 sviluppano la sindrome IPEX.

Di solito, i *linfociti T citotossici (TC)* esprimono il CD8 ma possono esprimere anche il CD4. Essi sono fondamentali per eliminare patogeni intracellulari. Le cellule TC possono secernere citochine e, come le cellule TH, sono state suddivise in TC1 e TC2 in base ai rispettivi pattern di produzione di citochine. Le cellule TC completamente attivate, possono uccidere una cellula bersaglio infettata mediante l'induzione dell'apoptosi (come le cellule natural killer).

Le cellule TC possono essere:

- Singeniche, prodotte in risposta a cellule self (autologhe) che sono state modificate in seguito a infezioni virali o da altre proteine estranee;
- Allogeniche, prodotte in risposta a cellule che esprimono MHC estranei (es. nei trapianti d'organo quando le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità del donatore differiscono da quelle del ricevente).

Lo sviluppo delle cellule TC consiste in 3 modi:

- Una cellula precursore che opportunamente stimolata si differenzia in TC;

- Una cellula effettrice differenziata;
- Una cellula della memoria quiescente (non più stimolata) ma pronta a diventare effettrice in seguito a re-stimolazione da parte del complesso antigene-MHC originario.

Le cellule TC assumono un ruolo cruciale nel rigetto degli organi trapiantati: alcune cellule TC possono riconoscere direttamente gli MHC estranei (via diretta), altre possono individuare i frammenti di MHC estraneo presentati da molecole del MHC self del ricevente del trapianto (via indiretta).

Le *cellule natural killer T (NKT)* sono una sottopopolazione distinta delle cellule T. Queste cellule attivate secernono sia l'interleuchina IL-4 sia interferone IFN-gamma e possono contribuire alla regolazione delle risposte immunitarie. Le NKT differiscono dalle NK per fenotipo e per alcune funzioni.

| Cellule T | | |
|------------------|---|--|
| <u>Tipo</u> | <u>Sostanze prodotte</u> | <u>Funzione</u> |
| primaria | | |
| Th1 | Interferone-gamma IL-2 Linfotossina | Facilitare le risposte da parte dei macrofagi e delle cellule T citotossiche |
| TH2 | IL-4 IL-5 IL-6 IL-10 IL-13 | Stimolare le cellule B a produrre anticorpi |
| TH17 | IL-17 IL-21 IL-22 | Promuovere le risposte infiammatorie |
| TC* | Perforina Granzimi FasL Citochine* | Uccidere le cellule infettate |
| T Reg | TGF-beta IL-10 IL-35 | Sopprimere le risposte immunitarie |

| | | |
|-----------------|-------------------------------|---|
| TNK attivate | IL-4 Interferone- gamma | Possono aiutare a regolare le risposte immunitarie |
|-----------------|-------------------------------|---|

* Le cellule T citotossiche (TC) possono essere suddivise in Tc1, Tc2, e Tc17 sulla base di una produzione di citochine analoga alle cellule Th1, Th2 e Th17.

FasL = Fas ligando; IFN = interferone; IL = interleuchina; NK = natural killer; TC = cellula T citotossica; TGF = fattore di crescita trasformante; TH = cellula T helper.

I **monociti** circolanti sono i precursori dei *macrofagi tissutali*. I monociti migrano nei tessuti dove, in circa 8 ore, maturano e si trasformano in macrofagi per effetto del fattore di stimolazione delle colonie di macrofagi (macrophage colony-stimulating factor M-CSF) secreto da diversi tipi di cellule (es. cellule endoteliali e fibroblasti). Nelle sedi dell'infezione le cellule T attivate secernono le citochine (es. IFN-gamma) che inducono la sintesi del fattore inibente la migrazione dei macrofagi così da far perdurare la loro permanenza in situ.

I macrofagi sono attivati dalle citochine (es. IFN-gamma, IL-4, IL-13) e da varie componenti microbiche (es. lipopolisaccaridi). I macrofagi attivati eliminano i microrganismi intracellulari per fagocitosi e secernono citochine (es. TNF-alfa, IL-10). Monociti e macrofagi sono cellule APC professionali. Sulla base dei diversi profili di espressione genica è stato possibile identificare i sottotipi dei macrofagi (es. M1 e M2) con ruoli differenti nell'amplificazione o nella limitazione della risposta infiammatoria.

Sottotipi dei macrofagi

| | M1 | M2 |
|--|---|--|
| Esempi di agente di attivazione | Lipopolisaccaride IFN-gamma (una citochina prodotta dalle cellule TH1) | IL-4 e IL-13 (citochine prodotte dalle cellule T-helper di tipo 2 [TH2]) |
| Esempi di citochine prodotte | Citochine proinfiammatorie (p. es., il TNF-alfa) | Citochine immunosoppressive (p. es., l'IL-10) |
| Altre funzioni | Promuovono le risposte TH1 Sono altamente microbicide | Promuovono il rimodellamento tissutale |

IFN = interferone; IL = interleuchina; TH1 cells = linfocita T helper di tipi 1; TH2 cells = cellule T-helper di tipo 2; TNF = fattore di necrosi tumorale.

Le **cellule dendritiche (DC)** residenti (in milza e linfonodi) o migranti (trasferiscono gli antigeni dai tessuti periferici ai linfonodi e al timo), campionano costantemente gli antigeni presenti nel loro ambiente. Esse sono presenti nella cute (sotto forma di cellule di Langerhans), nei linfonodi e in tutti i tessuti del corpo. Non sono fagocitiche e le cellule dendritiche cutanee si comportano come APC professionali sentinella (appartengono alla linea dei monociti/macrofagi): captano gli antigeni e poi migrano in maniera molto efficiente fino ai linfonodi locali dove attivano le cellule T. Le cellule dendritiche follicolari si trovano solamente nei follicoli linfoidi e sono una linea distinta, non sono di origine midollare, non esprimono le molecole del MHC II (per cui non possono presentare gli antigeni alle cellule TH) ed esprimono diversi recettori per il complemento (es. CR2) e per le regioni del frammento cristallizzabile (Fc) delle immunoglobuline. I recettori per la Fc delle immunoglobuline G (Ig G) e per il complemento consentono alle DC di presentare i complessi alle cellule B nei centri germinali degli organi linfoidi secondari (milza, linfonodi, anello di Waldeyer, MALT).

I **leucociti polimorfonucleati PMN** (con nucleo polilobati), definiti anche granulociti per la presenza di granuli citoplasmatici, sono presenti nel circolo sanguigno e comprendono: neutrofilo, eosinofilo, basofilo.

I *neutrofili* rappresentano il 40-70% dei leucociti circolanti e costituiscono la prima barriera contro l'infezione. I neutrofili maturi hanno un'emivita di circa 2-3 giorni. Durante la risposta infiammatoria acuta (es. in caso di infezione), i neutrofili vengono attratti dai fattori chemiotattici e allertati dall'espressione di molecole di adesione dell'endotelio dei vasi sanguigni, abbandonano il circolo sanguigno e permeano nei tessuti. Il loro scopo è quello di fagocitare e degradare i patogeni. I microrganismi vengono degradati mediante il processo di fagocitosi che produce enzimi litici e composti reattivi dell'ossigeno (es. superossido, acido ipocloroso) e induce il rilascio del contenuto dei granuli (defensine, proteasi, proteina battericida iper-permeabilizzante, lattoferrina, lisozimi ecc.). Durante il processo vengono rilasciati anche DNA e istoni che, insieme a specifici prodotti contenuti nei granuli (es. elastasi), sintetizzano le strutture fibrose chiamate "reti extracellulari dei neutrofili" (NET) nei tessuti circostanti: queste strutture facilitano l'uccisione dei batteri, intrappolati al loro interno, e al contempo concentrano l'attività enzimatica. I soggetti affetti da immunodeficienze che alterano la capacità dei fagociti di degradare gli agenti patogeni (es.

malattia granulomatosa cronica) sono particolarmente suscettibili alle infezioni batteriche e fungine croniche.

Gli *eosinofili* rappresentano fino al 5% dei leucociti circolanti. Essi hanno come bersaglio quei microrganismi che sono troppo grandi per essere fagocitati e li uccidono mediante la secrezione di sostanze tossiche: specie reattive dell'ossigeno simili a quelle che sono prodotte dai neutrofili, proteina basica maggiore MBP (tossica per i parassiti), proteina cationica eosinofila ECP e numerosi enzimi. Gli eosinofili sono anche una fonte importante di mediatori infiammatori quali prostaglandine, leucotrieni, fattore attivante le piastrine (trombociti) e numerose citochine.

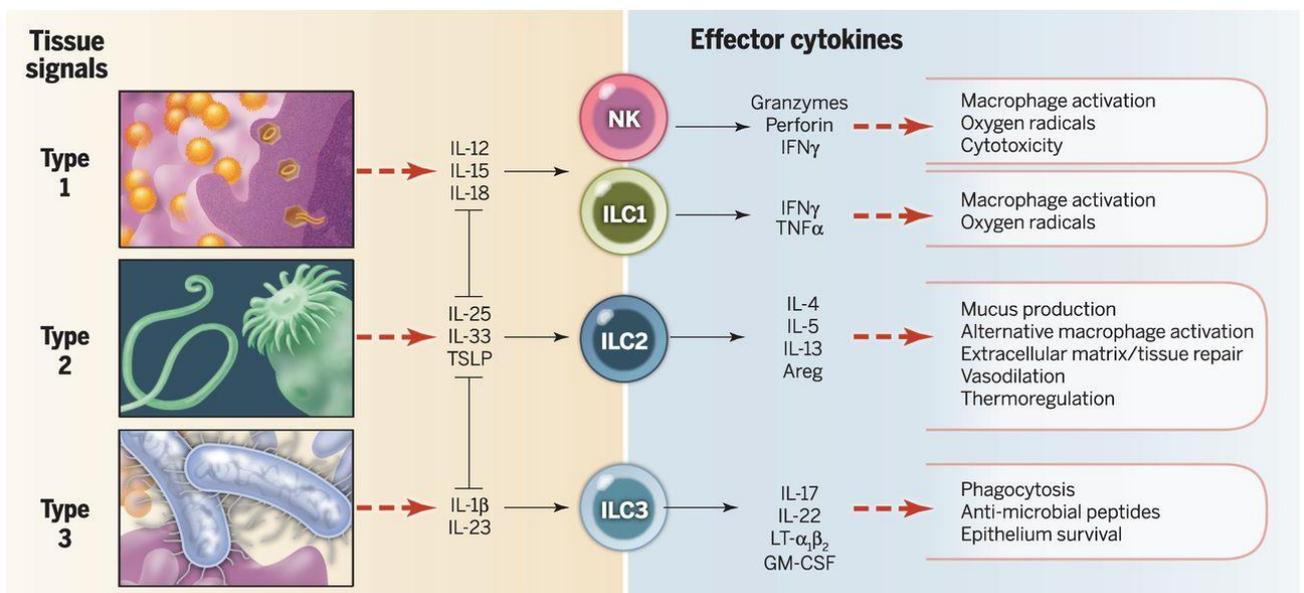
I *basofili* costituiscono meno del 5% dei leucociti circolanti e possiedono molte caratteristiche in comune con i mastociti, nonostante i due tipi cellulari appartengano a linee distinte. Entrambi possiedono dei recettori ad alta affinità per le IgE, detti Fc-epsilon RI (FcεRI). Quando queste cellule incontrano determinati Ag le molecole IgE bivalenti si legano ai recettori mediante cross-linking inducendo così la degranolazione con il conseguente rilascio di mediatori infiammatori preformati (istamina, fattore attivante le piastrine ecc.) e la generazione di mediatori di nuova sintesi: (p. leucotrieni, prostaglandine, trombossani ecc.).

I **mastociti** sono localizzati nel tessuto e sono funzionalmente simili ai basofili che circolano nel sangue. I granuli dei mastociti mucosali contengono triptasi e condroitina solfato mentre i granuli dei mastociti connettivali contengono triptasi, chimasi ed eparina. Mediante il rilascio di questi mediatori i mastociti svolgono un ruolo fondamentale nella genesi di risposte infiammatorie acute protettive: i basofili e i mastociti causano reazioni di ipersensibilità di tipo I associate all'allergia atopica. La degranolazione può essere scatenata dalla reticolazione (cross-linking) tra i recettori e le IgE oppure dai frammenti del complemento C3a e C5a, detti anafilotossine.

Le **cellule linfoidi innate (ILC)** rappresentano un sottoinsieme di linfociti residenti nei tessuti periferici, in particolare a livello delle superfici barriera (es. mucose), posizione strategica grazie alla quale sono in grado di produrre citochine entro poche ore dall'attivazione. A differenza delle cellule T e B, mancano di recettori antigenici specifici e non subiscono riarrangiamenti genomici o selezione clonale. Sono presenti tre principali sottogruppi di ILC helper (ILC1, ILC2 e ILC3), il cui effettivo coinvolgimento nell'inibizione o promozione del tumore è ancora contraddittorio. ILC3 svolge un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi

a livello della mucosa intestinale principalmente attraverso la regolazione delle interazioni con i batteri commensali.

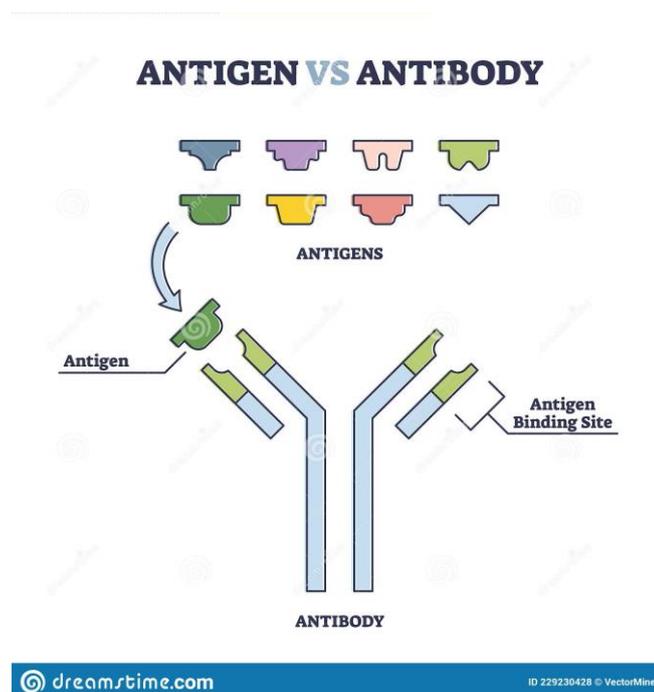
Esempio di ILC sono le *cellule Natural Killer (NK)*, esse possono essere considerate la controparte innata delle cellule T CD8+ citotossiche e costituiscono il 5-15% delle cellule mononucleate del sangue periferico, possiedono un nucleo rotondo e un citoplasma granulare. Le NK inducono, mediante diverse vie, l'apoptosi delle cellule infettate o anormali. Come altre cellule linfoidi innate, mancano di recettori antigene-specifici; tuttavia recenti evidenze suggeriscono che alcune cellule natural killer possiedono una forma di memoria immunologica. Le cellule natural killer possono inoltre secernere diverse citochine (es. IFN-gamma, IL-1, TNF-alfa); sono una fonte importante di IFN-gamma. Con la secrezione dell'interferone-gamma, le cellule natural killer possono influenzare l'immunità acquisita promuovendo la differenziazione delle cellule T-helper di tipo 1 (TH1) e inibendo quella delle cellule T-helper di tipo 2 (TH2). Le cellule natural killer vengono considerate come fondamentali nella sorveglianza contro i tumori. Inoltre le NK esprimono recettori sia con effetto attivante sia inibente. Le cellule natural killer sono caratterizzate dai seguenti marker di superficie: CD2+, CD3-, CD4-, CD8+, CD16+ (il recettore per la regione Fc delle IgG), CD56+.



Componenti molecolari

Il sistema Immunitario, oltre alle componenti cellulari, comprende le componenti molecolari operanti in completa sinergia e comunicazione bidirezionali con le prime.

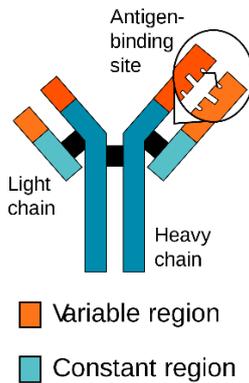
Gli **anticorpi (Ab, Ac) o immunoglobuline (Ig)** sono glicoproteine ad alto peso molecolare che agiscono come i recettori dell'antigene presenti sulla superficie dei Linfociti T (TCR) e insieme a essi costituiscono l'unica classe di molecole in grado di rispondere specificamente a un "agente estraneo" presente nell'ospite. In risposta all'antigene, le immunoglobuline vengono successivamente secrete in larga parte nel siero, a seguito del processo di maturazione delle cellule B in plasmacellule, e pertanto rappresentano i protagonisti principali dell'immunità umorale. Gli anticorpi riconoscono e legano, in maniera reversibile e non covalente, configurazioni specifiche (epitopi o determinanti antigenici) degli antigeni (es. proteine, polisaccaridi, acidi nucleici) che nel caso dei patogeni si trovano sulla rispettiva superficie; tale legame avviene per complementarità di forma e/o carica elettrica superficiale; inoltre una stessa molecola anticorpale può cross-reagire con diversi antigeni correlati tra loro se possiedono epitopi sufficientemente simili a quelli dell'antigene originario.



Principali funzioni degli anticorpi sono:

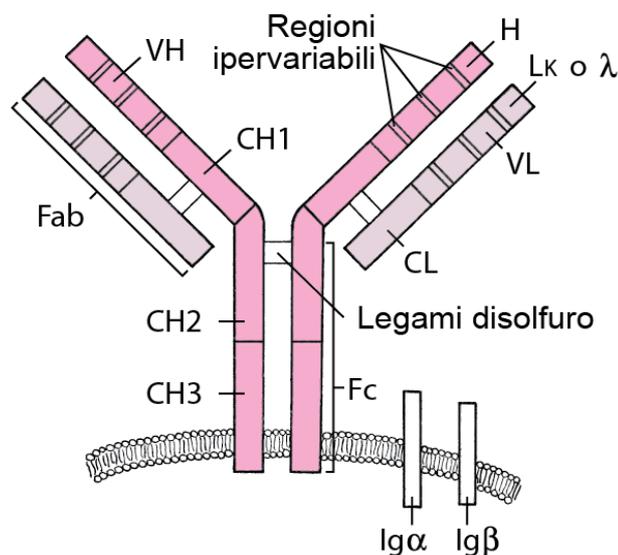
- Neutralizzazione del Ag;
- Immobilizzazione del Ag;
- Formazione di immunocomplessi;
- Attivazione del complemento;
- Opsonizzazione;

- Citotossicità cellulo-mediata anticorpo dipendente (ADCC).



L'unità strutturale base delle immunoglobuline è composta da quattro catene polipeptidiche, due catene pesanti (H) e due leggere (L) rispettivamente identiche, unite da ponti disolfuro in una configurazione a Y. Le catene pesanti e leggere sono divise ciascuna in una regione variabile (V) e una costante (C). Le regioni V sono localizzate nella porzione amino-terminale delle braccia della Y e presentano appunto sequenze aminoacidiche differenti tra i diversi

Ab. Nelle regioni V inoltre vi sono sequenze ipervariabili che determinano la specificità dell'immunoglobulina. Queste regioni possono anche fungere da antigeni determinanti idiotipici ai quali si legano alcuni anticorpi naturali (gli anti-idiotipi) mediando in tal modo la regolazione delle risposte delle cellule B. La regione C della catena pesante contiene una sequenza aminoacidica relativamente costante (isotipo) e quindi caratteristica per ciascuna classe di Ig. La cellula B può cambiare l'isotipo che produce e quindi modifica la classe di Ig che genera preservando però le regioni che ne determinano la specificità antigenica. L'estremità amino-terminale (variabile) dell'anticorpo si lega all'antigene per formare un complesso anticorpo-antigene. La porzione del Ig che lega l'antigene (Fab) è formata da una catena leggera e da una parte della catena pesante e contiene la regione V della molecola Ig (siti di legame per l'antigene). Il frammento cristallizzabile (Fc) contiene la maggior parte della regione C delle catene pesanti; Fc è responsabile dell'attivazione del complemento e si lega ai recettori specifici per Fc localizzati sulla superficie cellulare.



Il recettore delle cellule B (BCR) è composto da una molecola Ig ancorata alla superficie della cellula. CH = heavy chain constant region; CL = light chain constant region; Fab = antigen-binding fragment; Fc = crystallizable fragment; Ig = immunoglobulin; L-kappa (κ) o lambda (λ) = 2 types of light chains; VH = heavy chain variable region; VL = light chain variable region

Le cinque classi degli anticorpi sono definite in base al tipo di catene pesanti: μ per le IgM, γ per le IgG, α per le IgA, ϵ per le IgE e δ per le IgD. Esistono anche due tipi di catene leggere, κ e λ , che ciascuna delle cinque classi di Ig può possedere.

IgM è il primo anticorpo che viene sintetizzato dopo l'esposizione a un nuovo antigene ed è composto da 5 molecole a forma di Y (10 catene pesanti e 10 catene leggere) legate da una singola catena. Le IgM circolano soprattutto nello spazio intravascolare, legano e agglutinano l'antigene (le isoemoagglutinine sono prevalentemente IgM) e possono attivare il complemento facilitando quindi la fagocitosi. Le IgM monomeriche agiscono come i recettori di superficie delle cellule B per l'antigene.

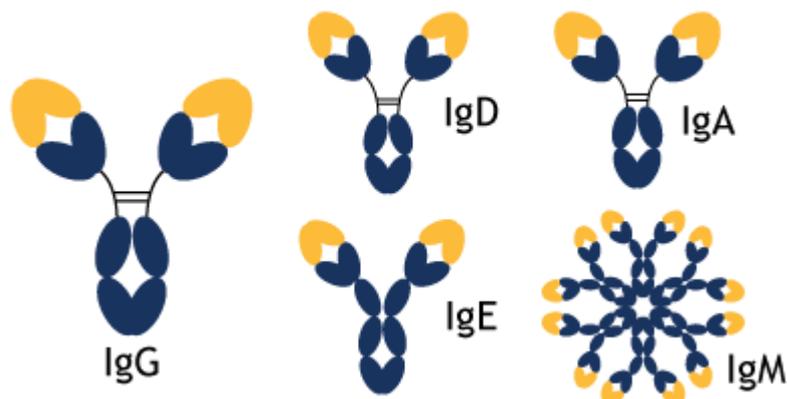
IgD sono co-espresse insieme alle IgM sulla superficie delle cellule B naive ma non è ancora chiaro se queste due classi funzionano in modo diverso. Inoltre i livelli sierici delle IgD sono molto bassi e nessuna funzione unica delle IgD circolanti è ancora conosciuta. Pertanto esse potrebbero rappresentare un esempio di degenerazione molecolare.

IgG è l'isotipo prevalente presente nel siero e negli spazi intra- ed extravascolari. IgG è la principale Ig circolante prodotta dopo la riesposizione a un antigene (risposta immunitaria secondaria) ed è l'isotipo predominante nei preparati di gamma-globuline in commercio. Quest'anticorpo riveste gli antigeni per attivare il complemento e per facilitare la fagocitosi da parte di neutrofili e macrofagi; protegge da batteri, virus e tossine ed è l'unico isotipo che attraversa la placenta. Pertanto questa classe di anticorpi è fondamentale per proteggere i neonati, se però gli anticorpi IgG patogeni (es. autoanticorpi attivanti il recettore ormone stimolante la tiroide anti-Rh0[D]) sono presenti nella madre, possono causare gravi patologie al feto. Sono presenti quattro sottoclassi di IgG numerate in ordine decrescente in base alla concentrazione sierica: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Sono. Sul piano funzionale, le sottoclassi delle IgG differiscono principalmente nella capacità di attivare il complemento: IgG1 e IgG3 sono le più efficienti, IgG2 è meno efficiente e IgG4 è completamente inefficiente. IgG1 e IgG3 inoltre sono dei mediatori della citotossicità cellulare Ac-dipendente più efficienti di IgG4 e IgG2.

IgA sono monomeri, dimeri o trimeri presenti nelle superfici delle mucose, nel siero e nelle secrezioni (saliva, lacrime, secrezioni dei tratti respiratorio, genitourinario e gastrointestinale

e nel colostro), dove forniscono una difesa antibatterica e antivirale precoce. La catena J lega le IgA con una configurazione dimerica per formare IgA secretorie sintetizzate dalle plasmacellule delle regioni subepiteliali dei tratti gastrointestinale e respiratorio. Il deficit selettivo di IgA è abbastanza frequente ma spesso ha impatto clinico basso poiché presentano cross-funzionalità con altre classi di anticorpi.

IgE sono presenti in concentrazioni basse nel siero e nelle secrezioni mucosali dei tratti respiratorio e gastrointestinale. Le *IgE* si legano con alta affinità ai recettori presenti ad alti livelli su mastociti e basofili e in misura minore su altre cellule emopoietiche, comprese le cellule dendritiche. Se l'antigene collega due molecole di *IgE* legate alla superficie di un mastocita o di un basofilo, la cellula degranula rilasciando mediatori chimici (bradichinine/istamine) che inducono una risposta infiammatoria. I livelli delle *IgE* sono elevati nelle malattie atopiche (es. asma allergica o estrinseca, febbre da fieno, dermatite atopica) e nelle parassitosi.



IgG, IgA e IgD possiedono tre domini costanti e la regione cerniera, mentre IgM e IgE sono prive della regione cerniera e possiedono 4 domini costanti

Le **citochine** (“parole molecolari”) sono polipeptidi secreti dalle cellule del sistema immunitario e da altre cellule quando interagiscono con un antigene specifico, con molecole caratteristiche di alcuni patogeni (es. endotossine) o con altre citochine. Le citochine mediano e regolano la risposta infiammatoria senza essere antigene-specifiche unendo in tal modo l'immunità innata a quella acquisita: diverse popolazioni cellulari possono produrre la stessa citochina che può avere più cellule bersaglio con effetto pleiotropico, sinergico, ridondante o antagonista. Le citochine possono avere un'azione autocrina (sulla stessa cellula che l'ha prodotta), paracrina (su cellule vicine) ed endocrina (su cellule lontane), tramite recettori di membrana con diversa affinità. e Innescano segnali a cascata che amplificano la risposta con

meccanismi di feedback che inducono produzione e rilascio di ulteriori citochine. Le chemochine inoltre inducono la chemiotassi e la migrazione dei leucociti.

Le principali superfamiglie di citocinine comprendono:

- Chemochine;
- Fattori stimolanti le colonie ematopoietiche;
- Interleuchine (IL);
- Interferoni (alfa, beta, gamma);
- Fattori di crescita trasformante (TGFs - Transforming growth factors);
- Fattori di necrosi tumorale (TNF-alfa, linfotossina-alfa, linfotossina-beta).

Per "tempesta di citochine" si intende in genere il rilascio improvviso di citochine per sovraregolare un processo infiammatorio, tuttavia il rilascio simultaneo di citochine pro e antinfiammatorie è sempre presente nella risposta immunitaria.

Citochine proinfiammatorie, prodotte prevalentemente dai macrofagi attivati, le più conosciute sono il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), le interleuchine IL-1 e IL-6 e gli interferoni (IFN). Alcune sono coinvolte nella patogenesi del dolore (IL-1 β , IL-6, TNF- α), altre sono pirogeni endogeni che mediano il meccanismo della febbre agendo sul centro della termoregolazione ipotalamico (IL-1, IFN, TNF). IL-1 β è espresso nei neuroni nocicettivi dei gangli delle radici dorsali e può indurre una maggior produzione del neurotrasmettitore sostanza P e di prostaglandina E 2 (PGE 2) in cellule neuronali e gliali. IL-6 è coinvolta nell'allodinia, nell'iperalgia termica e nel dolore patologico. Gli interferoni sono noti per la loro capacità di "interferire" (da cui il nome) con la replicazione virale nelle cellule infette.

Citochine antinfiammatorie, le più conosciute sono IL-10, IL-4, IL-13 e TGF- β . IL-10 ha un'azione soppressiva sulla proliferazione delle cellule Th1 e Th2 e sulla produzione di citochine. È essenziale per l'induzione della tolleranza periferica ad allergeni e autoantigeni (anergia). IL-10 è una citochina soppressore della proliferazione delle cellule Th1 e Th2. La superfamiglia TGF- β è composta da più di 35 membri: TGF- β 1 è un'importante citochina pleiotropica immunomodulante nel mantenimento della tolleranza e nell'apoptosi dei cloni autoreattivi. IL-4 è una citochina pleiotropica in grado di modulare la risposta immune su vari tipi cellulari (linfociti T e B, macrofagi, cellule endoteliali ecc.).

| Citochina | Secreta da | Cellula e tessuto bersaglio/attività |
|-----------|--------------------------|---|
| IL-2 | linfociti T | proliferazione T, B e NK, attiva NK, promuove AICD |
| IL-4 | linfociti Th2, mastociti | differenziamento Th2, induce switch a IgE |

| | | |
|---------------|---|--|
| | | proteine fase acuta (fegato), cachessia |
| | | induzione morte cellulare attivazione neutrofili |
| IL-5 | linfociti Th2 | crescita e differenziamento eosinofili |
| TGF- β | linfociti T, macrofagi, altri tipi cellulari | inibisce proliferazione e funzioni effettrici T proliferazione B; induce switch a IgA, inibisce i macrofagi |
| IFN- γ | linfociti TH1, CD8+, NK | attiva i macrofagi, aumenta espressione di MHC-I e MHC-II; potenzia la presentazione dell'antigene |

Il **sistema del complemento** è un componente della risposta immunitaria innata che, come le citochine, costituisce un ponte con quella acquisita, la sua denominazione infatti deriva dalla sinergia con la risposta anticorpale IgG e IgM; costituisce una cascata enzimatica che partecipa al processo di difesa contro le infezioni. Il sistema consiste in una serie di proteine sintetizzate prevalentemente nel fegato, circolanti nel plasma (in questo caso il Complemento rappresenta il fattore umorale dell'immunità innata) come precursori inattivi (zimogeni) mentre altri sono presenti sulle superfici cellulari.

Il sistema del complemento collega l'immunità innata e quella acquisita tramite i seguenti meccanismi:

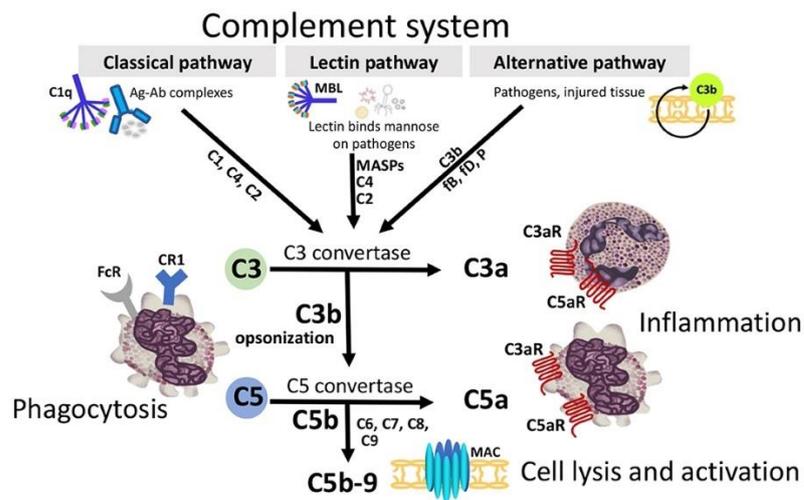
- Aumentando le risposte anticorpali e la memoria immunologica;
- Lisando le cellule estranee;
- Bonificando il microambiente da immunocomplessi e da cellule apoptotiche.

Il Complemento in pratica media le risposte ai trigger infiammatori attraverso una sequenza di passaggi enzimatici che portano alla clearance della cellula infettata: riconoscimento del patogeno, opsonizzazione e lisi. Il Complemento possiede anche funzioni antinfiammatorie e legandosi alle cellule apoptotiche e agli immunocomplessi ne facilita la rimozione dal circolo e dai tessuti. Esso partecipa inoltre alla marcatura di patogeni e alla loro presentazione ai linfociti, migliorando la produzione di anticorpi e la memoria a lungo termine. Ulteriori attività biologiche sono la stimolazione della chemiotassi, l'attivazione della degranolazione dei mastociti indipendente dalla IgE ecc.

Il Complemento può essere attivato mediante tre vie:

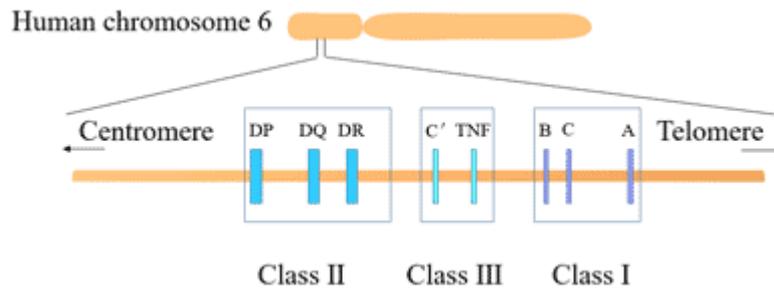
1. Classica, avviata da complessi antigene/IgM o IgG che si legano a C1q (prima proteina della cascata del Complemento) e portano all'attivazione di una serie di altre proteine fino alla formazione di un Complesso di Attacco alla Membrana (MAC), il quale attraverso la creazione di pori induce la lisi delle cellule batteriche. La via classica può

- anche essere attivata indipendentemente dagli anticorpi mediante altri segnali come la proteina C-reattiva, le proteine virali, le cellule apoptotiche e la proteina amiloide.
2. Alternativa, può essere avviata direttamente da lieviti e batteri indipendentemente dall'interazione degli anticorpi.
 3. Della lectina, si innesca in modo anticorpo-indipendente, sfruttando l'interazione dei polisaccaridi microbici con le lectine circolanti quali la lectina legante il mannosio (MBL).



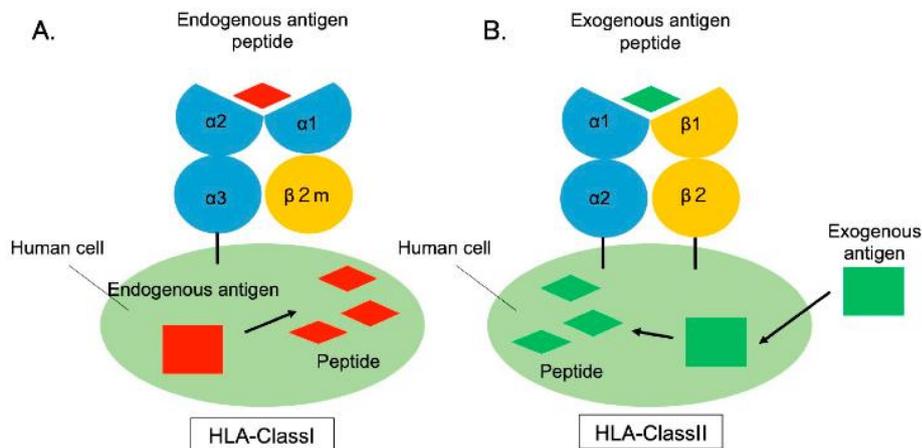
Deficit o difetti di componenti specifiche del complemento sono stati collegati a disturbi specifici quali: infezioni batteriche ricorrenti, infezioni da Neisserialupus eritematoso sistemico, immunodeficienza variabile comune, deficit di adesività leucocitaria di tipo 1, sindrome emolitico-uremica atipica.

Il **sistema antigenico dei leucociti umani HLA** (Human Leukocyte Antigen), ossia il complesso maggiore d'istocompatibilità dell'uomo *MHC*, rappresenta una parte importante del sistema immunitario ed è un insieme di geni localizzati sul cromosoma 6. Esso codifica per le proteine della superficie cellulare specializzate nel presentare i peptidi antigenici al recettore delle cellule T (TCR). Si distinguono geni (e relative proteine codificate) MHC di classe I, di classe II e di classe III.



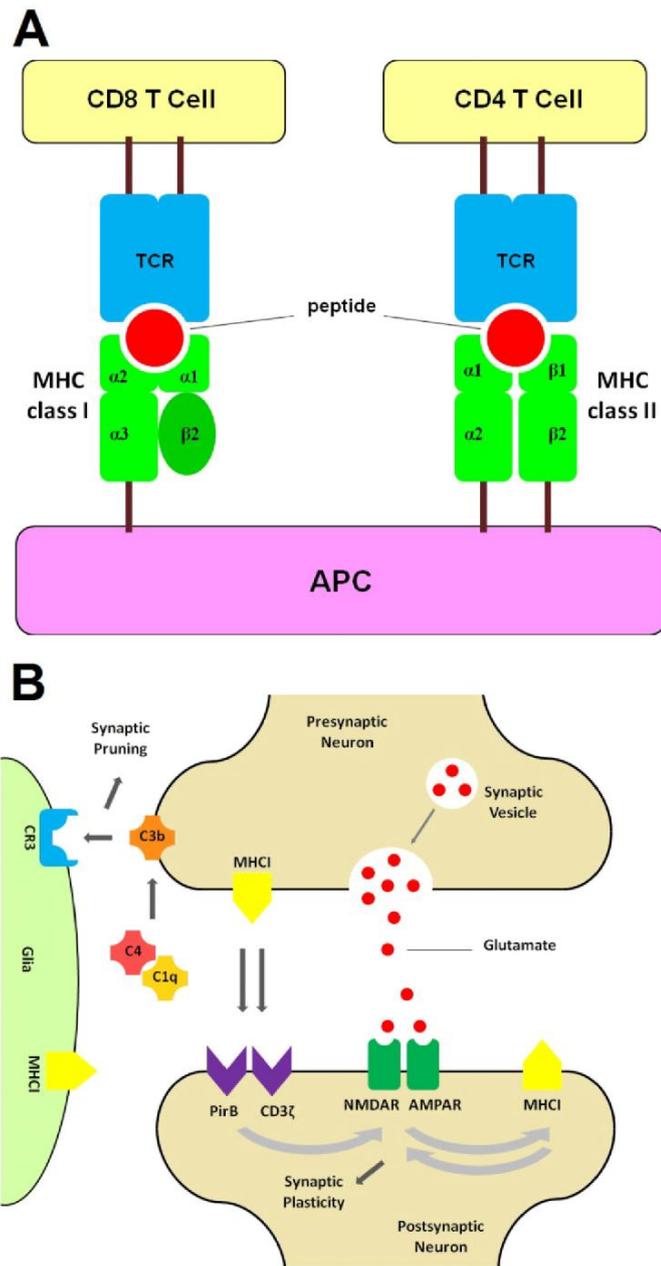
Le molecole HLA di classe I sono espresse da quasi tutte le cellule nucleate come glicoproteine transmembrana formate da una catena pesante α , codificata dai geni dei loci HLA-A, HLA-B o HLA-C MHC, dalla $\beta 2$ -microglobulina e dal peptide antigenico; le molecole HLA di classe II sono espressi solo su linfociti B, linfociti T attivati, monociti, macrofagi, cellule di Langerhans, cellule dendritiche, cellule endoteliali e cellule epiteliali, sono eterodimeri composti da catene polipeptidiche α e β associate non covalentemente e codificate da geni della regione HLA-D; i geni HLA di classe III codificano per alcune proteine del complemento (C2, C4), citochine come il TNF α e la linfotossina e alcune proteine dello shock stress (heat shock proteins).

The structure of Human Leukocyte antigen (HLA)



Come detto, HLA svolge un ruolo fondamentale nella presentazione di antigeni intra ed extracellulari e nella regolazione delle risposte immunitarie. Esso influenza costitutivamente il repertorio delle molecole antigeniche in grado di attivare una risposta immunitaria da parte dei linfociti T. La funzione principale è l'induzione e la regolazione della risposta immunitaria e la selezione del repertorio dei linfociti T. HLA è in grado di condizionare la risposta del sistema immunitario nei confronti di un insulto esogeno o endogeno attraverso i meccanismi dell'immunità umorale e cellulo-mediata. I geni di classe I codificano per proteine riconosciute

da linfociti T CD8⁺ che legano antigeni intracellulari citosolici; i geni di classe II codificano per proteine riconosciute dai linfociti T CD4⁺ che legano antigeni extracellulari.



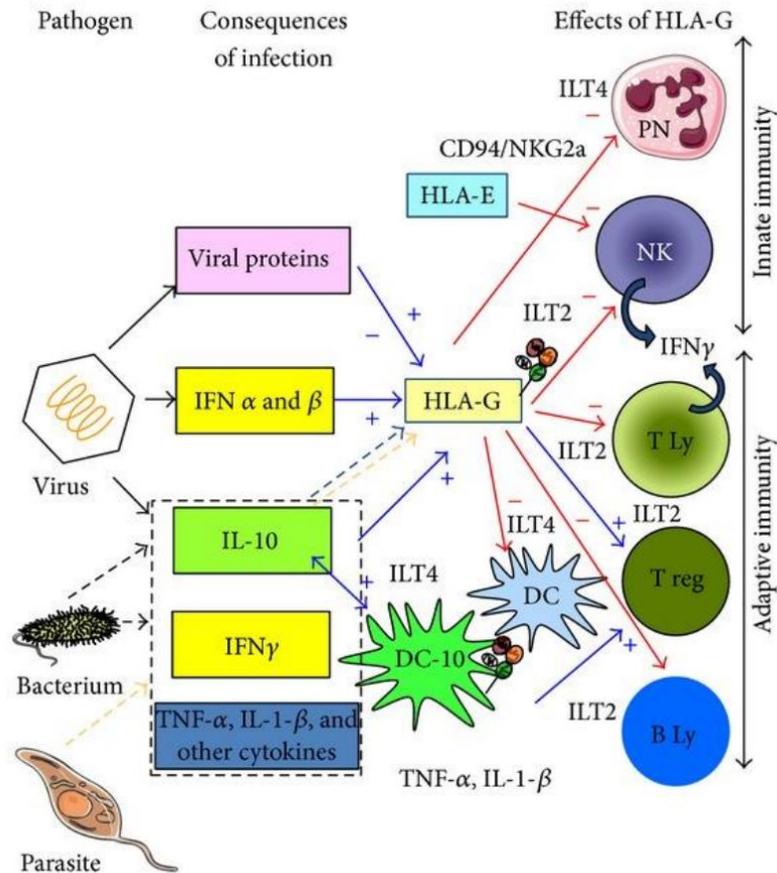
Il sistema MHC rappresenta una sorta di carta di identità del sistema immunitario, è un sistema altamente polimorfo e, all'interno della popolazione, per ogni gene sono presenti numerose forme alleliche. Per via di fenomeni di associazione, i geni MHC sono ereditati in genere come gruppi allelici definiti aplotipi. I geni MHC sono espressi in maniera codominante per cui ciascun individuo eredita un aplotipo materno e uno paterno. Le molecole MHC di classe I e II sono anche gli antigeni coinvolti nel rigetto dei trapianti (gli organi trapiantati tra individui

MHC identici sono accettati, altrimenti vengono rifiutati in quanto incompatibili) e nella compatibilità tra donatore e ricevente; i loci HLA-DR, HLA-B e HLA-A sono i determinanti principali per la compatibilità tra donatore e ricevente. L'espressione dei geni HLA di classe I e di classe II è dipendente da fattori di trascrizione sia in senso positivo sia negativo. Nella sindrome del linfocita nudo si ha un difetto nella trascrizione dei geni MHC di classe II cui consegue una forma di grave immunodeficienza. Citochine come IFN- γ , TNF- α e IL-4 possono aumentare la produzione di fattori di trascrizione per MHC mentre altri elementi possono causare l'effetto inverso. HLA condiziona costitutivamente il sistema immunitario e può conferire maggiore o minore suscettibilità allo sviluppo di alcune malattie. In generale una diminuzione del polimorfismo HLA predispone a maggior rischio di malattie infettive.

| Patologia | HLA-I | HLA-II |
|-------------------------|------------------|----------------|
| Spondilite anchilosante | B27 | – |
| Artrite reumatoide | - | DR4 |
| Tiroidite di Hashimoto | - | DR4, DR3 |
| Malattia di Graves | C*07, B*08 | DR3, DRB1*08 |
| Miastenia Gravis | - | DR3 |
| Morbo di Addison | - | DR3 |
| Celiachia | - | DQ2, DQ8 |
| Sclerosi Multipla | C*05, C*15 | DR2 |
| DM tipo 1 | B*39, B*18, A*24 | DR3, DR4 |
| Lupus Eritematoso Sist. | - | DR3, DR8, DR15 |
| Narcolessia | - | DR2 |
| Malattia di Behçet | B*51 | - |

HLA-G è una molecola del MHC non classica, descritta per la prima volta all'interfaccia materno-fetale, la cui espressione a livello placentare protegge il feto dal sistema immunitario materno. Studi recenti hanno correlato un particolare genotipo INS di 14 bp (coppia di basi) al fenomeno della poliabortività e alla suscettibilità ad alcuni tipi di cancro. In condizioni normali la sua espressione è ristretta ad alcuni tessuti ma aumenta fortemente in condizioni patologiche quali tumori, malattie infettive, autoimmuni e rigetto del trapianto. In generale l'espressione di *HLA-G* correla con un effetto di tipo inibitorio su tutti i tipi cellulari coinvolti nell'immunità innata e adattativa favorendo la fuga dal controllo immunitario. Questo meccanismo di tipo

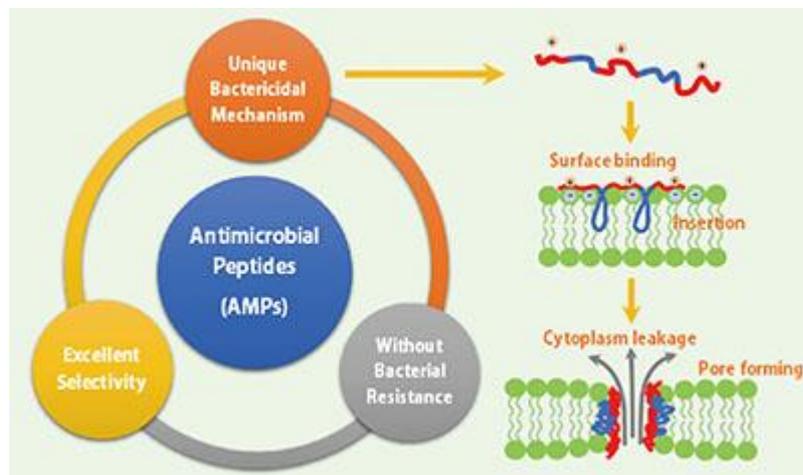
inibitorio può essere sfruttato da agenti infettivi (es. batteri, parassiti) così come da cellule tumorali.



(Amiot L, 2014)

I Peptidi Antimicrobici (AMP – Anti Microbial Peptides) rappresentano una serie di molecole proteiche a basso peso molecolare prodotte da tutti gli organismi viventi come difesa naturale contro le infezioni ma non solo. Essi infatti presentano un'ampia gamma di attività antimicrobiche e immunomodulatrici contro batteri Gram positivi e Gram negativi, funghi e i cosiddetti virus. Svolgono anche un ruolo importante nell'infiammazione, nell'attivazione del sistema immunitario e nella guarigione delle ferite. Livelli aumentati di AMP vengono rilevati nelle lesioni attive di malattie infiammatorie della pelle come psoriasi e dermatite atopica. Gli AMP sono in maggioranza cationici e possono adottare una conformazione anfipatica (con un gruppo idrofilo e uno idrofobo) e pertanto sono in grado di interagire con le cariche negative della superficie delle cellule batteriche e integrarsi in tal modo nei doppi strati fosfolipidici. Pertanto, a differenza dei comuni antibiotici, gli AMP non inibiscono la sintesi del peptidoglicano (detto anche mureina, forma la parte cellulare della maggior parte dei batteri,

con maggior frequenza nei Gram +) ma interagiscono con l'involucro cellulare del microbo creando dei pori nella membrana stessa. Grazie alla peculiare azione sulla membrana plasmatica presentano una bassa propensione allo sviluppo di resistenza, mostrano una ridotta interazione farmacologica e una bassa tossicità. Negli ultimi anni, anche a causa della crescente antibiotico-resistenza da parte di molti patogeni, gli AMP sono oggetto di ricerche come possibile target terapeutico sia singolarmente sia in associazione con i comuni antibiotici. Esempi di AMP sono: lisozima, proteine ricche in glicina, lattoferrine, proteine di trasferimento dei lipidi (LTP), catelicidine ecc. Gli AMP sono presenti anche in tutto il regno vegetale (foglie, radici, semi, fiori e frutti); in particolare, le defensine si trovano soprattutto nelle famiglie di Brassicaceae, Fabaceae e Solanaceae.



Infiammazione

Omeostasi e allostasi

L'*allostasi* è il processo attraverso il quale gli organismi si adattano in maniera attiva a eventi prevedibili e imprevedibili, attraverso l'attività congiunta del sistema nervoso, del sistema simpatico-adreno-midollare (SAM) e del sistema immunitario, mediante mediatori chimici come i glucocorticoidi, le citochine e l'adrenalina. Il carico allostatico rappresenta il costo energetico del mantenimento dell'omeostasi ovvero della stabilità attraverso il cambiamento. Il sovraccarico allostatico che si verifica quando la richiesta supera la riserva di energia può determinare una reazione di sopravvivenza che, riducendo il carico allostatico, permette il ripristino di un bilancio energetico positivo. Tuttavia in condizioni patologiche, di conflitto

sociale, disturbi del sonno o altre condizioni sfavorevoli, il sovraccarico allostatico può generare stati patologici complessi.

L'infiammazione è una risposta protettiva agli insulti che alterano l'*omeostasi* (infezioni, stress, lesioni tissutali ecc.). Malattie croniche come obesità, ipertensione, diabete di tipo 2, malattie autoimmuni, allergopatie e i disturbi psichiatrici, si verificano quando viene meno il normale controllo fisiologico e quindi possono essere viste come un fallimento dell'omeostasi. Queste malattie umane «moderne» sembrano avere in comune due caratteristiche: la perdita dell'omeostasi e l'infiammazione cronica. Inoltre i cambiamenti ambientali e comportamentali fanno sì che i geni selezionati nel corso dell'evoluzione per proteggere gli organismi da infezioni, da mancanza di cibo, da assalto alla preda o da parte di predatori, in mancanza di sfide di questa natura possono contribuire alla perdita dell'omeostasi.

TNetwork NeuroImmunologico

Così come il sistema nervoso, il sistema immunitario penetra in tutti i tessuti corporei, viene regolato da segnali stimolatori e inibitori mediati per mezzo di trasmettitori i quali possono raggiungere regioni molto distanti tra loro. Il sistema immunitario è un organo sensoriale che recepisce ed elabora continuamente informazioni sullo stato antigenico dell'organismo ed è in grado di organizzare una risposta adeguata allo stimolo sulla base della precedente esperienza immagazzinata nelle cellule della memoria. Le somiglianze evolutive tra i due sistemi si riflettono quindi anche nei meccanismi di plasticità e memoria; il sistema immunitario rappresenta di fatto il VII senso (considerando come VI l'interocezione). I sistemi immunitario e nervoso sono strettamente integrati e in grado di influenzarsi l'uno con l'altro per rispondere alle perturbazioni infettive o infiammatorie dell'omeostasi. Entrambi possono essere attivati da varie sostanze oltre che da prodotti di derivazione batterica e citochine rilasciate dalle cellule ospiti, esprimono sia recettori adrenergici e colinergici sia recettori citochinici. Un esempio di questa comunicazione si ha nel fenomeno della febbre attraverso la regolazione del centro ipotalamico in risposta alle infezioni. Inoltre alcune citochine (es. IFN- γ e IL-17) possono interagire con i circuiti alla base del comportamento sociale. TNF e IL-1 influenzano la plasticità neuronale mediante fenomeni di potenziamento/depotenziamento a lungo termine. La microglia, composta dalle le principali cellule immunitarie nel sistema nervoso centrale SNC (queste cellule si occupano della prima e principale difesa immunitaria attiva nel sistema nervoso), è stata recentemente riconosciuta come importante fattore di regolazione nello sviluppo del cervello oltre che dei comportamenti sociali.

Riconosciamo due principali percorsi di comunicazione SI-SNC: neurale (nervi sensoriali) e umorale (barriera ematoencefalica). Il percorso neurale si basa sull'attivazione delle fibre sensoriali afferenti del nervo vago, mediata direttamente da stimoli immunogenici o dalle citochine rilasciate da cellule dendritiche, macrofagi e altre cellule immunitarie, o indirettamente tramite i chemocettori dei paragangli vagali. Il percorso umorale viene veicolato attraverso la barriera ematoencefalica mediante sistemi di trasporto saturabili o recettori citochinici, oppure può raggiungere le strutture cerebrali che rivestono il III e il IV ventricolo prive di barriera ematoencefalica (organi circumventricolari). La via neurale afferente vagale sembra essere implicata nelle risposte infiammatorie periferiche da lievi a moderate, i meccanismi umorali nelle risposte infiammatorie sistemiche.

Il *riflesso infiammatorio* è un meccanismo in grado di modulare la risposta immunitaria per il mantenimento dell'omeostasi. Le citochine rilasciate dalle cellule dell'immunità o i prodotti derivati da patogeni (PAMPs), attraverso le fibre afferenti del nervo vago inviano il segnale infiammatorio al SNC. Il SNC può modulare le risposte infiammatorie periferiche mediante l'attivazione delle fibre efferenti del nervo vago per mezzo del cosiddetto riflesso antinfiammatorio colinergico. L'azione antinfiammatoria del nervo vago viene mediata da tre percorsi differenti: 1.

1. Asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), il nervo vago stimola, a livello ipotalamico, la secrezione del fattore di rilascio della corticotropina (CRF) la quale induce la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) dalla ghiandola ipofisaria che infine, agendo sulle ghiandole surrenali, porta al rilascio di cortisolo con effetti antinfiammatori.
2. Via antinfiammatoria splenica, tramite la stimolazione del nervo splenico, le cellule T CD4+ della memoria, che esprimono recettori adrenergici, forniscono una fonte endogena di acetilcolina nella milza che inibisce il rilascio di TNF- α da parte dei macrofagi.
3. Via metabolica colinergica anti-infiammatoria (CAIP), con un'alta velocità di conduzione l'interazione del nervo vago con i neuroni enterici porta al rilascio di acetilcolina che inibisce il rilascio di TNF- α .

Sistema immunitario intestinale

“Tutte le malattie cominciano dall'intestino” Ippocrate

L'importanza dell'intestino nel buon funzionamento del sistema immunitario è nota già dai tempi di Ippocrate. L'intestino rappresenta l'organo più vasto del sistema immunitario con il 60-75% delle cellule immunitarie di tutto l'organismo adulto (80% circa nel bambino). Il GALT

(Gut Associated Lymphoid Tissue) è il tessuto linfoide associato all'intestino e comprende le placche di Peyer, i linfociti intraepiteliali, le cellule linfoide della sottomucosa intestinale, l'appendicite vermiforme e i linfonodi mesenterici, risultando particolarmente specializzato e organizzato nel garantire la protezione da agenti nocivi esterni. In particolare all'interno delle placche di Peyer le cellule APC rivestono il compito di riconoscere antigeni estranei e attivare i linfociti T.

Il *microbiota* intestinale può essere considerato come un superorganismo (il microbiota umana consta di elementi in numero superiore alle cellule) che si è evoluto con il suo ospite per fornire numerose funzioni essenziali e reciprocamente vantaggiose. Nell'intestino umano esso è composto principalmente da due phyla (Firmicutes e Bacteroidetes) e da varie combinazioni di phyla minori (Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria e Cyanobacteria). Il microbiota è implicato nella digestione e nell'assorbimento del cibo, metabolizza i preziosi acidi grassi a catena corta (SCFA), produce vitamine e sostanze nutritive, mantiene l'integrità intestinale, regola l'immunità dell'ospite e protegge direttamente e indirettamente dai patogeni. L'interazione tra batteri enterici e organismo ospite è caratterizzata da un costante equilibrio dinamico tra il microbiota altamente competitivo e il sistema immunitario innato e adattativo della mucosa intestinale. I microrganismi commensali sono necessari per la maturazione del sistema immunitario che in tal modo impara a distinguere i batteri patogeni dai batteri simbiotici. Su modelli animali è stato dimostrato che l'assenza di microbiota intestinale altera lo sviluppo e la maturazione del sistema immunitario. A livello intestinale. Il microbiota induce il rilascio di citochine, quali IL-10 e TGF β , la proliferazione di linfociti Treg e Th17 e la formazione di plasmacellule secernenti immunoglobuline IgA. L'interazione con il microbiota è fondamentale per il mantenimento della barriera epiteliale intestinale e per la maturazione del compartimento delle cellule immunitarie anche attraverso il continuo "addestramento" contro eventuali attacchi di patogeni. Alcuni microrganismi pro-infiammatori, pur mantenendo un potenziale patogeno (patobionti), possiedono la capacità di promuovere la maturazione del sistema immunitario; in particolare i batteri filamentosi segmentati (SFB), grazie alla capacità di aderire all'epitelio intestinale, sembrano esercitare una potente stimolazione sul sistema immunitario della mucosa.

Risposta infiammatoria

L'*infiammazione* viene oggi considerata un insieme di complesse risposte al danno tissutale al fine di rimuovere uno stimolo dannoso e avviare il processo di guarigione. Tuttavia a volte queste risposte possono degenerare e portare allo sviluppo di malattia. Il processo

infiammatorio inizia in presenza di uno stimolo che, attraverso molecole specializzate e mediatori chimici, genera una cascata di eventi il cui obiettivo ultimo è il ripristino dell'omeostasi tissutale. I mediatori sono sostanze chimiche endogene in grado di attivare una risposta effettrice di tipo umorale o cellulare.

Cause infiammatorie esogene:

- 1) Agenti microbici ovvero pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP) e fattori di virulenza limitati ai patogeni (es. esotossine batteriche o virali);
- 2) Agenti non microbici ossia allergeni, composti tossici, irritanti e corpi estranei ecc.-

Cause infiammatorie endogene: materiale rilasciato da tessuti necrotici, danneggiati, malfunzionanti o comunque alterati da stress di varia natura.

In base al *fattore tempo* distinguiamo:

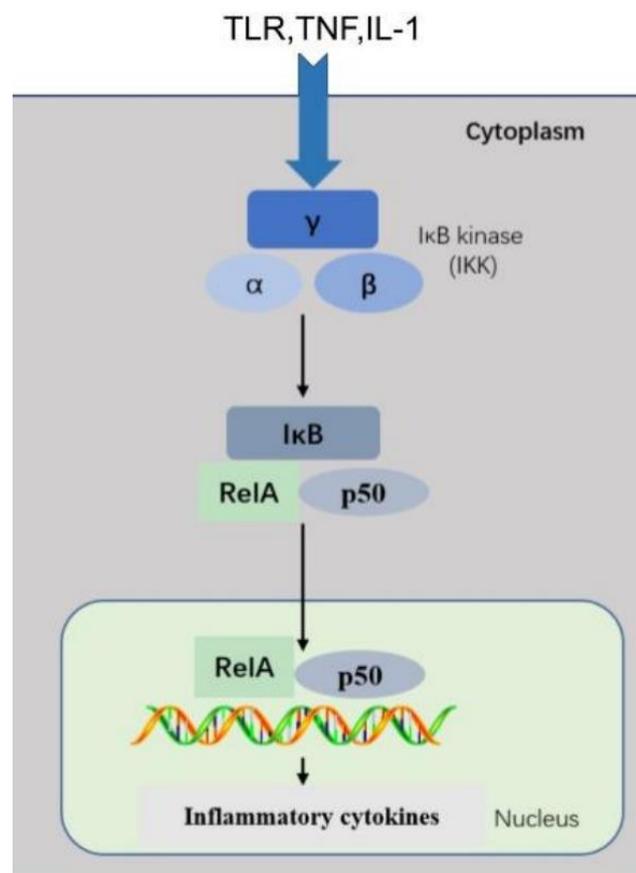
- Infiammazione acuta, rapida insorgenza (minuti o ore), di solito si risolve in pochi giorni e tendenzialmente guarisce senza esiti fibrotico-cicatriziali; segni e sintomi tipici sono la formazione di essudato e infiltrato cellulare composto principalmente da neutrofilo.
- Infiammazione subacuta, presente nel periodo di trasformazione da acuto a cronico che dura da 2 a 6 settimane.
- Infiammazione cronica, può durare mesi o anni, presenta segni e sintomi meno evidenti, senza formazione di essudato, infiltrato cellulare composto principalmente da linfociti e monociti/macrofagi; esiti fibroticocicatriziali.
- Infiammazione cronica sistemica di basso grado (SCI), generata da stress disfunzionale dei tessuti, contribuisce alla patogenesi delle malattie croniche non trasmissibili, all'invecchiamento e all'immunosenescenza.

Infiammazione acuta

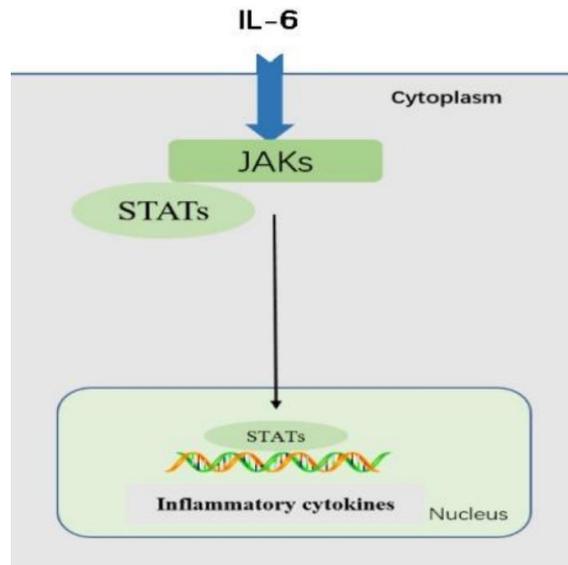
Fasi tipiche dell'infiammazione acuta sono: Iniziazione, amplificazione e terminazione. L'infiammazione inizia, a partire da un tessuto lesa, tramite l'azione di mediatori solubili come citochine (fra cui le chemochine) e proteine della fase acuta, le quali promuovono nell'area interessata la migrazione dei fagociti (neutrofilo e macrofagi) e altri mediatori che sostengono il processo. Dopo una prima fase di iniziazione si ha l'amplificazione del processo con rilascio di mediatori solubili a cui segue una risposta vascolare e una cellulare. Dopo l'eliminazione del fattore eziologico, l'infiammazione va incontro a terminazione mediante l'azione di mediatori inibitori e in risposta alla progressiva riduzione dei fattori proinfiammatori.

Di seguito una sintesi del processo di infiammazione acuta i cui componenti principali sono quello vascolare e quello cellulare.

1. Riconoscimento dello stimolo dannoso da parte di recettori cellulari (PRR) in grado di interagire con PAMPs e DAMPs.
2. Rilascio di mediatori infiammatori vasoattivi con aumento del flusso ematico (iperemia e calore) e della permeabilità capillare.
3. Marginazione, diapedesi (fisiologico “trasudamento” del sangue) e migrazione di neutrofili, monociti e linfociti e attivazione della fagocitosi.
4. Formazione di essudato nel compartimento extravascolare (edema).
5. Innesco delle vie di segnalazione intracellulare a cascata per il controllo dell’espressione genica che amplifica la risposta infiammatoria: la via NFκB, la via delle MAP chinasi (proteine chinasi attivate da mitogeni) e la via JAK-STAT.
6. Eliminazione dell’agente dannoso, risoluzione mediante l’azione di metaboliti antinfiammatori e ripristino dell’omeostasi tissutale.



Via NF-κB: questa via è innescata da TLR (Toll-Like Receptor) e citochine infiammatorie (TNF e IL-1) che portano all'attivazione dei complessi RelA/p50 regolanti l'espressione delle citochine infiammatorie. La segnalazione NF-κB richiede subunità IKK (IkappaB kinase), le quali che regolano l'attivazione del percorso attraverso la fosforilazione di IκB



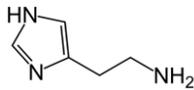
Via JAK-STAT: dopo il legame dell'IL-6, il segnale viene trasdotto da un recettore per attivare le MAP chinasi JAK che, a loro volta, attivano le STAT. Le STAT sono defosforilate nel nucleo portando alla trascrizione di geni che sostengono l'infiammazione

Mediatori principali

| Mediatore | Origine | Effetti |
|---|---|---|
| Istamina | Mastociti, Basofili, Piastrine chemochine, Cc della mucosa gastrica | Vasodilatazione arteriolare, Vasocostrizione venulare, Aumento permeabilità capillare, Inibizione leucocitaria |
| Serotonina | Piastrine, Cc neuroendocrine intestinali, S.N.C. | Vasodilatazione, Aumento permeabilità endotelio |
| Bradichinina | Chininogeni plasmatici | Vasodilatazione, Aumento permeabilità, Stimolo doloroso |
| Prostaglandine | Leucociti, Piastrine, Cc endoteliali | Broncocostrizione, Effetti pro- infiammatori oppure antinfiammatori |
| C3a, C5a | Complemento del plasma attivato | Attivazione di mastociti e leucociti |
| IL-1 | Macrofagi e altri leucociti | Pirogenesi (febbre), Attivazione linfocitaria, Leucocitosi |
| ROS | Fagolisosoma | Distruzione di batteri, funghi e protozoi |
| Ossido di azoto | Cc endoteliali e altre cellule | Distruzione di batteri, funghi e protozoi |
| Fattore di attivazione delle piastrine | Piastrine, Leucociti, Cc endoteliali | Contrazione muscolatura liscia, Chemiotassi leucocitaria Aggregazione piastrine, Dolore, Prurito |
| Sostanza P | Terminazioni nervose | Attivazione mastociti e leucocitaria, Stimolo doloroso, Aumento permeabilità vascolare |

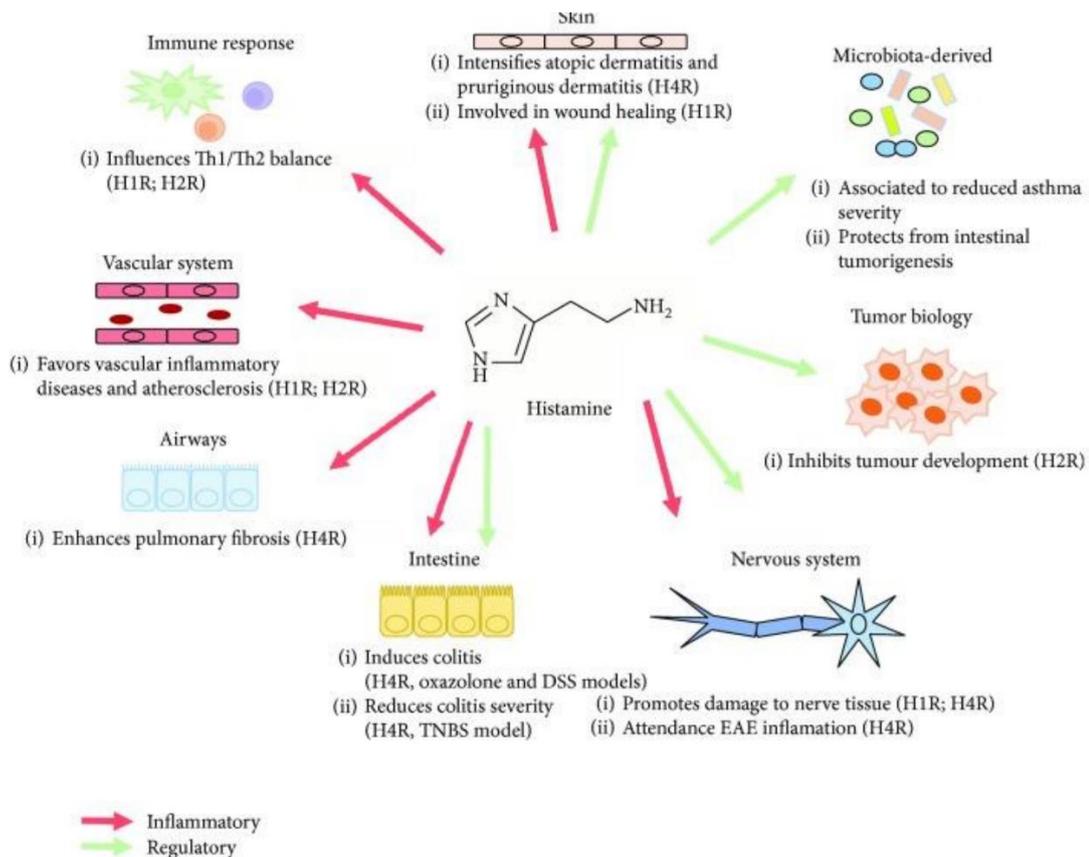
Amine vasoattive: istamina e serotonina

L'istamina è un'ammina biogena che deriva dalla decarbossilazione dell'amminoacido istidina ad opera della istidina decarbossilasi; può contribuire al processo infiammatorio e favorire la



polarizzazione della risposta immunitaria verso un profilo linfocitario Th1.

L'istamina svolge funzioni infiammatorie e regolatorie su diversi siti corporei a seconda del tipo di cellula e del recettore coinvolto. Gli effetti pleiotropici sono una conseguenza dell'esistenza di quattro distinti recettori che innescano diverse cascate di segnalazione. Nella neuroinfiammazione il ruolo è controverso: mentre i recettori dell'istamina H1R e H2R sembrano favorire la risposta infiammatoria a livello cerebrale, H3R spegne la neuroinfiammazione modulando la produzione di chemochine e mantenendo l'integrità della barriera ematoencefalica. Alcuni studi supportano l'associazione tra l'atopia (ipersensibilità agli allergeni ambientali) e una minor incidenza di tumori. L'istamina derivata dal microbiota intestinale potrebbe regolare il quadro infiammatorio dell'asma in senso favorevole all'ospite.



Branco, 2018.

L'intolleranza all'istamina è il risultato di uno sbilanciamento organico tra l'istamina accumulata e la capacità di sua degradazione. L'incremento di istamina nell'organismo può essere causato da una iperproduzione endogena (es. allergie, mastocitosi), da un aumento

dell'introduzione di istamina di origine esogena (alimenti, alcol, batteri) e dall'uso di farmaci o abuso di cibi che inibiscono la diamino-ossidasi (DAO), enzima primario che catabolizza l'istamina esogena. La decarbossilazione dell'istidina nelle carni di pesci sgombroidi (pesce azzurro, tonno) e la conseguente formazione di istamina, risulta alla base della cosiddetta sindrome sgombroide. La causa principale di questo squilibrio istamina accumulata/degradata risiede nella carenza genetica o acquisita della funzione enzimatica della DAO.

HISTAMINE RICH FOODS



PRESERVED MEATS



ALCOHOL



FERMENTED FOODS
(yogurt, kefir, kimchi,
sauerkraut, etc.)



DRIED FRUITS



AVOCADO



EGGPLANT



SPINACH



SHELLFISH



CHEESE
(especially aged)

HISTAMINE RELEASING FOODS



ALCOHOL



BANANAS



TOMATOES



WHEAT GERM



BEANS



CHOCOLATE



CITRUS FRUITS



STRAWBERRIES



PINEAPPLE



MUSHROOMS



NUTS
(esp. walnuts,
cashews,
& peanuts)



ADDITIVES
(esp. glutamate,
benzoate, artificial
colorings, sulfites
& nitrites)

FOODS THAT INHIBIT DAO



ALCOHOL



FERMENTED DRINKS



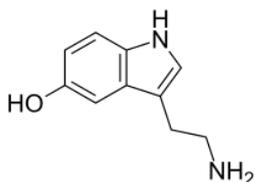
TEAS



ENERGY DRINKS

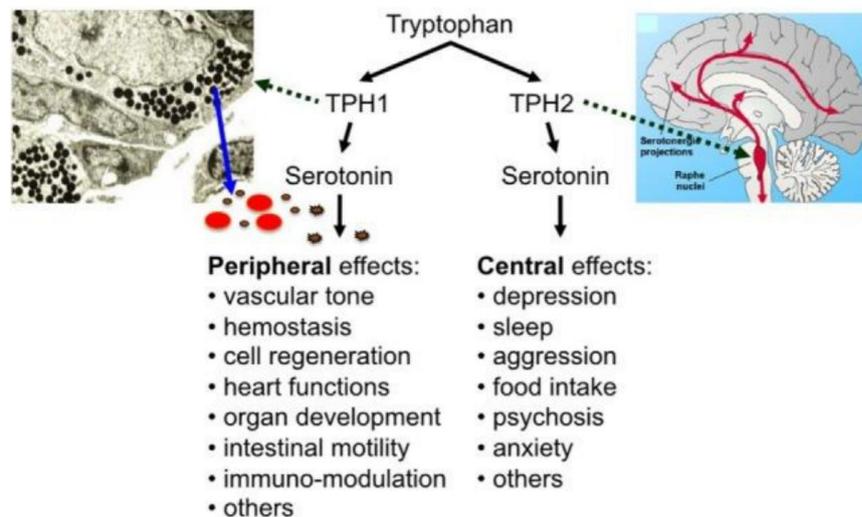


In ambito infiammatorio, l'istamina presenta diversi aspetti comuni con la serotonina.



La maggior parte della *serotonina* periferica viene sintetizzata a partire dal triptofano, tramite l'enzima triptofano 5-monoossigenasi (triptofano idrossilasi - *TPH*) nelle cellule epiteliali endocrine della mucosa gastro-

intestinale enterocromaffini (EC), secreta nel flusso sanguigno e quindi assorbita e immagazzinata dalle piastrine circolanti. Può essere prodotta anche a livello dei nuclei del rafe nel tronco cerebrale a partire dal triptofano assorbito nell'intestino. Il microbiota intestinale svolge un ruolo importante nella regolazione dei livelli di serotonina dell'ospite mediante acidi grassi a catena corta che sembrano promuovere la produzione di serotonina dalle cellule enterocromaffini negli epitelii. La serotonina modula un'ampia gamma di effetti: vasodilatazione e aumento della permeabilità endoteliale, regolazione dell'emostasi, della frequenza cardiaca, del tono vascolare, controllo della motilità intestinale e dei riflessi secretori, regolazione della rigenerazione cellulare e dello sviluppo degli organi. Come neurotrasmettitore regola il sonno, l'appetito, l'umore, il comportamento e altre importanti funzioni cerebrali. Inoltre alla serotonina sono state attribuite numerose funzioni immunoregatorie.

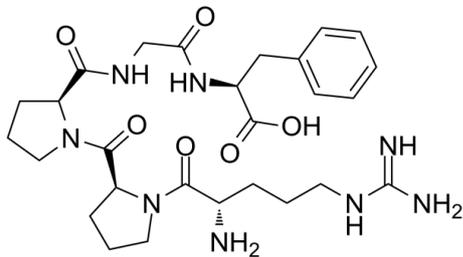


(Herr N, 2017)

Peptidi vasoattivi: Bradichinina

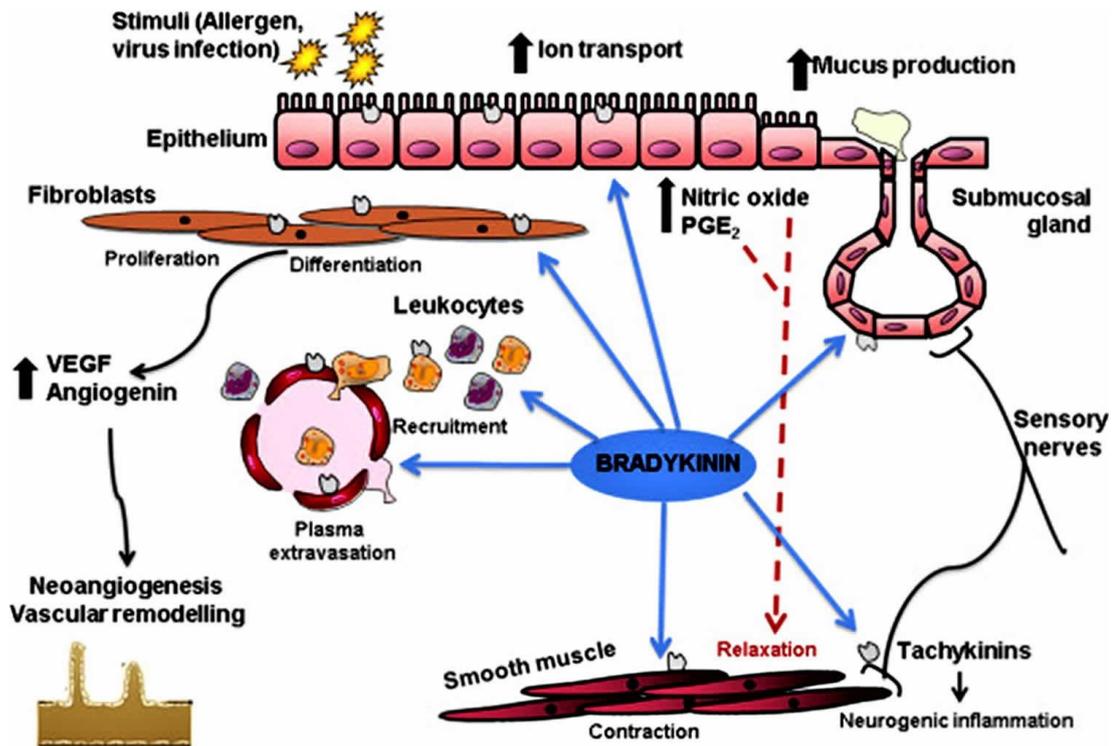
La Bradichinina è un peptide con funzione da neurotrasmettitore e ormone vasoattivo del sistema delle chinine (sistema di proteine del sangue che svolge un ruolo nell'infiammazione, nel controllo della pressione arteriosa, nella coagulazione del sangue e nel dolore), prodotto localmente nei tessuti e implicato nella coagulazione e nei processi infiammatori. Il precursore è il chininogeno che interagisce con il fattore XII della coagulazione (fattore di Hageman) e con la callicreina (enzima proteasi). Un'eccessiva concentrazione di bradichinina è responsabile dei tipici sintomi dell'infiammazione, quali gonfiore, arrossamento, calore e dolore. La bradichinina esercita la sua azione proinfiammatoria mediante il recettore B2 espresso

costituitivamente sull'endotelio e sulle cellule della muscolatura liscia dei vasi. Le azioni della bradichinina sono in parte dirette tramite interazione con specifici recettori B1 e B2, in parte indirette mediante rilascio di ossido nitrico, prostaciline ed EDHF (Endothelium-derived



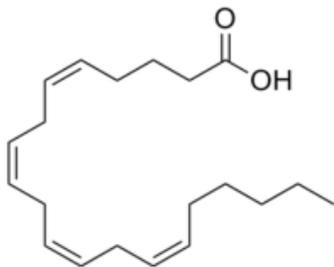
hyperpolarizing factor): vasodilatazione arteriolare e capillare, aumento della permeabilità, broncocostrizione, induzione della chemiotassi. La vasodilatazione risulta dal rilascio di ossido di azoto (NO) e prostaciline e dall'iperpolarizzazione della membrana attraverso EDHF. Attraverso la sensibilizzazione dei nocicettori e il potenziamento della trasmissione glutammatergica a livello del midollo spinale, essa svolge un ruolo

fondamentale nella mediazione del dolore e nell'iperalgnesia; è implicata nella patogenesi dell'angioedema da ACE (enzima di conversione dell'angiotensina) -inibitori. La bradichinina viene inattivata entro pochi minuti dalla sua formazione per intervento di enzimi, quali aminopeptidasi P, carbossipeptidasi e ACE. Pertanto i farmaci ACE-inibitori utilizzati nel trattamento dell'ipertensione devono la loro attività ipotensiva anche all'effetto inibitorio sulla degradazione della bradichinina. Effetti collaterali potenzialmente riconducibili alla terapia con ACE-inibitori sono la tosse secca stizzosa e l'angioedema. A tal proposito, specifici inibitori della bradichinina (es. icaltiban - FIRAZIR ®) sono stati sviluppati come potenziali terapie farmacologiche dell'angioedema ereditario. Altre sostanze dotate di attività antibradichininica più o meno marcata sono i farmaci salicilati (es. aspirina) e molecole di derivazione naturale come la bromelina.



Mediatori dell'acido arachidonico: Prostaglandine, trombossani e leucotrieni, lipossine, 5-HETE

L'acido arachidonico (AA) è un acido grasso polinsaturo (acido 5-8-11-14 eicosatetraenoico) presente nei fosfolipidi delle membrane cellulari. L'AA endogeno deriva principalmente dai fosfolipidi della membrana cellulare, i quali vengono elaborati dalla fosfolipasi A₂ (PLA₂), dalla fosfolipasi C (PLC) e dalla fosfolipasi D (PLD). Durante un processo infiammatorio o infettivo, l'enzima fosfolipasi può agire sui fosfolipidi di membrana liberando acido arachidonico. Dal metabolismo dell'acido arachidonico si generano alcuni mediatori lipidici eicosanoidi (con 20 atomi di carbonio) con funzione di ormoni locali: prostaglandine e trombossani (attraverso la via della ciclossigenasi), leucotrieni, acido idrossieicosatetraenoico (HETE) e lipossine (via della 5-lipossigenasi).



Le *prostaglandine* possono agire sia nella promozione sia nella risoluzione dell'infiammazione; vengono inibite dai FANS (COX1i e COX2i). Durante un processo infiammatorio, le prostaglandine possono indurre vasodilatazione, aumento della permeabilità dei vasi con formazione di essudato, sensibilizzazione dei nocicettori. Alcune prostaglandine possiedono

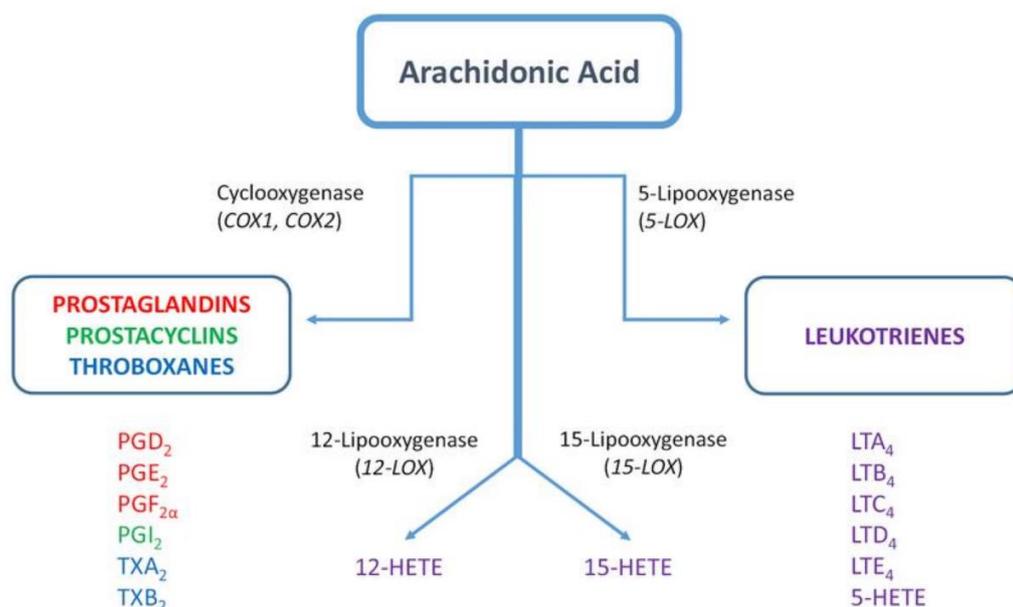
una funzione omeostatica tissutale. Le prostaciline (PGI₂), in quanto prostanoide, fanno parte delle prostaglandine.

I *trombossani* sono acidi grassi insaturi eicosanoidi presenti in vari tipi cellulari e in particolare svolgono un ruolo essenziale nelle piastrine. Hanno effetti vasocostrittori, favoriscono l'aggregazione delle piastrine, facilitano il broncospasmo.

I *leucotrieni* contribuiscono ai processi infiammatori e immunitari in particolare nell'asma e nella bronchite (farmaci antagonisti sono usati per il trattamento di queste patologie). La loro produzione è solitamente accompagnata dalla liberazione di istamina (anch'essa grandemente implicata nei casi di infiammazione e di asma).

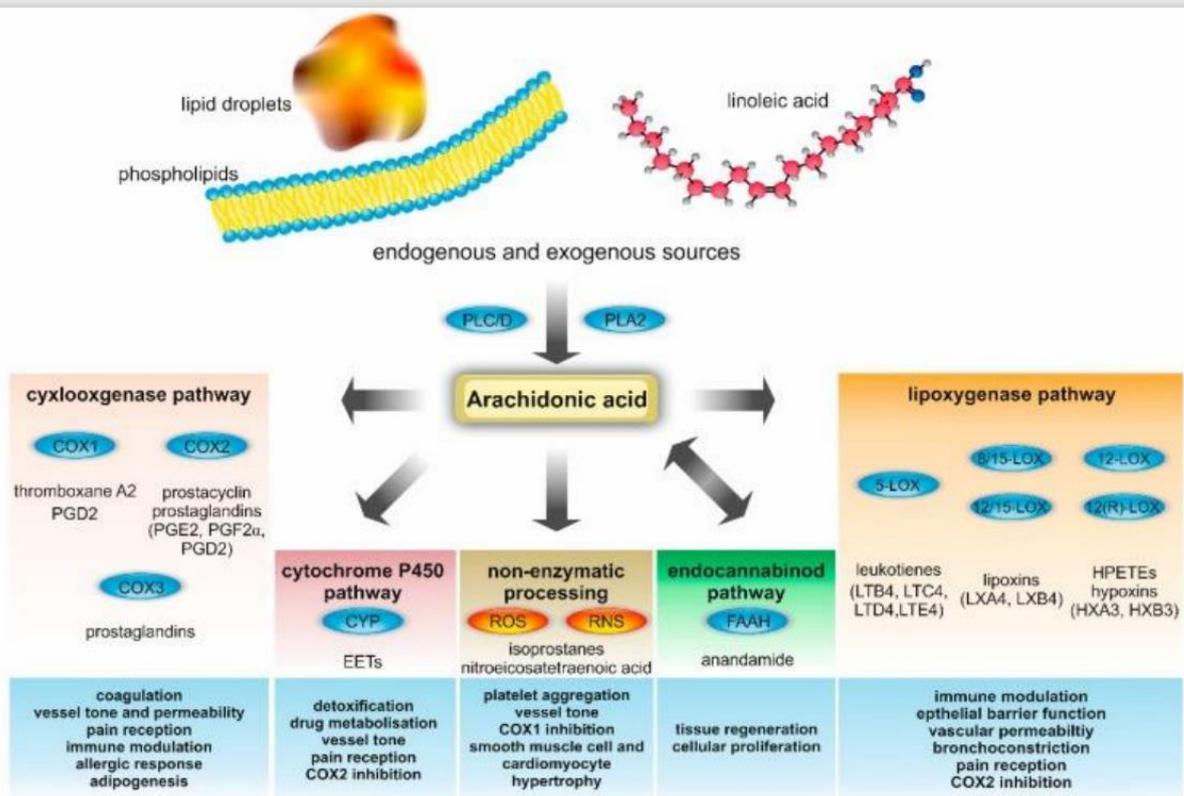
Le *lipossine* agiscono principalmente come vasodilatatori e inibitori della chemotassi dei neutrofilo.

L'*acido 5-idrossieicosatetraenoico* (5-HETE) appartiene al gruppo degli acidi omega-6. Sono noti due stereoisomeri, in funzione della configurazione S o R del gruppo ossidrilico, di cui l'enantiomero (R) sembra rivestire scarsa rilevanza biologica. Il 5(S)-HPETE può essere ulteriormente metabolizzato formando leucotrieni. La famiglia di metaboliti 5-HETE funge da agente di segnalazione autocrina e paracrina (azione simile agli ormoni) e contribuisce alla sovrarregolazione delle risposte infiammatorie e allergiche acute nell'ambito del sistema immunitario innato.



Biosintesi degli eicosanoidi: l'acido arachidonico libero viene metabolizzato da due enzimi principali, le cicloossigenasi (COX) e le lipossigenasi (LOX). Gli enzimi COX (COX-1 e COX-2) catalizzano la formazione di PGH₂, che viene ulteriormente convertito in vari

prostanoidi (prostaglandine, prostacicline e trombossani). Gli enzimi LOX (5-LOX, 12-LOX e 15-LOX) mediano la sintesi di leucotrieni, acido idrossieicosatetraenoico (HETE) e lipossine



COX (cicloossigenasi), CYP (citocromo), ROS (specie reattive dell'ossigeno), RNS (specie reattive dell'azoto), FAAH (idrolasi dell'ammide degli acidi grassi), HX (ipossina), LOX (lipossigenasi), LT (leucotrieni), LX (lipossina)

Proteine di fase acuta

Le citochine proinfiammatorie, come IL-6, IL1 β , TNF α , stimolano il fegato a produrre mediatori proteici di fase acuta. Una proteina la cui concentrazione plasmatica aumenta di almeno il 25% durante l'infiammazione è definita proteina di fase acuta "positiva", se diminuisce del 25% si definisce "negativa". La maggior parte delle proteine di fase acuta positive sono presenti nel sangue a concentrazioni molto basse e aumentano di molte volte subito dopo l'inizio del processo infiammatorio/danno tissutale/infettivo. Nell'insieme queste proteine, sintetizzate perlopiù dal fegato, possono contribuire a limitare la lesione tissutale, aumentare la resistenza dell'ospite contro l'infezione e promuovere la riparazione tissutale e la risoluzione dell'infiammazione.

Esempi di proteine di fase acuta positive sono:

| Proteina | Funzione immunitaria |
|--|--|
| Proteina C-reattiva (CRP, PCR) | Opsonina nei confronti dei patogeni |
| Amiloide sierica P | Opsonina |
| Amiloide sierica A | <ul style="list-style-type: none"> • Reclutamento delle cellule immunitarie nei siti di infiammazione • Induzione della degradazione enzimatica della matrice extracellulare |
| Sistema del complemento | <ul style="list-style-type: none"> • Opsonizzazione, lisi e aggregazione delle cellule bersaglio • Chemiotassi |
| Proteina legante il mannosio (MBP, MBL) | Attivazione del complemento mediante la via lectinica |
| Fibrinogeno, protrombina, fattore VIII, fattore di von Willebrand | Fattori della coagulazione coinvolti nell'intrappolamento dei patogeni in trombi; alcuni sono coinvolti nella chemiotassi |
| Plasminogeno | Degradazione dei trombi |
| Ferritina | Inibizione del <i>uptake</i> di ferro da parte dei patogeni |
| Epcidina | Stimolazione dell'internalizzazione della ferroportina con inibizione del rilascio di ferro da parte della ferritina contenuta negli enterociti e nei macrofagi |
| Ceruloplasmina | Ossidazione del ferro con inibizione dell' <i>uptake</i> di ferro da parte dei patogeni e facilitazione del legame dello stesso ione con la ferritina |
| Aptoglobina | Lega l'emoglobina inibendo l' <i>uptake</i> di ferro da parte dei patogeni |
| Alfa 1-glicoproteina acida | Carrier per steroidi |
| Alfa 1-antitripsina | Enzima che inibisce l'infiammazione |
| Alfa1-antichimotripsina | Enzima che inibisce l'infiammazione |

La *proteina C reattiva* (PCR, CRP) è una proteina pentamerica sintetizzata dal fegato il cui livello aumenta significativamente durante un processo infiammatorio. Essa viene indotta principalmente per azione di IL-6 durante la fase acuta di un processo infiammatorio/infettivo. Livelli elevati di proteina C-reattiva pertanto rappresentano un indicatore aspecifico di

infezione o infiammazione. I livelli di proteina C reattiva aumentano e diminuiscono rapidamente rispettivamente con l'inizio e la rimozione dello stimolo infiammatorio. Tuttavia in condizioni infiammatorie croniche, i suoi livelli possono restare persistentemente elevati. In alcune condizioni si possono osservare lievi aumenti: anziani, obesità, fumo, diabete, depressione, insonnia, sesso femminile. La PCR svolge un ruolo nel riconoscimento e nell'eliminazione di agenti patogeni estranei e cellule danneggiate. Le sue funzioni sono: opsonizzazione, attivazione complemento, rilascio di citochine infiammatorie e di ossido nitrico, promozione della fagocitosi e dell'apoptosi.

Il livello basale di *Fibrinogeno* permette il mantenimento di un adeguato stato coagulativo.

I livelli di fibrinogeno aumentati sono la ragione principale per cui la velocità di eritrosedimentazione è elevata nell'infiammazione acuta. In condizioni di stress la sua concentrazione aumenta in risposta alle necessità riparative; un eccesso di produzione di fibrinogeno può portare allo stato patologico ipercoagulativo.

L'*amiloidesierica A* è un'apolipoproteina, il cui ruolo non è ancora stato del tutto ben definito, considerata un mediatore del "segnale di pericolo" che influenza il processo infiammatorio. Presenta attività chemiotattica, attiva i TLR (Toll-Like Receptors) e induce la produzione citochinica e la fagocitosi.

La *proteina legante il mannosio* (MBP Mannose-Binding Protein o MBL Mannose-Binding Lectin) è una proteina plasmatica che unita alla lectina è in grado di innescare la via di attivazione del sistema del complemento definita appunto "via della lectina". Il mannosio è un residuo presente sulla membrana di molte specie batteriche, esso viene legato dalla proteina legante il mannosio dalla lectina e infine dal complemento, quest'ultimo provoca l'opsonizzazione o la distruzione della cellula batterica.

Alfa-1-antitripsina e *alfa-antichimotripsina* svolgono il ruolo di proteine antinfiammatorie.

Ferritina, *aptoglobina*, *emopessina*, *epicidina*, *ceruloplasmina* sono proteine leganti i metalli.

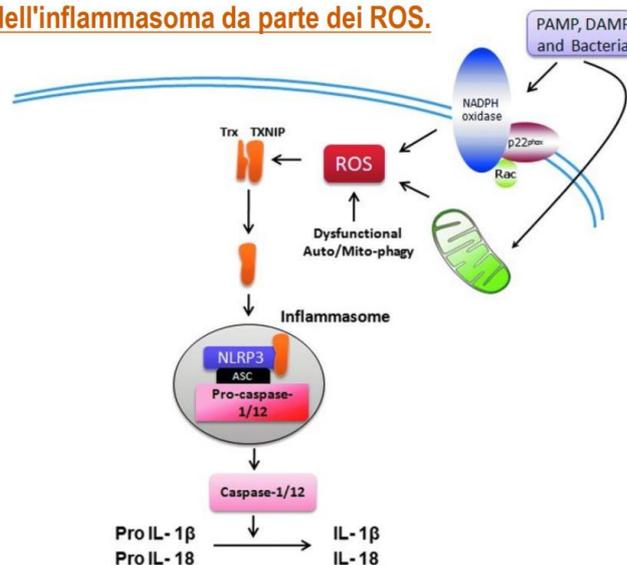
Proteine di fase acuta negative sono: albumina, transferrina, transtiretina, antitrombina, apolipoproteina A1, transcortina ecc. La riduzione della loro concentrazione plasmatica suggerisce la presenza di infiammazione; tale riduzione avviene soprattutto per risparmiare aminoacidi favorendo in tal modo la sintesi delle proteine positive di fase acuta.

Specie di reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS)

Altri mediatori e biomarcatori dell'infiammazione acuta includono specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (ROS e RNS). I ROS sono metaboliti parzialmente ridotti dell'ossigeno che

possiedono forti capacità ossidanti. Ad alte concentrazioni sono dannosi per le cellule in quanto ossidano i costituenti cellulari proteici e lipidici e danneggiano il DNA. A basse concentrazioni svolgono complesse funzioni di segnalazione che regolano la crescita cellulare, l'adesione intercellulare, la differenziazione cellulare, la senescenza e l'apoptosi. I ROS derivati dalla NADPH ossidasi dei fagociti sono in grado di indurre il burst respiratorio (esplosione ossidativa) e l'uccisione batterica. I ROS derivati dal metabolismo ossidativo mitocondriale disfunzionale possono attivare l'inflammasoma. Gli RNS sono una famiglia di radicali liberi, che possiedono come protagonista l'azoto, simili nella loro azione ai ROS.

Attivazione dell'inflammasoma da parte dei ROS.



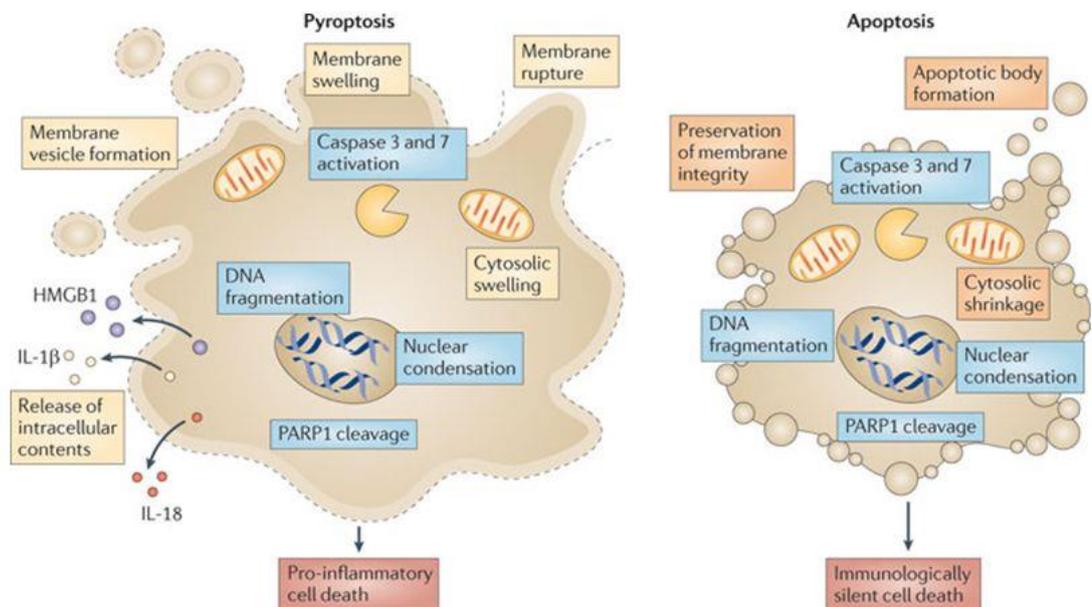
L'aumento della produzione di ROS all'interno della cellula, attraverso la NADPH ossidasi o durante le reazioni di trasferimento di elettroni nei mitocondri, viene rilevato dal complesso Trx + proteina interagente con la tioredossina (TXNIP), la quale si dissocia e consente il legame di TXNIP con NLRP3. Questo è seguito dall'attivazione di NLRP3 e dal reclutamento delle proteine Asc e Pro-caspasi 1/12, che porta alla formazione dell'inflammasoma attivo. NLRP3 attivo scinde la pro-interleuchina-1-beta e la pro-IL-18 in IL1 beta e IL-18 attive, che vengono successivamente secrete dalle cellule infiammatorie

Inflammasomi

Gli inflammasomi sono oligomeri multiproteici citosolici del sistema immunitario innato responsabili dell'attivazione delle risposte infiammatorie. L'inflammasoma rappresenta quindi un complesso multiproteico intracellulare in grado di promuovere una risposta infiammatoria. Gli inflammasomi si assemblano per suscitare una prima linea di difesa attraverso la maturazione proteolitica di citochine, come interleuchina-1 β e interleuchina-18, e per indurre la morte cellulare mediante un processo piroptotico. La piroptosi rappresenta la morte cellulare mediata da inflammasoma ed è un tipo di morte cellulare infiammatoria distinta dall'apoptosi

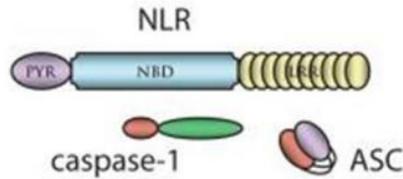
in quanto consente il rilascio di contenuto cellulare immunogenico; è più simile alla necrosi che all'apoptosi, essendo la prima caratterizzata dalla formazione di pori sulla membrana plasmatica, perdita del gradiente ionico, rigonfiamento cellulare e rottura della membrana stessa. La piroptosi rappresenta una risposta cellulare primaria a insulti potenzialmente dannosi (PAMPs, DAMPs, alterazioni metaboliche dell'ospite, xenobiotici ambientali ecc.). Sebbene possano proteggere l'ospite dai patogeni microbici e da altri insulti ambientali, in caso di disregolazione, gli inflammasomi favoriscono l'instaurarsi di condizioni autoinfiammatorie e autoimmuni.

Apoptosi vs. Piroptosi



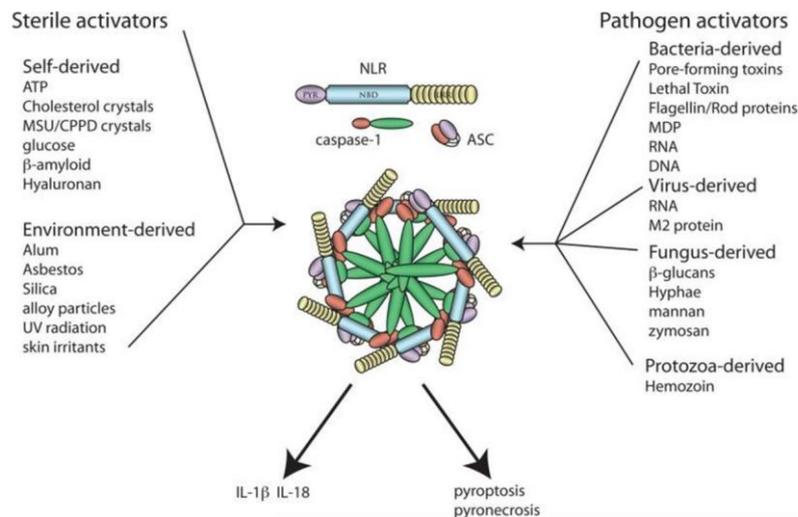
Nature Reviews | Immunology

Gli inflammasomi prendono il nome dalle loro proteine sensore (NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRC4 e AIM2).



Gli inflammasomi presentano tre costituenti base: Sensore proteico Nod-Like Receptor (NLR), Precursore proteico procaspasi-1 Proteina, Adattatore molecolare ASC “Adaptor apoptosis associated Speck-like protein containing a Caspase Recruitment Domain (CARD)”. Le caspasi (Cisteina Aspartato proteasi) sono un gruppo (12 membri molto simili) di enzimi in grado di tagliare le proteine, dopo un residuo di acido aspartico e degradano le componenti cellulari; sono responsabili dell’esecuzione dell’apoptosi

NLRP3 è il più studiato soprattutto in relazione a malattie metaboliche e malattie infiammatorie sistemiche. Mutazioni genetiche di NLRP3 sono state associate a criopirinopatie (es. la sindrome da febbre periodica associate a criopirina). Non essendoci prove di un legame diretto con il ligando, si ritiene che NLRP3 percepisca i cambiamenti nell’ambiente cellulare.

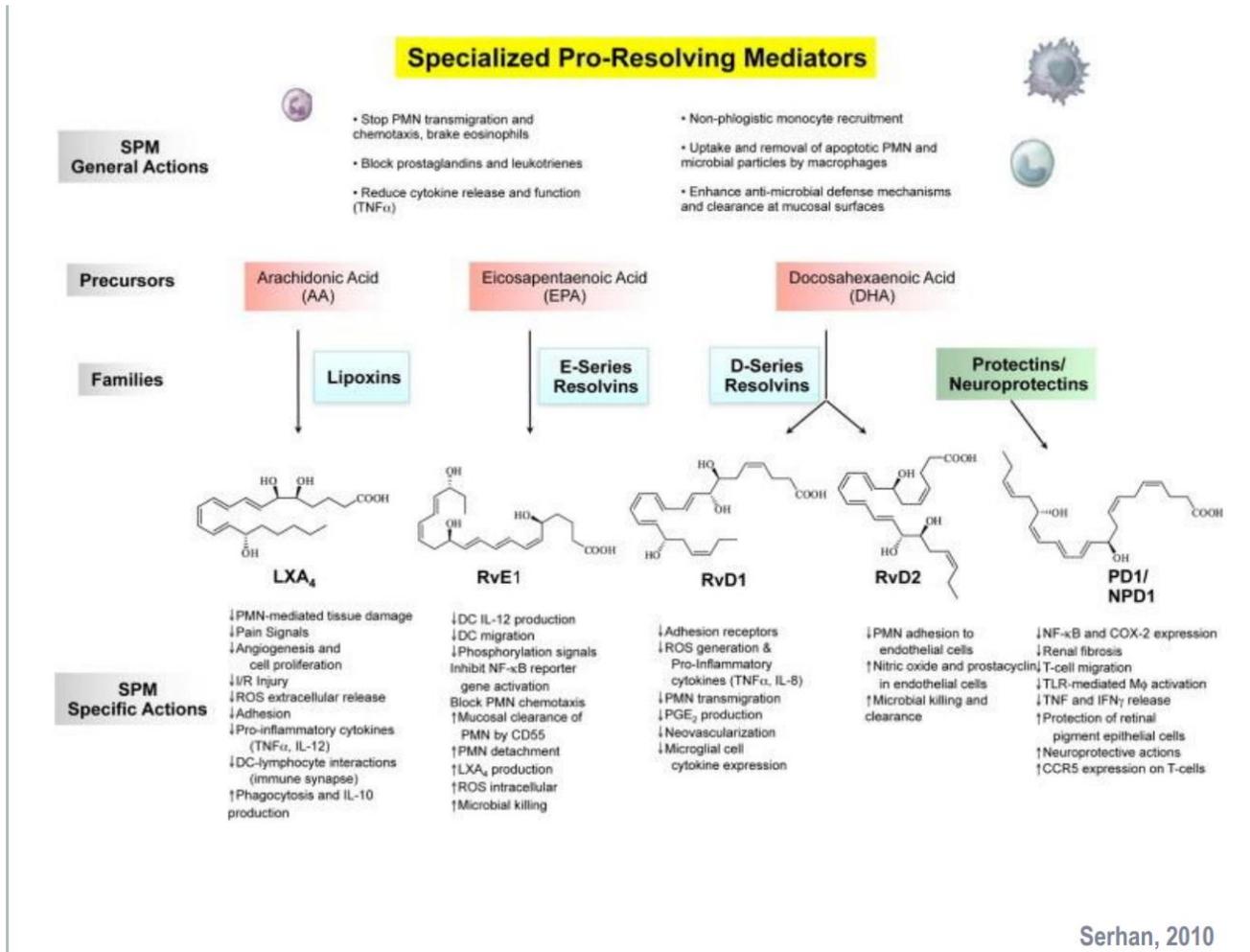


Davis et al, 2011

La risoluzione attiva del processo infiammatorio: mediatori specializzati pro-risolventi (SPM)

La risposta infiammatoria acuta, come detto, è protettiva e mira alla riparazione dei tessuti danneggiati e all’eliminazione degli organismi/agenti invasori. L’infiammazione acuta è autolimitante e dovrebbe concludersi con la risoluzione e il ripristino dell’omeostasi tissutale. Studi di lipidomica hanno identificato i mediatori derivati dagli acidi grassi implicati nella

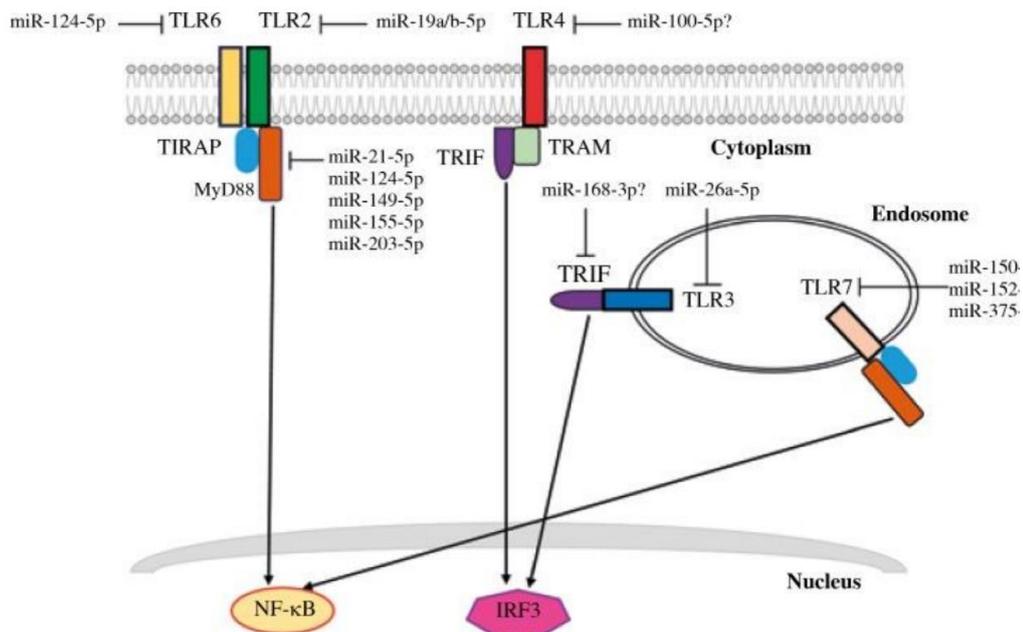
risoluzione dell'inflammatione con riparazione e rigenerazione tissutale: gli SPMs (Specialized Pro-resolving Mediators) ossia lipossine, resolvine, protectine o protezionine e maresine. Gli SPM controllano sia la durata sia l'entità dell'inflammatione acuta, nonché il ripristino dell'equilibrio omeostatico del tessuto interessato. L'identificazione dei mediatori SPM ha contribuito alla comprensione di come l'inflammatione sia un processo che si autolimita, non solo mediante meccanismi passivi di progressiva diluizione dei gradienti chemiotattici, ma anche attraverso una risposta programmata attiva. Gli SPM migliorano la clearance batterica, stimolando la produzione mucosale di peptidi battericidi e potenziano la fagocitosi. Allo stesso tempo agiscono riducendo la produzione di mediatori proinflammatori e limitando l'infiltrazione leucocitaria. Non svolgono il ruolo di immunosoppressori e non prevengono il processo infiammatorio, evitano che tale evento diventi incontrollato e promuovono attivamente la riparazione e la rigenerazione dei tessuti. Sono allo studio polimorfismi genetici riguardo gli enzimi coinvolti nella biosintesi di SPM e nell'alterazioni dei recettori SPM o della loro espressione. Gli SPM possono anche migliorare l'efficacia di una terapia antibiotica nel contrastare le infezioni batteriche. Un ridotto apporto alimentare di acidi grassi essenziali omega-3 (EPA acido eicosapentaenoico, DHA acido docosaesaenoico), in quanto loro precursori, può contribuire alla mancata risoluzione e alla cronicizzazione del processo infiammatorio. Gli SPM *Resolvine*, *Lipossine*, *Protectine* e *Maresine* sono difatti sintetizzati dai precursori degli acidi grassi polinsaturi essenziali (PUFA). Dopo l'ingestione, EPA e DHA vengono distribuiti in tutto il corpo umano. Il DHA-125 è distribuito prevalentemente nella retina, nello sperma, nella corteccia cerebrale, nella milza e nei globuli rossi. EPA è presente nei muscoli, nel fegato, nella milza e nei globuli rossi. Le resolvine sono prodotte enzimaticamente da DHA, DPA (acido docosapentaenoico) ed EPA all'interno degli essudati in risoluzione, ma possono anche essere prodotte tramite reazioni COX-2-dipendenti in presenza di aspirina. Le protectine e le maresine sono prodotte dal DHA e DPA e presentano un forte effetto protettivo nell'inflammatione, nello stress ossidativo e nelle malattie immunitarie. Le lipossine vengono prodotte a partire dall'acido arachidonico.



Ruolo dei micro-RNA

I microRNA (miRNA) sono sequenze di 21-23 nucleotidi non codificanti a singolo filamento che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale (in alcuni casi anche trascrizionale). Sono ampiamente coinvolti nella modulazione di quasi tutti i processi in un organismo. I microRNA sono quindi modulatori a livello genico in grado di regolare le vie di segnalazione implicate nei meccanismi di risoluzione del processo infiammatorio. Le strategie di trattamento delle malattie infiammatorie, mirate a contenere i sintomi piuttosto che le cause, spesso risultano inefficaci, vi è una possibile utilità di queste molecole come nuovi agenti antinfiammatori per il trattamento appunto delle malattie infiammatorie. Le vie di segnalazione mediate dai recettori TLR (Toll-Like Receptor) sono necessarie per avviare una risposta immunitaria. Un'attivazione inappropriata però, come nel caso di un'infezione/infiammazione persistente, può compromettere l'omeostasi immunologica portando a infiammazioni croniche e quindi a svariate patologie quali autoimmuni, neurodegenerative, dismetaboliche,

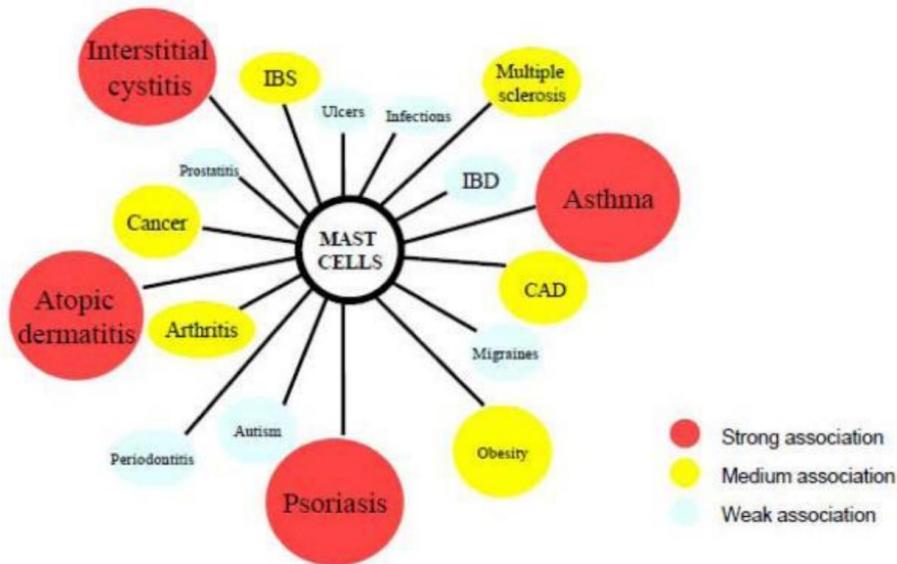
oncologiche. Una volta che la segnalazione è stata avviata, i fattori di trascrizione e la traduzione del messaggio possono essere bloccati attraverso meccanismi di regolazione post-trascrizionale riguardanti le proteine chiave lungo la cascata di segnalazione. Questa regolazione negativa può essere ottenuta sia mediante la destabilizzazione del RNA messaggero codificante (mRNA) sia ostacolando la traduzione. Uno dei meccanismi di regolazione post-trascrizionale è attraverso i microRNA (miRNA).



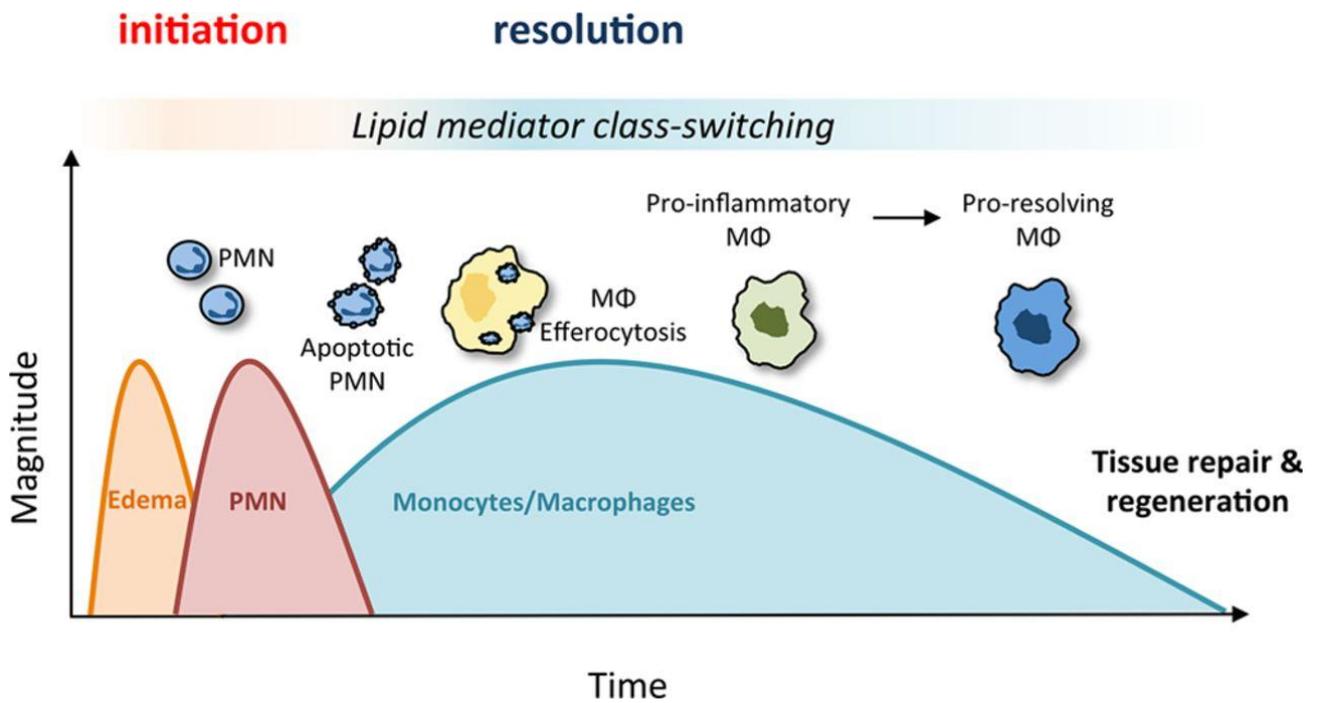
Regolazione del segnale TLR da parte dei miRNA nelle malattie infiammatorie (Arenas-Padilla M, 2018)

Ruolo dei monociti/mastociti

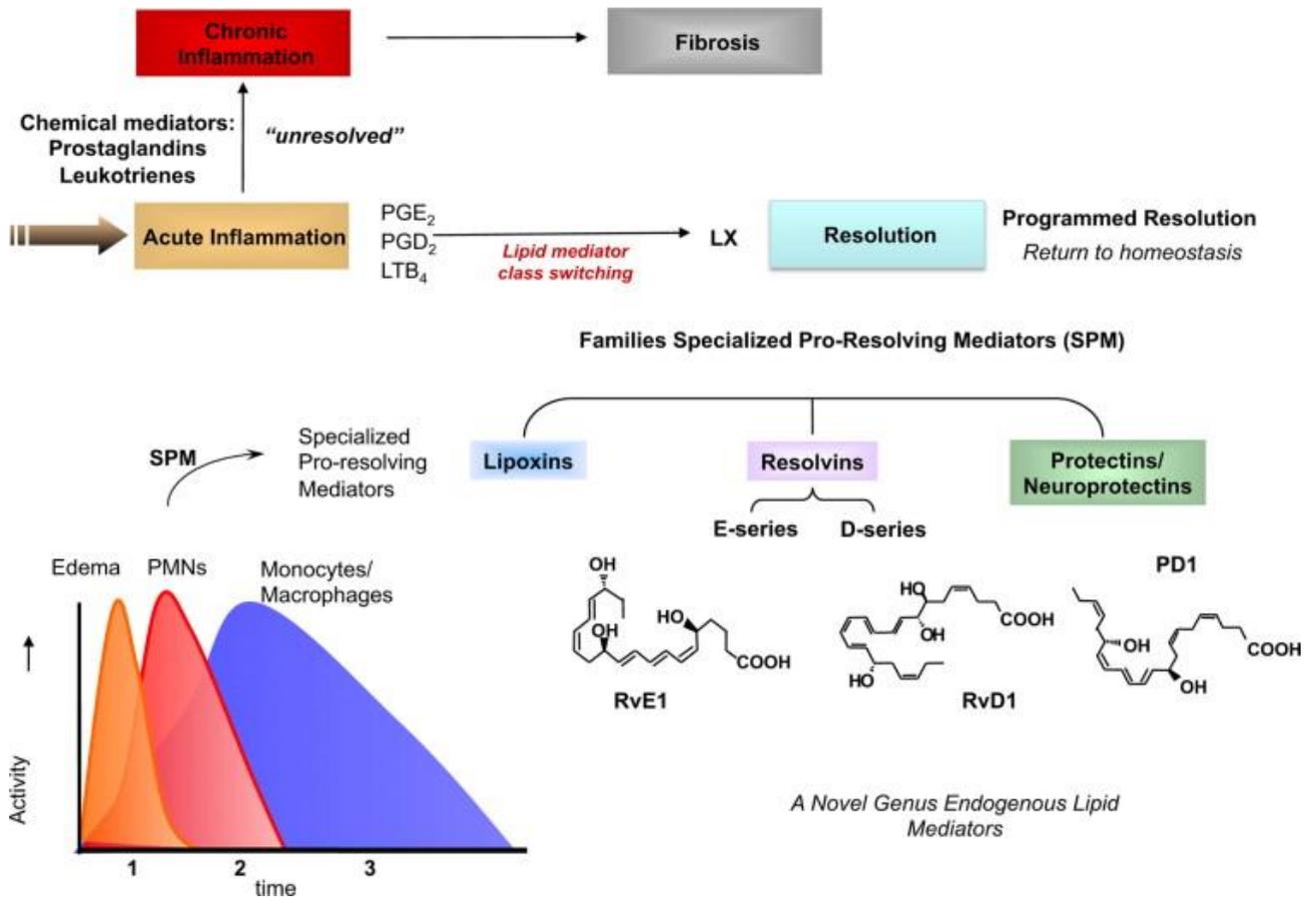
I mastociti possiedono una funzione immunomodulante a livello degli epitelii, dell'endotelio e del sistema nervoso. Molti mediatori dei mastociti sono fattori di crescita (NGF, PDGF, VEGF ecc.). Istamina e triptasi mastocitaria inducono la proliferazione delle cellule epiteliali e dei fibroblasti. I mastociti contribuiscono all'attivazione e all'aggregazione delle piastrine e alla deposizione extravascolare di fibrina per la riparazione delle lesioni, all'angiogenesi, alla deposizione di collagene, alla formazione del tessuto di granulazione, all'epitelizzazione e alla contrazione della ferita. Essi inoltre regolano i meccanismi fibrinolitici necessari alla perfusione e alla nutrizione del tessuto in riparazione. I mastociti sono quindi coinvolti in tutte le fasi della riparazione dei tessuti, dalla reazione infiammatoria iniziale al rimodellamento della matrice extracellulare.



Coinvolgimento dei mastociti nelle malattie infiammatorie: CAD malattia coronarica; IBD malattia infiammatoria intestinale; IBS sindrome dell'intestino irritabile (Theoharides TC, 2012)



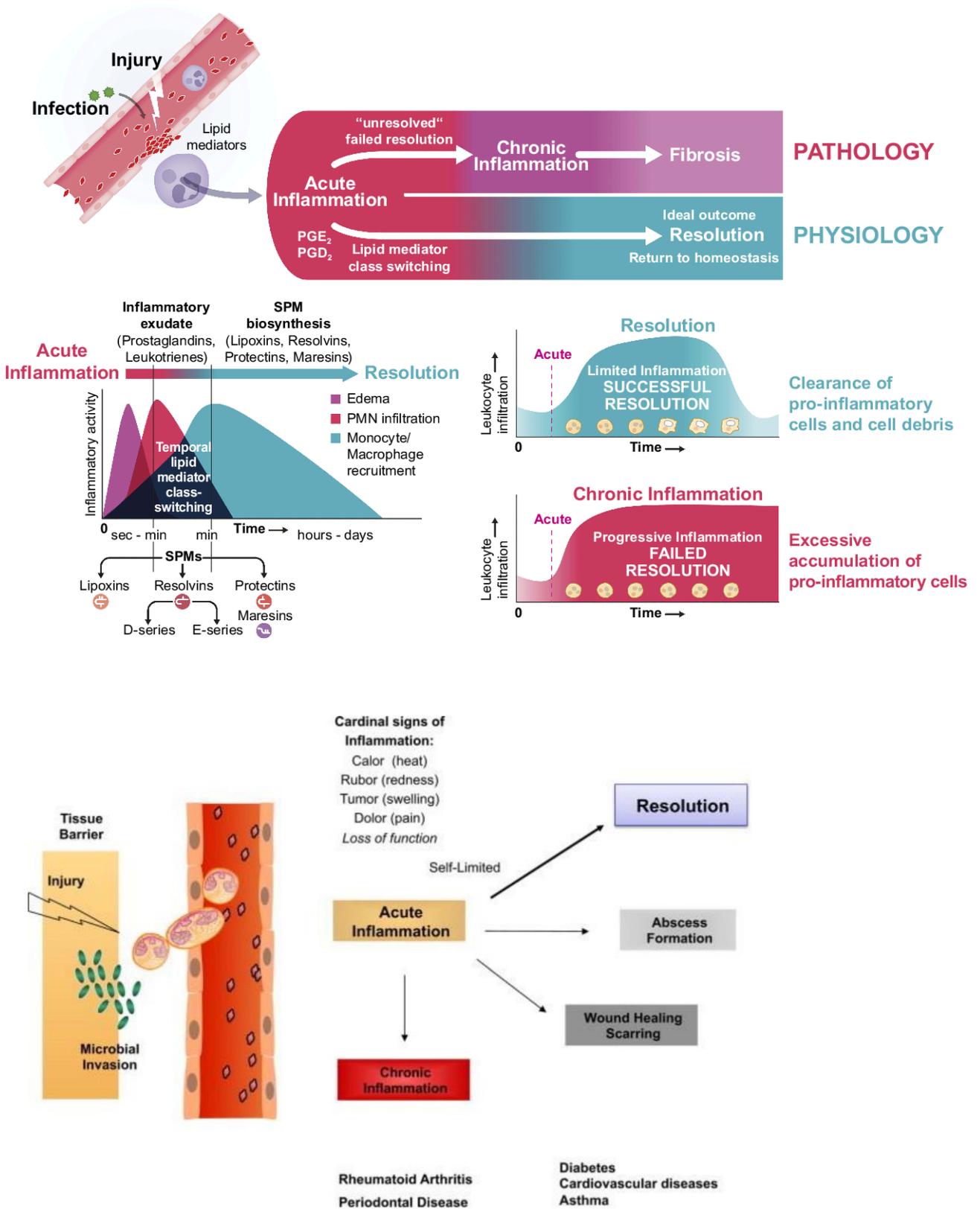
Gli eventi temporali coordinati dell'infiammazione acuta autolimitantesi (Serhan, 2010)



Infiammazione cronica

L'infiammazione acuta non si risolve evolvendosi in infiammazione cronica in caso di:

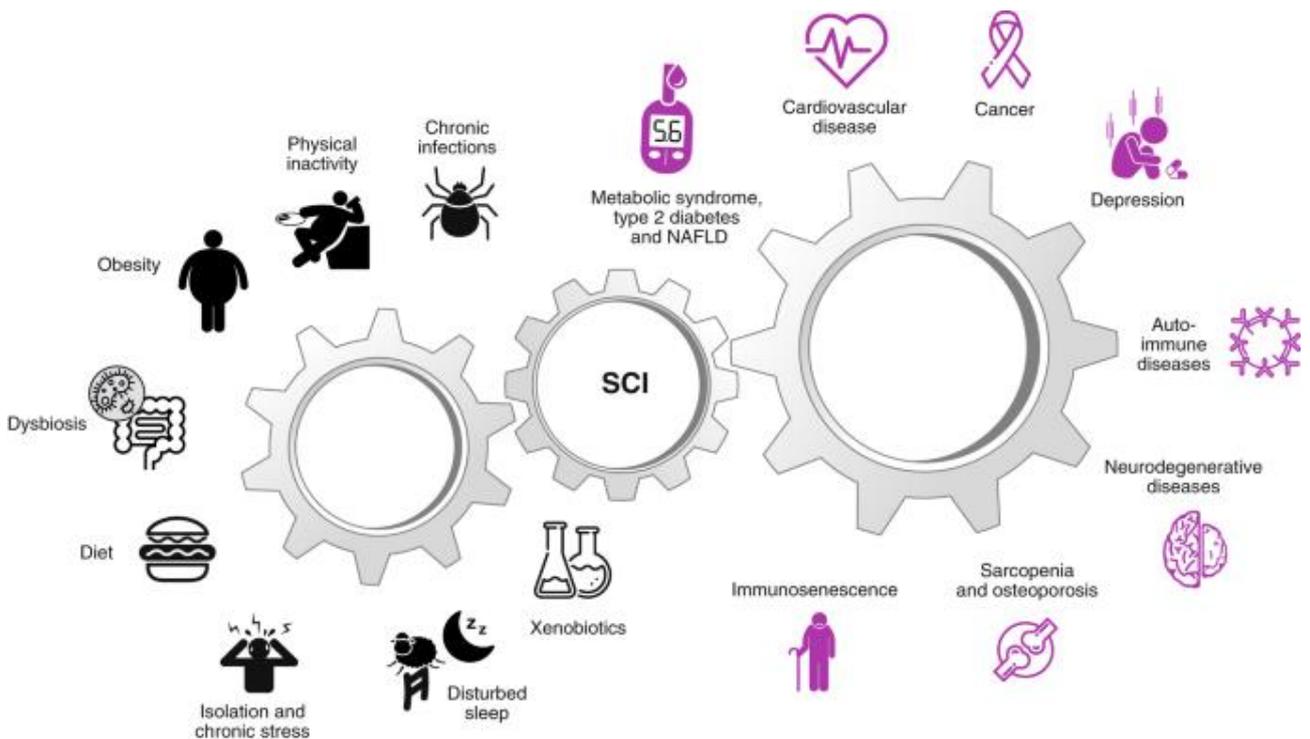
- Mancata eliminazione dell'agente infettivo che riesce a resistere alle difese dell'ospite e rimanere nel tessuto per un periodo prolungato.
- Esposizione a bassi livelli di un agente irritante o di un corpo estraneo che non può essere eliminato mediante degradazione enzimatica o fagocitosi (es. prodotti chimici industriali inalati o ingeriti).
- Eccessivo stress ossidativo e disfunzione mitocondriale con aumento di ROS, RNS, prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), cristalli di acido urico (urato), lipoproteine ossidate, omocisteina e altri.
- Fattori predisponenti quali genetica, epigenetica, fattori sociali e ambientali, nutrizione e stile di vita (es. stress, sedentarietà, fumo).
- Deficit immunologici genetici (es. febbre mediterranea familiare o polisierosite parossistica familiare).
- Ipotesi di insorgenza di una malattia autoimmune per errato riconoscimento da parte del sistema immunitario di un antigene self.



Esito ideale dell'infiammazione acuta (risoluzione completa) vs esito cronico (Serhan CN, 2010)

Inflammatione cronica sistemica di basso grado (SCI)

La SCI (Systemic Chronic Inflammation), denominata anche LGCI (Low Grade Chronic Inflammation) non è un'inflammatione acuta non risolta ed è caratterizzata da pattern infiammatori in parte differenti. Essa può inoltre associarsi a deficit immunitario e maggiore suscettibilità verso infezioni e tumori. SCI viene tipicamente innescata da DAMPs (Damage-associated molecular patterns) in assenza di insulti infettivi acuti, ha un carattere persistente, tende ad aumentare con l'età, manca della fase risolutiva e non si associa a biomarcatori specifici; si presenta come un'inflammatione persistente di basso grado a carattere sistemico che può danneggiare progressivamente più organi e tessuti. L'inflammatione cronica sistemica predispone allo sviluppo di diverse condizioni e malattie che rappresentano le principali cause di disabilità e mortalità nel mondo: malattie cardiovascolari, cancro, diabete mellito, patologia renale cronica, malattie autoimmuni e neurodegenerative, tumori, sindromi come la depressione indotta da citochine ecc.



Cause e conseguenze dell'inflammatione cronica sistemica di basso grado. A sinistra, fattori scatenanti più comuni della SCI (in senso antiorario). A destra, conseguenze della SCI (in senso orario)

SCI e danno tessutale

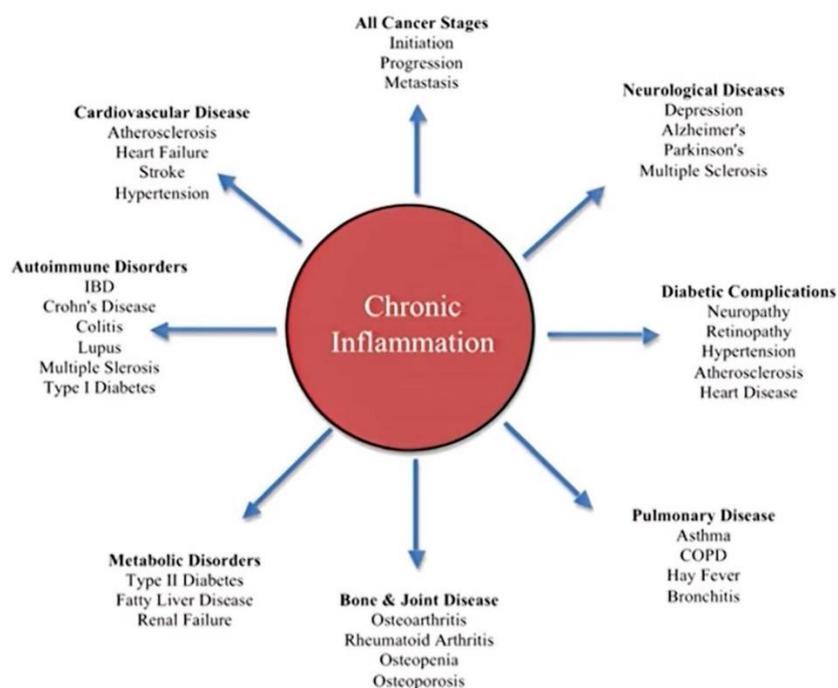
La SCI può compromettere la normale funzione immunitaria rendendo l'organismo suscettibile allo sviluppo di infezioni, tumori e altre importanti disfunzioni. Caratteristica è l'attivazione dei

macrofagi con rilascio di citochine che stimolano la proliferazione di fibroblasti e la produzione di collagene con conseguente reazione di fibrosi e a volte formazione di un granuloma. La citochina IFN- γ attiva i macrofagi ed essi rilasciano enzimi e prodotti intermedi reattivi dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) che danneggiano i tessuti circostanti. TNF- α contribuisce al danno tissutale in corso di infiammazione cronica. Citochine come l'IFN- γ e il TNF- α hanno un ruolo centrale nello sviluppo dell'infiammazione cronica a livello del sistema nervoso centrale. La SCI è stata associata ad alterazioni della barriera ematoencefalica e, in particolare, livelli aumentati di TNF α nell'ippocampo e nel corpo striato (nucleo della base) sono stati correlati a comportamento ansioso-depressivo.



Il granuloma è una sorta di nodulo di tessuto infiammatorio, formato da aggregati di cellule del sistema immunitario (macrofagi e linfociti T), spesso associato a fenomeni di morte cellulare (necrosi) e cicatrizzazione (fibrosi)

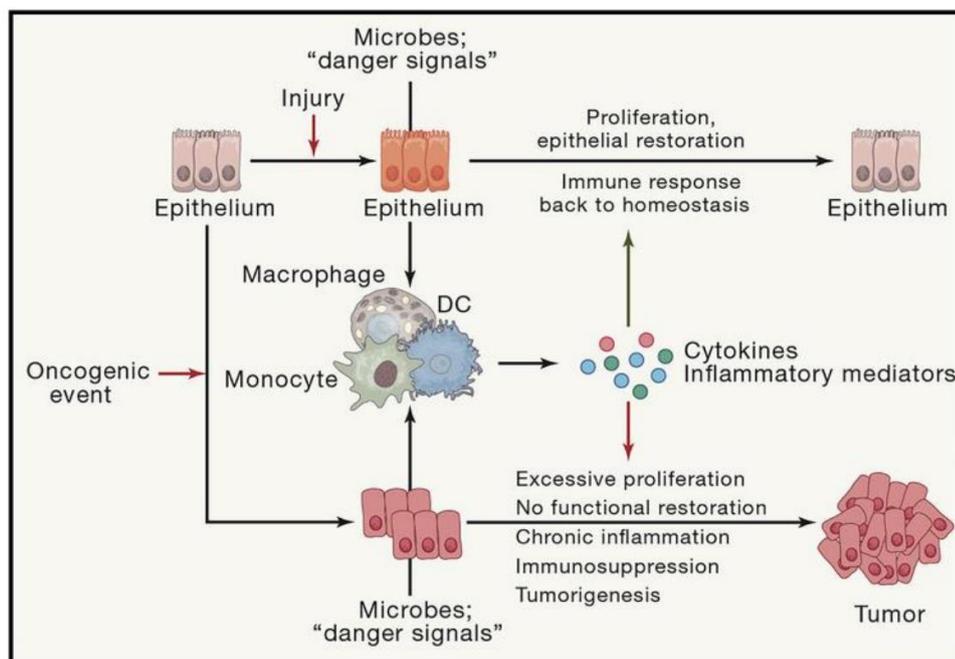
Uno stato di acidosi accompagna spesso la LGCI, aumentandone gli effetti (i fenomeni infiammatori sono più intensi e meno gestibili in un ambiente extracellulare prevalentemente acido) e compromettendo la funzionalità cellulare (alterazione delle funzioni mitocondriali).



Inflammation and cancer

The immune system exercises a continuous control of immuno-surveillance through the recognition, containment and elimination of modified cells with potential oncogenic. However, the inflammatory process, so important for the normal regeneration of tissues, can also promote oncogenesis through alterations of the tumor microenvironment (TME - Tumor MicroEnvironment), in a permissive sense towards the tumor, and through direct signals to epithelial cells. In some cases, inflammation precedes by a long time the formation of the tumor; typical examples include inflammatory intestinal diseases, chronic hepatitis and gastritis induced by Helicobacter, which respectively increase the risk of colorectal cancer, hepatocarcinoma and stomach cancer.

During infection and tissue regeneration, damage to epithelial tissues caused by lesions or infection provokes the activation of myeloid cells that begin to produce inflammatory cytokines triggering innate and adaptive immunity to achieve elimination of the pathogen and proliferation of epithelial cells to restore the integrity of the barrier that has allowed the translocation of the pathogen or has suffered the damage; the epithelial tissue returns to normality (state of homeostasis). Differently if the initial disturbance of epithelial homeostasis is caused by an oncogenic event, the organic response consists in an increase of inflammation and proliferation, guided by cytokines, that facilitate the growth of the tumor rather than the restoration of epithelial homeostasis.

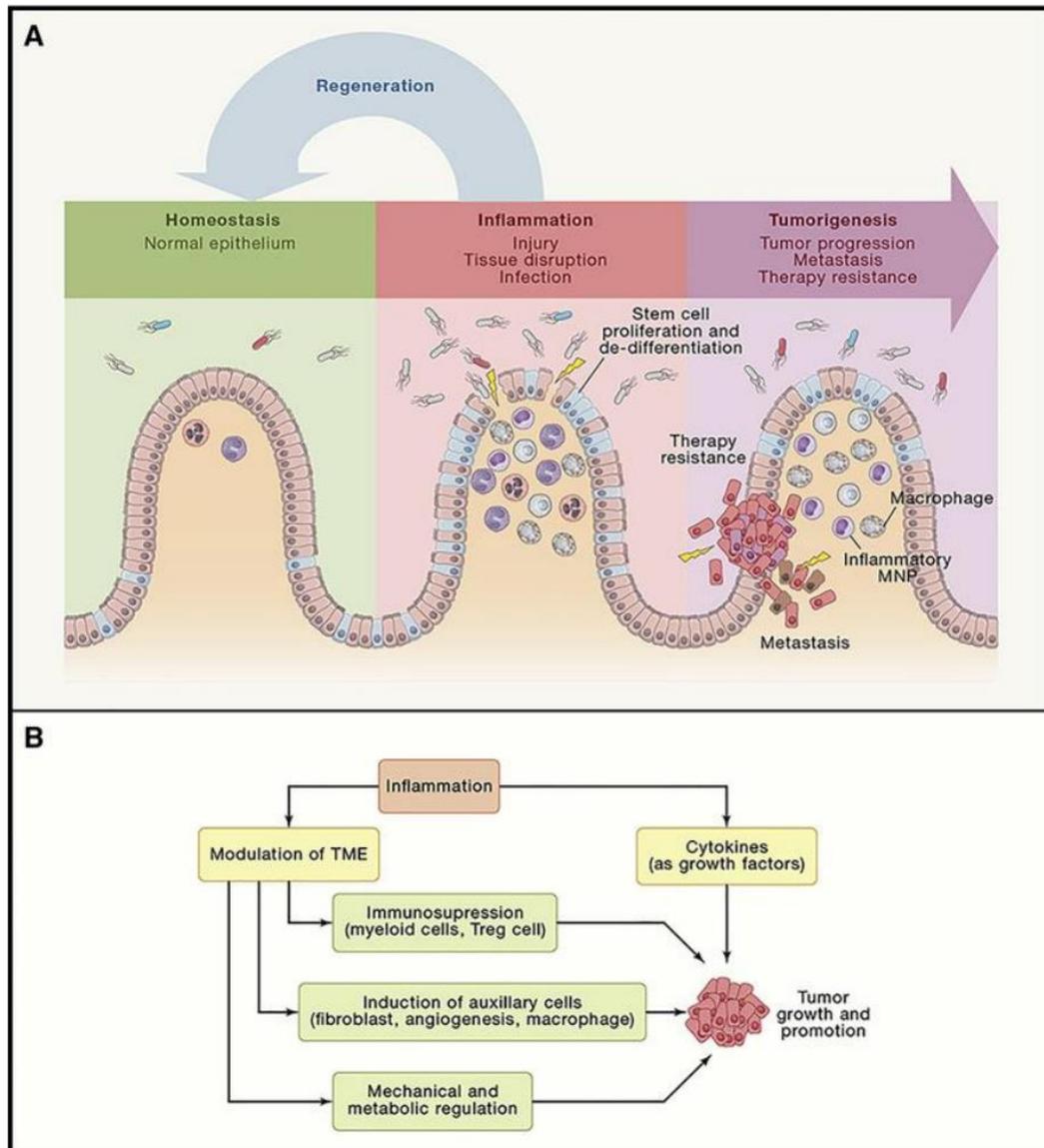


Differenze e somiglianze tra l'infiammazione nel cancro e durante l'infezione e la rigenerazione dei tessuti (Greten FR, 2019)

Azioni pro-tumorali (progressione, metastasi e crescita) sono:

(A) Lesione, infezione o alterazione funzionale del tessuto (es. durante la trasformazione “maligna”) porta all'attivazione di risposte infiammatorie che possono guidare l'espansione del pool di cellule staminali attraverso la proliferazione di esse o la de-differenziazione delle cellule epiteliali in cellule staminali, processo normalmente destinato a ricostituire e normalizzare l'epitelio e la sua funzione di barriera. Se invece le cellule staminali già ospitano mutazioni oncogeniche e sono quindi di fatto cellule staminali tumorali, l'espansione del pool di cellule staminali porta ad aumento delle metastasi e a resistenza alla terapia, in quanto le cellule staminali sono più efficienti nel determinare metastasi e sono più resistenti a varie terapie antitumorali. Inoltre questi processi contribuiscono anche alla progressione del tumore. L'insorgenza di queste cellule staminali viene regolata da vari stimoli infiammatori che influenzano la rigenerazione, la progressione del tumore, le metastasi e la resistenza del tumore. Nella figura seguente viene raffigurato un caso di cancro al colon ma il concetto può essere esteso ad altri tipi di tumore con minor o nessuna componente batterica e con percorsi infiammatori indotti da stimoli diversi.

(B) Entità infiammatorie, come citochine e fattori di crescita, rilasciate dalle cellule immunitarie all'interno del microambiente tumorale (TME), possono avere un effetto diretto sulle cellule pre-cancerogene e sulle cellule tumorali aumentando la loro proliferazione e resistenza a morte cellulare e stress, quindi promuovendo la crescita e la progressione del tumore. Ciò può verificarsi in diversi momenti dello sviluppo del cancro. Inoltre i segnali infiammatori possono modellare la TME per indurre l'immunosoppressione attraverso l'azione di Treg, cellule mieloidi immature e altri fattori soppressivi, migliorando il reclutamento, la proliferazione e le funzioni specifiche di altre cellule ausiliarie pro-tumorali all'interno del TME (es. fibroblasti, cellule mieloidi ed endotelio di nuovi vasi sanguigni) e alterando meccanismi e funzioni metaboliche del TME. Complessivamente questi cambiamenti guidati dall'infiammazione contribuiscono significativamente anche alla crescita e alla progressione del tumore.

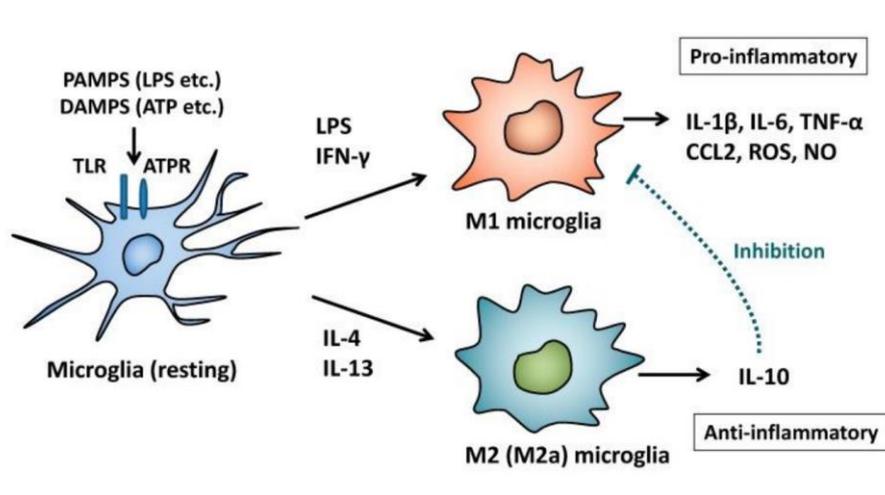


Greten, 2019

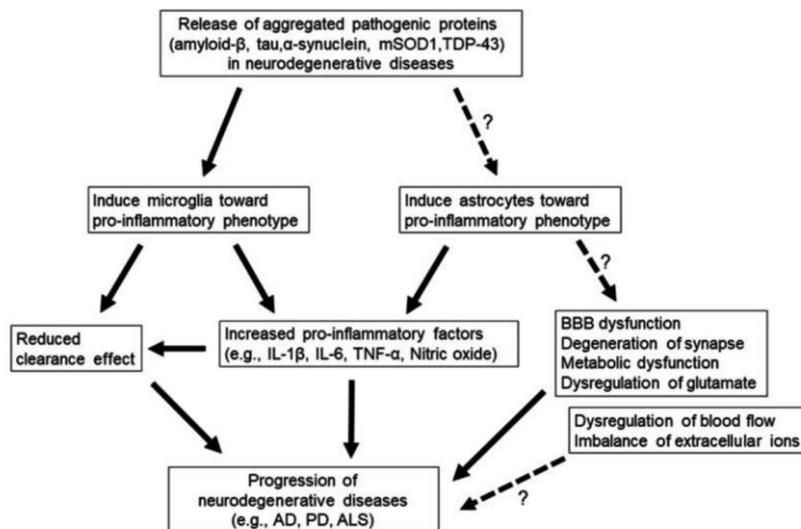
Neuroinfiammazione

La neuroinfiammazione è associata a malattie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla (SM) e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA). La microglia e gli astrociti sono regolatori chiave delle risposte infiammatorie nel sistema nervoso centrale. L'attivazione della microglia e degli astrociti è stata classificata come neurotossica (microglia con fenotipo M1 e astrociti con fenotipo A1) oppure neuroprotettiva (microglia M2 e astrociti A2). Tuttavia questa classificazione dicotomica è riduttiva rispetto ai possibili fenotipi della microglia e degli astrociti che andrebbero meglio considerati come appartenenti a uno spettro piuttosto che a due popolazioni distinte. Inoltre l'obesità, l'insulino-

resistenza e il diabete di tipo 2 influiscono sulla transizione della microglia dal fenotipo neuroprotettivo al fenotipo neurotossico.



Polarizzazione M1/M2 della microglia e loro funzioni immunoregolarie. Le cellule microgliali a riposo vengono stimulate con PAMPs o DAMPs tramite i recettori TLR o ATPR. In presenza di LPS e IFN-γ si polarizzano verso il fenotipo M1 e producono citochine/mediatori pro-infiammatori tra cui IL-1β, IL-6, TNF-α, CCL2, ROS e NO. Al contrario, IL-4 e IL-13 inducono un'attivazione alternativa della microglia verso il fenotipo M2 che sottoregola le funzioni delle cellule M1 mediante la citochina anti-infiammatoria IL-10 (Nakagawa Y, 2014)



Potenziali relazioni tra malattie neurodegenerative e cellule gliali (Kwon HS, 2020)

Cross-reattività crociata, mimetismo molecolare e autoimmunità

Con *cross reattività* (reattività crociata) si intende, in ambito immunologico, un fenomeno che si manifesta clinicamente con l'associazione di due o più allergie, definite “allergie crociate”

(una reazione allergica a una sostanza innesca una reazione allergica nei confronti di un'altra sostanza). Qui questo concetto viene esteso quale ipotesi di concatenazione di effetti fra stati alterati/patologici indotti da agenti infettivi e/o tossici e successivi diversi stati patologici. Il *mimetismo molecolare* (MIM MOL) consiste nella somiglianza tra componenti di un agente infettivo/inflammatorio (virus, batteri, funghi, alimenti, sostanze chimiche ecc.) e i componenti dell'organismo ospite.

Un agente infettivo può indurre una risposta cross-reattiva con un determinante antigenico della cellula ospite. Antigeni virali o batterici possono innescare fenomeni di autoimmunità attraverso meccanismi di mimetismo molecolare oppure agendo come superantigeni. Il mimetismo molecolare può riguardare il riconoscimento antigenico da parte di anticorpi e di cloni cellulari di linfociti T sensibilizzati. Il mimetismo molecolare potrebbe indurre una risposta autoimmune verso auto-antigeni in conseguenza dell'attivazione di un singolo recettore TCR in grado di riconoscere sia un antigene non self sia un antigene self. Questo meccanismo fornirebbe una spiegazione del perché gemelli identici raramente manifestano la stessa malattia autoimmune. Dal punto di vista epidemiologico questo meccanismo sarebbe la ragione per cui per le infezioni virali o batteriche spesso precedono le malattie autoimmuni.

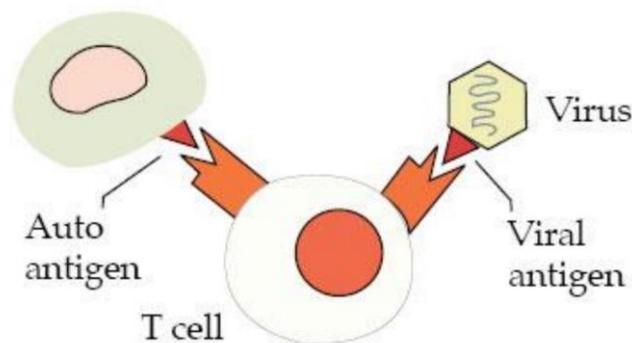


Fig. 1 : Diagram showing Molecular Mimicry Hypothesis. The molecular mimicry hypothesis suggest that a certain antigen (Viral / Bacterial) has a great degree of similarity with endogenous structures. Mistaken identity triggers the host immune system (autoantibodies) to attack the foreign as well as endogenous targets when infected with organism.

(Acharya S, 2009)

Meccanismi di cross-reattività possono spiegare l'insorgenza di malattie autoimmuni. L'induzione della reattività crociata non richiede la contemporanea replicazione dell'agente infettivo e il danno immunomediato può verificarsi anche dopo che l'infezione si è risolta e il microbo è stato rimosso. Nel 1962 Melvin Kaplan pubblicò il caso clinico di un bambino morto per insufficienza cardiaca secondaria a febbre reumatica, evidenziando la presenza di depositi

di immunoglobuline nel muscolo cardiaco. Altri esempi includono reazioni crociate con il recettore dell'acetilcolina nella miastenia gravis, con la tireoglobulina nelle tiroiditi autoimmuni, con l'insulina in alcune forme di diabete. È nota la cross reattività tra la proteina basica della mielina (MBP) e proteine o peptidi di origine virale (es. il virus del morbillo). Numerosi studi epidemiologici correlano l'insorgenza di alcune infezioni batteriche come *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella* e *Yersinia* con la sindrome di Reiter e la Spondilite Anchilosante in individui HLA B27+; l'allele B27 condivide un gran numero di peptidi con proteine batteriche gram-negative. La risposta immunitaria dell'ospite contro un'infezione da streptococco di gruppo A, può avere delle sequele di tipo autoimmune come la cardiopatia reumatica e la corea di Sydenham. La sindrome di Guillain-Barre può insorgere per un meccanismo di mimetismo molecolare postinfettivo in cui il sistema immunitario attacca antigeni del sistema nervoso per similitudine molecolare con gli antigeni microbici. Nella Sclerosi Multipla è nota la correlazione tra la proteina basica della mielina (MBP) e la polimerasi del virus Epstein Barr (EBV).

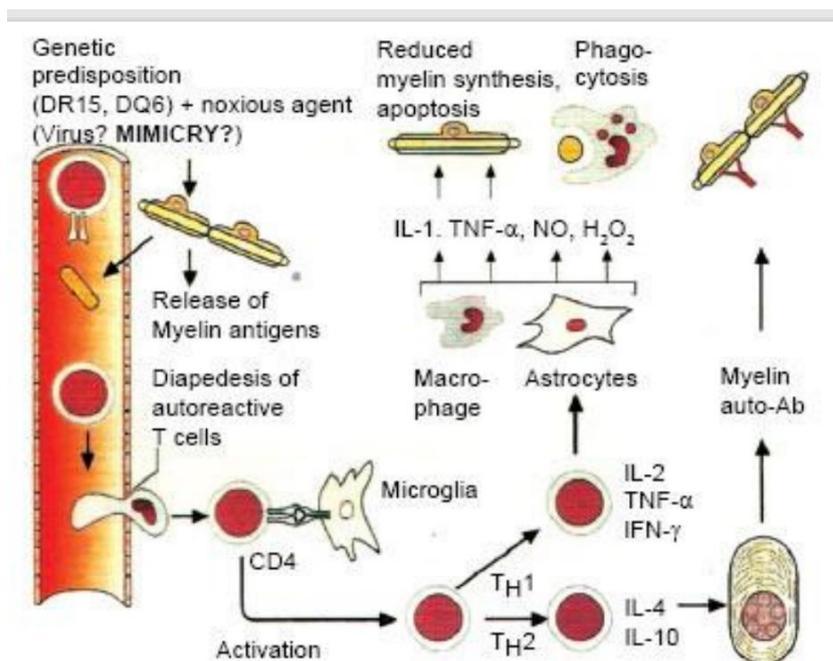


Fig. 2 : Diagram showing Molecular Mimicry in Multiple Sclerosis. Genetic predisposition along with molecular mimicry leads to migration of autoreactive T cells through blood brain barrier into the CNS. Microglial cells then present the myelin peptides to activated T cells TH2 cells induced B cell activation and formation of myelin reactive autoantibodies leads to demyelination.

(Acharya S, 2009)

Per la sindrome PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) è stata ipotizzata la produzione di anticorpi contro lo streptococco di gruppo A, cross reagenti con componenti cellulari dei gangli della base. Alcune forme di artrite di Lyme, resistenti a terapia, potrebbero riconoscere meccanismi di mimetismo molecolare tra sequenze proteiche della *Borrelia burgdorferi* e componenti dell'ospite. Una reattività crociata è stata proposta per il diabete mellito tipo 1 sulla base dell'omologia di sequenza tra la glutammato decarbossilasi (GAD65) e il coxsackievirus. La tiroidite di Hashimoto e il morbo di Graves sono stati correlati a infezioni quali *Helicobacter Pylori* e HCV (hepatitis C virus), con meccanismi non ben definiti, ma che prevedono anche fenomeni di mimetismo molecolare. Gli ioni metallici possiedono la capacità di competere con le molecole dell'ospite mediante meccanismi di mimetismo molecolare o ionico. Questi meccanismi potrebbero anche spiegare come alcuni metalli tossici riescano a entrare in cellule bersaglio appartenenti al regno animale. Questo mimetismo molecolare si riferisce al fenomeno per cui il legame di ioni metallici a gruppi nucleofili su determinate biomolecole determina la formazione di complessi metallorganici che possono comportarsi o fungere da omologo strutturale e/o funzionale di altre biomolecole endogene o della molecola a cui lo ione metallico è legato. Il mimetismo ionico si riferisce alla capacità di una specie cationica non legata di un metallo di comportarsi da omologo strutturale e/o funzionale o di mimare un altro elemento (di solito essenziale) al sito di una proteina trasportatrice, canale ionico, enzima, proteina strutturale, fattore di trascrizione e/o proteina legante i metalli.

Spesso è difficile stabilire un'associazione temporale affidabile tra un processo infettivo/infiammatorio e una determinata malattia autoimmune. A volte l'infezione stessa può essere occulta. Non è possibile escludere che una particolare malattia autoimmune sia il risultato di una risposta immunitaria contro un agente infettivo/infiammatorio persistente e che il mimetismo molecolare sia in realtà un epifenomeno ossia un evento collaterale la cui presenza o assenza non incide sull'esplicazione di un dato fenomeno. Il mimetismo molecolare potrebbe innescarsi secondariamente al danno tissutale per alterazione di alcuni determinanti antigenici (epitopo) dell'ospite. Il danno tissutale inoltre contribuisce anche allo sviluppo di linfociti T autoreattivi per svelamento di epitopi precedentemente nascosti. Il mimetismo molecolare inoltre non necessariamente è un processo patologico e in alcuni casi può indurre immunotolleranza piuttosto che fenomeni di autoimmunità.

Detossificazione

Intossicazione

Ogni anno, una persona è esposta in media a più di 6 kg pesticidi, erbicidi, additivi alimentari e conservanti. • Gli studi del EPA (US Environmental Protection Agency) riguardanti le sostanze chimiche immagazzinate nel tessuto adiposo umano hanno dimostrato che il 100% dei soggetti esaminati presentava diossine, PCB (*poli-clorobifenile*), diclorobenzene e xilene. Altri studi EPA su centinaia di americani mostrano che il 100% dei campioni di grasso umano contiene stirene, un noto cancerogeno. Nel febbraio 2014 uno studio di Harvard ha discusso che l'americano medio si espone a oltre 100 sostanze chimiche, derivanti da cosmetici, saponi e altri prodotti per la cura della persona, prima di uscire di casa al mattino. La maggior parte dei prodotti non sono testati e regolamentati, con alcune formulazioni contenenti ancora perfino sostanze chimiche cancerogene e dannose al sistema endocrino.

Le tossine derivano da:

- Ambiente esterno (smog e aria inquinata dalle fabbriche, gas di scarico, polveri sottili, solventi, vernici, prodotti per la pulizia, metalli pesanti, pesticidi, erbicidi, insetticidi, inalanti, radiazioni ecc.);
- Stile di vita (cosmetici, fumo di sigaretta, eccesso di alcol e caffeina, farmaci, additivi alimentari artificiali, coloranti e conservanti, carni contenenti ormoni e antibiotici, alimenti raffinati, cibi trasformati e fast food, scelte dietetiche, metodi di cottura, AGEs, sedentarietà, eccesso di attività fisica, stress, traumi, abusi ecc.);
- Ambiente interno (crescita eccessiva e/o alterazione del microbiota, lieviti e funghi, sottoprodotti di reazioni metaboliche, e cibi non/mal digeriti ecc.).

Diossine ed emissioni di PCB derivano da plastica, inchiostri, vernici, arredi, collanti edili ecc. Emanazioni gassose di xilene provengono da plastica, moquette, arredi, materiali da costruzione, scarichi automobilistici e industriali ecc. Lo stirene fuoriesce da computer e molte plastiche di uso quotidiano quali contenitori di succhi, acqua, bibite, ketchup, latte, persino formule per bambini ecc. Diossine e PCB sono tra le più potenti cause di cancro conosciute. La Columbia University School of Public Health riferisce che il 95% dei tumori è causato dalla dieta e dall'ambiente.

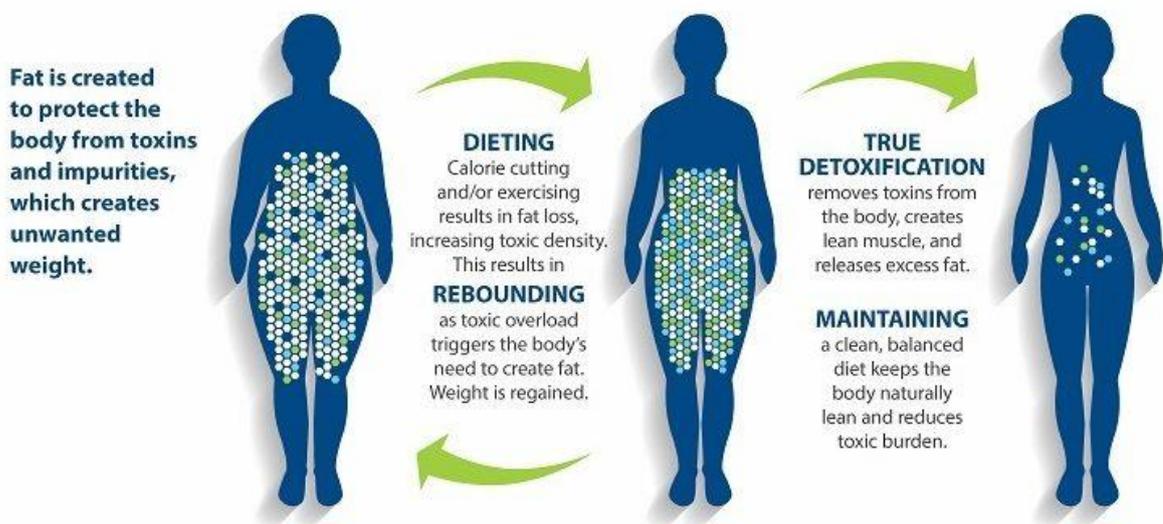
Tipici sintomi di tossicità possono risultare: problemi di digestione o di eliminazione (costipazione, gonfiore, diarrea, nausea, bruciore di stomaco), colesterolo elevato, sovrappeso/sottopeso, allergie, disturbi della pelle, stanchezza, depressione, irritabilità, ansia, occhiaie, iperglicemia e squilibri ormonali, SPM (Sindrome premestruale), asma, frequenti raffreddori, influenze, infezioni sinusali, dolori muscolari e articolari, fibromialgia, insonnia,

ipersensibilità a farmaci e ad altre sostanze chimiche, mal di testa, difficoltà di concentrazione, confusione mentale ecc.

Molte tossine sono state correlate al cancro. Le tossine si accumulano nei vari tessuti (in particolare in quello connettivo e adiposo) del nostro corpo, a livello microscopico, in maniera lenta e insidiosa, senza che di norma ci rendiamo conto di cosa sta accadendo e di come ciò sta influenzando il nostro organismo. Si crea il tipico quadro di infiammazione cronica di basso grado e potendosi le tossine accumulare in tessuti e quindi organi diversi, sono possibili svariate sintomatologie.

Il sostegno al processo di disintossicazione risulta pertanto di vitale importanza. Il fegato, ossia il principale protagonista della disintossicazione, è un organo che necessita di molte calorie, aminoacidi e altri principi nutritivi a causa della sua estrema quantità di attività (è coinvolto in centinaia di processi ogni giorno). Occorre tener presente che i problemi gastrointestinali (disbiosi, stati infiammatori, leaky gut ecc.) possono impedire un'adeguata scomposizione e assorbimento di nutrienti utilizzati nelle relative fasi epatiche.

Detoxification: Better Than a Diet



Processo di detossificazione

Una volta arrivate nel corpo le sostanze tossiche possono andare incontro a:

- 1) se idrofile, eliminazione diretta tramite polmoni, pelle e reni;
- 2) se liposolubili, biotrasformazione (fase I e II) in organi emuntori (di cui il fegato è il principale) e poi eliminazione in fase acquosa (escrezione) tramite perlopiù:

- sangue → reni → urine / pelle → sudore

- bile → intestino → feci;

3) quando smaltite in quantità insufficiente, accumulo nei tessuti, in particolare adiposo, altri connettivi e tessuti a lento metabolismo.

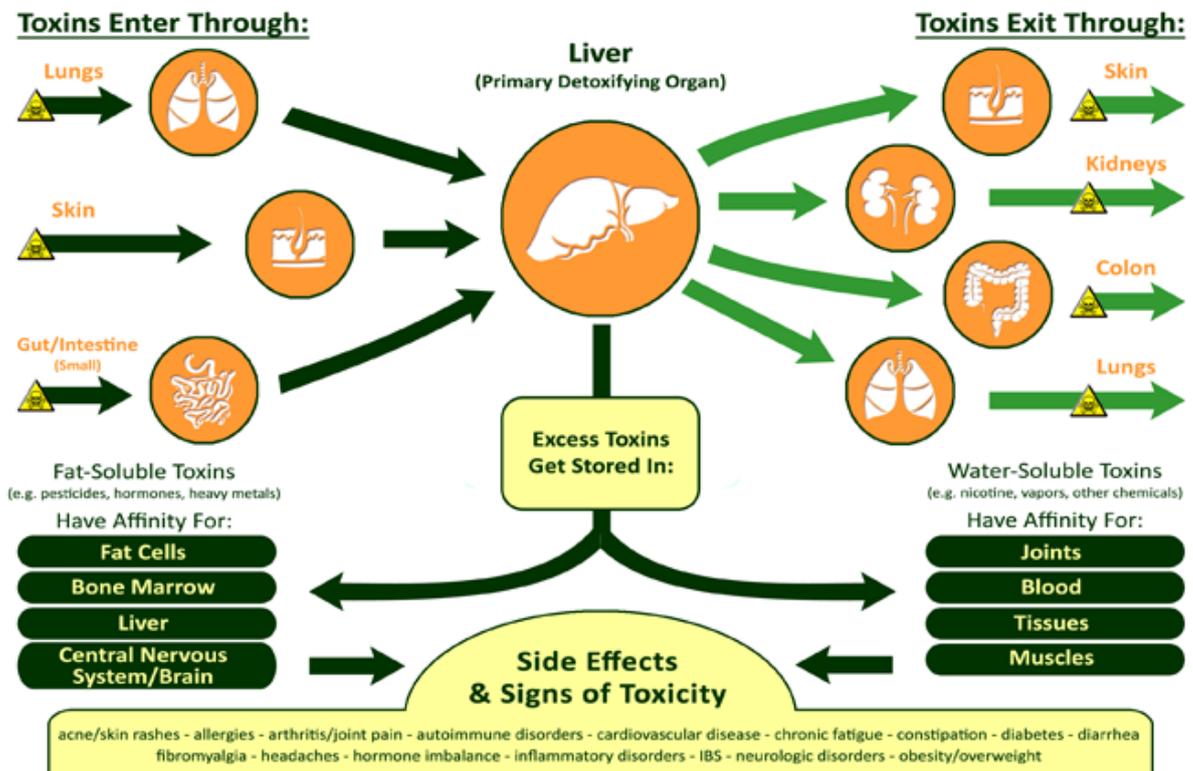
Il fegato metabolizza quasi tutte le sostanze presenti nell'organismo. Esso, oltre a svolgere un ruolo chiave in gran parte dei processi metabolici, neutralizza la maggioranza delle sostanze tossiche esogene e, nel quadro del rinnovamento organico continuo, sostanze organiche endogene quale gli ormoni (estrogeni, cortisolo, ormoni tiroidei ecc.), neurotrasmettitori (adrenalina, noradrenalina), molecole infiammatorie (es. istamina), immunocomplessi e una vasta serie di metaboliti di scarto; se eliminati in quantitativo inferiore al necessario, rimangono nel nostro corpo producendo alterazioni del sistema nervoso, endocrino, immunitario, connettivo con possibile alterazioni di cellule e matrice extracellulare (e quindi organi e apparati).

La metà del sangue circolante (un soggetto adulto conta **circa 6 litri** di sangue nel proprio corpo, indicativamente 1/12 del peso corporeo) attraversa ogni minuto il fegato per essere detossificato. Il sangue proveniente dall'intestino (attraverso la vena porta), contiene batteri, endotossine batteriche, complessi antigeni-anticorpi, sostanze parzialmente digerite, farmaci e altre sostanze tossiche.

In condizioni fisiologiche il fegato elimina il 99% di batteri e tossine durante il primo passaggio per mezzo di un "filtro" costituito da macrofagi specializzati (cellule del Kupffer del sistema reticolo-endoteliale), che inglobano e distruggono. Il secondo processo di detossificazione avviene in due momenti denominati Fase I e Fase II (descritte in seguito).

Il fegato produce e secerne la bile, la quale è anche un veicolo per le sostanze tossiche eliminate attraverso l'intestino, assorbite dalle fibre alimentari ed espulse con le feci; un'alimentazione povera di fibre causa un riassorbimento delle tossine, inoltre provoca un'alterazione della flora intestinale con presenza di alcuni batteri in grado di modificare le tossine rendendole più dannose.

The Process of Detoxification and Elimination



Molte delle sostanze chimiche che entrano nel corpo hanno un'affinità per i lipidi. Questo è uno dei motivi per cui abbiamo difficoltà a disintossicarci; invece di essere escrete nelle urine o nelle feci, queste tossine vengono spesso immagazzinate nelle aree adipose di organi, tessuti e cellule (cervello incluso).

Fasi della disintossicazione

La disintossicazione è il processo metabolico di rimozione dei composti liposolubili indesiderati dal corpo. Le reazioni di disintossicazione si verificano in tutto il corpo, con il fegato quale organo disintossicante predominante. Tali processi seguono tre fasi che hanno l'obiettivo finale di convertire la tossina in una forma inerte (innocua) solubile in acqua e quindi pronta per l'escrezione.

Fase I

Qualunque sostanza tossica (esogena o endogena) viene metabolizzata da un centinaio di enzimi, riuniti sotto il nome citocromo P450 che in parte le neutralizza direttamente (es. la caffeina) e il resto le trasforma, per ossigenazione, in una molecola intermedia più polare e reattiva quindi più pericolosa ma anche, nella maggior parte dei casi, più idrosolubile e quindi

più facilmente eliminabili dal corpo. Inoltre l'ossigeno aggiunto diventa un facile punto di aggancio per altri enzimi disintossicanti che così possono afferrare, modificare ulteriormente e distruggere queste molecole tossiche (la strategia di aggiungere ossigeno è quindi chimicamente astuta). Un effetto collaterale di Fase I è la produzione di un radicale libero ROS per ogni tossina. Risulta pertanto determinante una sufficiente presenza di antiossidanti e degli opportuni nutrienti. Nutrienti necessari per la Fase I sono: magnesio (una sua carenza accresce la tossicità dei farmaci), rame, zinco e vitamina C.

Fase II

Nella fase II, tramite gli enzimi transferasi, avvengono varie reazioni di coniugazione, in cui la sostanza ancora da eliminare viene appunto coniugato a un gruppo di dimensioni steriche notevoli che la rende sempre più idrofila (elemento fondamentale per la neutralizzazione). Le reazioni di coniugazione sono denominate anche di inattivazione in quanto producono composti inattivi, salvo alcune eccezioni in cui invece aumentano la reattività degli stessi: ad esempio il metabolita glucuronico della morfina e l'acetoaminofene (Ac) o paracetamolo con la coniugazione generano metaboliti potenzialmente tossici specialmente a livello epatico. Ci sono sei tipi di detossificazione di Fase II: coniugazione con glutatione, coniugazione con aminoacidi, metilazione, solfatazione, acetilazione, glucuronidazione. Gli enzimi di fase II vanno indotti e la coniugazione necessita di uno stressor esogeno: es. i *polifenoli*. I polifenoli inducono, per via epigenetica, l'espressione dei geni codificanti per gli enzimi di fase II attraverso le vie intracellulari di attivazione degli ARE/EpRE (antioxidant/electrophile response element), determinando un rafforzamento delle difese antiossidanti endogene.

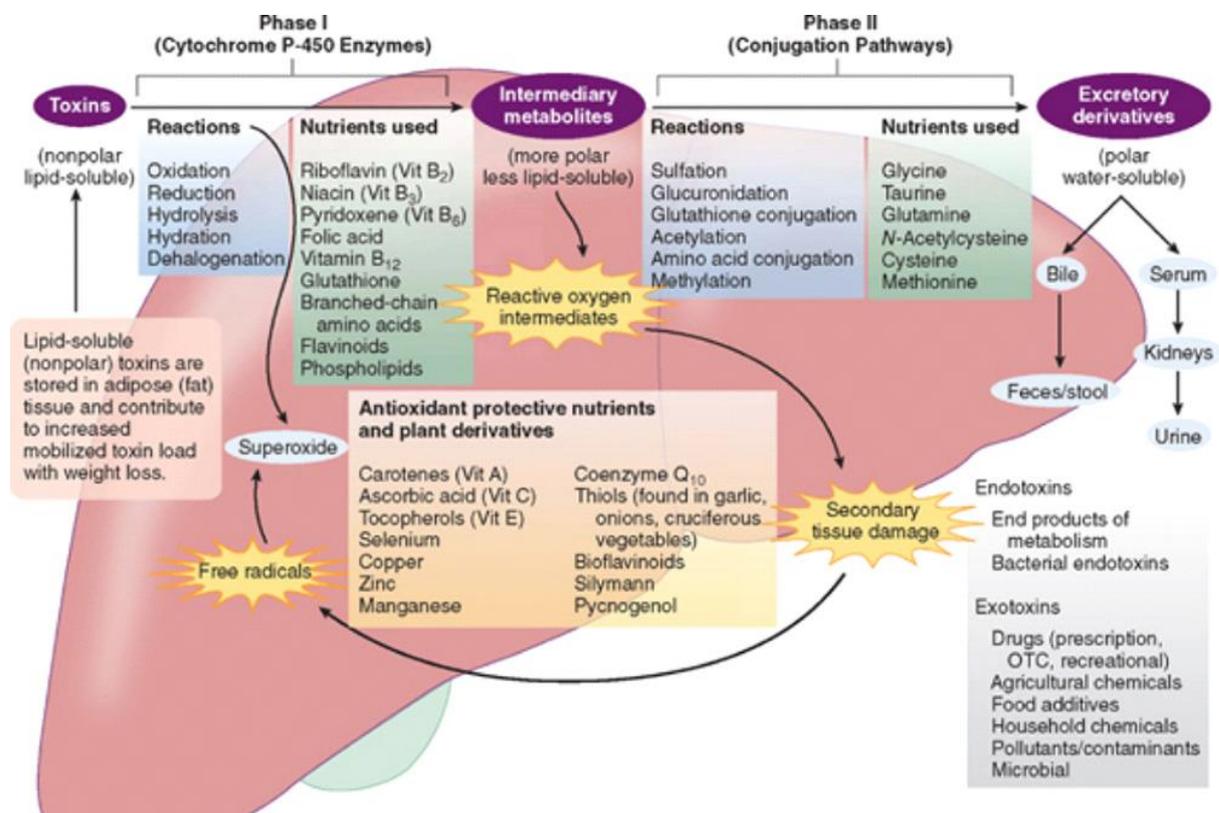
Principi nutritivi per la Fase I e II sono:

- Glutatione e i suoi precursori (Glicina – Cisteina – Acido glutamico)
- Aminoacidi e composti solfonati: Cisteina, Metionina, Taurina, NAC (N-Acetil-Cisteina), SAME (S-adenosilmetionina);
- Altri aminoacidi: Glicina, Glutamina, Arginina, Ornitina;
- Vitamine: B1, B2, B5, B6, B12, C, Acido folico, Colina;
- Sali minerali e oligoelementi: Magnesio, Zinco, Rame, Molibdeno, Selenio.

Fase III

Una volta completata la fase II, le tossine disattivate sono pronte per essere definitivamente eliminate tramite il torrente sanguigno dirette verso l'emuntore specifico. La disintossicazione

di fase III richiede quindi che i trasportatori rimuovano le tossine dalle cellule. Questi trasportatori sono presenti nel fegato, nei reni, nell'intestino e nel cervello. Il processo di trasporto richiede ATP che deriva da vitamine del gruppo B, acido folico, CoQ10, aminoacidi e altri nutrienti. Il fegato trasferisce le tossine nel sistema biliare, la bile scarica le tossine ridotte e "marcate" nell'intestino tenue (queste tossine possono essere riassorbite nel flusso sanguigno) e infine eliminate con le feci. Nel rene e nell'intestino le tossine vengono rimosse dal sangue e quindi escrete rispettivamente tramite urine e feci. Nel cervello le tossine vengono rimosse dalle cellule e inviate al sangue per l'escrezione (tramite l'apparato gastro-intestinale). È questa la fase di drenaggio propriamente detta. Anche i processi depurativi, drenanti sono in realtà fenomeni epigenetici.



Equilibrio tra fase I e fase II

Abbiamo visto che I prodotti di fase I sono potenzialmente più tossici dei composti originali. Ciò non causa problemi se la fase II funziona normalmente e avviene una corretta espulsione (escrezione). Vi sono molte sostanze che possono sovraregolare o sottoregolare le varie fasi; questo squilibrio può portare ad accumulo di sostanze tossiche, danni cellulari e persino danni agli organi.

- Fase I - sovrastimolazione: caffeina, alcol, nicotina, diossina, pesticidi, grassi saturi, organofosfati, esalazioni di vernice, sulfonamidi, gas di scarico, barbiturici, dieta iperproteica ecc.
- Fase I - inibizione e potenziale arresto: benzodiazepine, paracetamolo, antistaminici, alcuni farmaci contro il bruciore di stomaco, alcuni antimicotici, pompelmo, curcumina, capsaicina, olio di chiodi di garofano.
- Fase II - sovrastimolare: cibi contenenti zolfo, aminoacidi ecc.
- Fase II - inibizione: eccesso di alcol, farmaci antinfiammatori non steroidei (acido acetilsalicilico, ibuprofene, ketoprofene ecc.), fame, digiuno, malnutrizione ecc.

Cavolo, broccoli, i cavolini di Bruxelles e altre crucifere (brassicacee) stimolano sia la detossificazione di Fase I sia di Fase II grazie alla presenza di sulforafano, così come lo xanthumolo del luppolo e la silimarina del cardo mariano. Il *cardo mariano* (ricco in silimarina) è considerata la pianta che esercita più benefici al fegato, l'epato-protettore per eccellenza (si è dimostrato efficace nel proteggere il fegato dai danni chimici e da sostanze altamente tossiche), in grado anche di favorire appunto i processi di detossificazione ma senza arrivare all'esaurimento del glutazione. Il cardo mariano infatti favorisce la produzione di glutazione; inoltre agisce come antiossidante e aumenta la rapidità con cui si rigenera il tessuto epatico (oltre a possedere attività anticancerogena). La *curcumina* (*Curcuma longa*) merita un discorso a parte in quanto inibisce (rallenta) la Fase I ma contemporaneamente stimola la Fase II. Questo effetto può risultare molto utile ad es. per la prevenzione di determinati tipi di tumori.

Le persone che sono abitualmente esposte alle tossine possono stimolare eccessivamente l'attività del citocromo P450 e creare così talmente tanti radicali liberi che il corpo non riesce a "domarli". Anche per tale motivo necessitiamo di abbondanti alimenti vegetali che forniscano questi nutrienti antiossidanti (oltre a quelli indispensabili al processo disintossicante). Fornire al corpo antiossidanti più che sufficienti è l'unico modo per essere sicuri che l'organismo possa stare al passo col processo di espulsione delle tossine scomposte, evitando così il rischio di instaurarsi, fra l'altro, di uno stato infiammatorio sistemico cronico. Inoltre gli antiossidanti aiutano a creare un pH equilibrato nel corpo (il che serve anche a prevenire patologie molto serie come il cancro).

L'attività degli enzimi di detossificazione di Fase I diminuisce con l'età e l'invecchiamento riduce il flusso di sangue al fegato; ecco perché l'attività fisica è essenziale per la circolazione del sangue (e ancor più della circolazione linfatica). Inoltre, gli anziani hanno spesso una dieta povera di nutrimenti che compromette la detossificazione.

Conclusione

"Se fossimo in grado di fornire a ciascuno la giusta dose di nutrimento e di esercizio fisico né in eccesso né in difetto, avremmo trovato la strada della salute" (Ippocrate)

È plausibile immaginare che ai tempi di Ippocrate non fossero presenti numerose situazioni di stress cronico come invece oggi accade. Seppur alimentazione e movimento restano per tutta la vita embriologicamente funzioni primarie rispetto al pensiero, in diversi casi l'aggiunta di un "V pilastro di Kousmine" diviene necessario, ed esso può esser costituito da tecniche di gestione dello stress quali PNL (Programmazione Neuro-Linguistica), Mindfulness, yoga, massaggio antistress e naturalmente moderne psicoterapie.

Sta di fatto che dal punto di vista biologico dovremmo vivere fino a ca. 120 anni. Cibi devitalizzati, additivi chimici (ne introduciamo nell'organismo mediamente 12kg/anno), dipendenza da eccitotossine (alcol, fumo, caffè, droghe), farmaci chimici, microrganismi patogeni, disidratazione, ossigeno insufficiente (presente nell'aria delle grandi città per il 16% invece che 40-50%) accorciano inesorabilmente la nostra vita e ancor più la nostra salute. Infatti se risulta pur vero che l'aspettativa di vita aumenta, tale tendenza si sta riducendo (81.5 anni nel 2006, 82 anni nel 2016) mentre rapidamente si abbassa la soglia media di insorgenze delle malattie neurodegenerative (71 anni nel 2006, 59 anni nel 2016).

In un tempo in cui l'essere umano sembra sempre più assoggettato a regole di mercato che ormai non risparmiano neanche il mondo della salute, riscoprire la centralità del "terreno" della persona, nella sua individualità, significa tornare a considerare e anche ad apprezzare probabilmente il principale strumento del processo di guarigione (talvolta capace di risultati insperati).

In circa quattro miliardi di anni vita su questo pianeta, gli esseri umani si sono evoluti quali aggregati di circa 6×10^{12} di cellule disperse all'interno di un elemento fluido e "ospiti" del microbiota.

A partire dal livello microscopico un network globale composto da sottosistemi integrati fra loro si espande funzionalmente e strutturalmente, quale vortice di tensegrità, fino a coinvolgere l'intero nostro organismo e forse non solo. Forse si potrebbe cominciare a ipotizzare che questo vortice possa aver inizio in sistemi ancor più nanoscopici ed espandersi infinitamente al di fuori del nostro organismo immergendosi nel *entanglement quantico*.

Non c'è dubbio che la “medicina del terreno” e i suoi primari fondamenti (detossificazione, nutrizione, esercizio fisico) possa rappresentare il fulcro, la base da cui partire per sempre meglio comprendere l'entità, la natura e lo scopo di questa globale elica dinamica.

La ricerca ha certo ancora tanto, forse quasi tutto, da scoprire, la medicina resta un'arte e non una scienza esatta. La “medicina del terreno” va rivalutata e considerata come nei tempi in cui non vi era la presenza di un'industria farmaceutica mostrata come “onnipotente”, così come va ribadita l'importanza della medicina empirica, come già Catherine Kousmine aveva ben dimostrato, seppur entrambe in un'ottica aggiornata e quindi ancor più efficace. Al contempo la “imperante” medicina allopatrica, mirante alla soppressione e alla sostituzione, andrebbe più correttamente ricollocata negli specifici ambiti in cui essa si dimostra effettivamente essenziale e necessaria, quali eventi traumatici, stati di emergenza e deficit genetici alla nascita. In ogni caso, qualunque essa sia, la Medicina deve sicuramente essere interpretata in una visione integrata, in cui più specialisti collaborano sinergicamente nella gestione delle varie sorgenti di influenza del grande network microbiota-cellula-MEC-uomo-ambiente-universo.

Bibliografia

- Acharya S, Shukla S, Mahajan SN, Diwan SK., “Molecular mimicry in human diseases-phenomena or epiphenomena?”, *J Assoc Physicians India*, Mar;58:163-8, 2010
- Adarme-Vega T., Lim D., Timmins M., Vernen F., Li Y., Schenk P., “Microalgal biofactories: A promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production”, *Microb. Cell Fact.*, 11;2012
- Ader R., “Psychoneuroimmunology”, *Academic press*, 1981
- Albarrati A.M., Alghamdi M.S.M., Nazer R.I., Alkorashy M.M., Alshowier N. & Gale N., “Effectiveness of low to moderate physical exercise training on the level of low-density lipoproteins: a systematic review”, *BioMed Research International*, 1–16:2018
- Albergati F. G., Bacci A., Mancini S., “La matrice extracellulare”, *Minelli editore*, 2004
- Alberts B. et al, “Molecular Biology of the Cell”, *Garland Sciences Textbooks*, 2002
- Alhosin M., Leon-Gonzalez A. J., Dandache I., et al., “Bilberry extract (Antho 50) selectively induces redox-sensitive caspase 3-related apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells by targeting the Bcl-2/Bad pathway”, *Scientific Reports*, p. 89-96;5:2015
- Allen J.M., Mailing L.J., Niemi G.M. et al., “Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans”, *Med Sci Sports Exerc*, 50(4):747-757, Apr 2018
- Amendola A., Cerioli N.L., Migliore L., “Ormesi: la rivoluzione dose/risposta”, *Monografie APAT*, pp. 1-31, 2006
- Amendola A., Cerioli N.L., Migliore L., “Ormesi”, *Enciclopedia Medica Italiana*, , III Aggiornamento, II tomo, coll. 2707-2714, *UTET Torino*, 2008
- Athenstaedt H, Zellforsch Z., “Permanent Electric Polarisation and Pyroelectric behaviour of the Vertebrate Skeleton”, in *PubMed*, 1969
- Arcidiacono B., Iiritano S., Nocera A., Possidente K., Nevolo M.T., Ventura V., Foti D., Chiefari E. et al., “Insulin resistance and cancer risk: an overview of pathogenetic mechanisms”, *Journal of Diabetes Research [Special issue]*, 1-12, 2012
- Arenas-Padilla M, Mata-Haro V., “Regulation of TLR signaling pathways by microRNAs: implications in inflammatory diseases”, *Cent Eur J Immunol.*, 43(4):482-489, 2018
- Athenstaedt H, “Pyroelectric and piezoelectric properties of vertebrates”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 238, pp 68-110, 1974

- Ayala García MA, González Yebra B, López Flores AL, Guaní Guerra E. “The major histocompatibility complex in transplantation”, *J Transplant.*, 2012
- Baldwin K.M., Haddad F., Pandorf C.E., Roy R.R., Edgerton V.R., ”Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms”, *Physiol.*, 11 October 2013
- Barański M, Srednicka-Tober D, Volakakis N, Seal C et al, “Higher antioxidant and lower cadmium concentrations and lower incidence of pesticide residues in organically grown crops: a systematic literature review and meta-analyses“, *Br J Nutr*, Sep 14;112(5):794-811, 2014
- Baroni L. et al, “Effect of a Klamath algae product (“AFA-B12”) on blood levels of vitamin B12 and homocysteine in vegan subjects: a pilot study”, *Int J Vitam Nutr Res*, 79(2): p. 117-23. 2009
- Barros L.F., “Metabolic signaling by lactate in the brain”, *Trends Neurosci.*, 36, pp. 396-404, 2013
- Bazan NG, De Turco EBR, “Pharmacological Manipulation of Docosohexaenoic Phospholipid Biosynthesis in Photoreceptors Cells”, in *J Ocul Pharmacol*; 10: 591-604, 1994
- Bell K.E., Von Allmen M.T., Devries, M.C. & Phillips S.M., “Muscle disuse as a pivotal problem in sarcopenia-related muscle loss and dysfunction”, *The Journal of Frailty & Aging*, 5(1):33-41, 2016
- Bell J., Tocher D., Henderson R., Dick J., Crampton V, “Altered fatty acid compositions in atlantic salmon (*Salmo Salar* L.) fed diets containing linseed and rapeseed oils can be partially restored by a subsequent fish oil finishing diet”, *J. Nutr.* 133:2793–2801, 2003
- Bellingeri P., Scoglio S., Bonucci M., “Complementary treatment of mood disturbances in terminally ill oncological patients with the Aphanizomenon flos aquae extract Klammin®, *Adv Complement Alt Med.*, 1(3), 2018
- Belkaid Y, Hand TW., “Role of the microbiota in immunity and inflammation”, *Cell.*, 157:121–41, 2014
- Benedetti S, “Stato antiossidante e perossidazione lipidica in risposta alla supplementazione con alga Klamath”, *Medicina Naturale*, 6: p. pp. 67-71, 2003
- Benedetti S et al, “Oxygen radical absorbance capacity of phycocyanin and phycocyanobilin from the food supplement Aphanizomenon flos-aquae”, *J Med Food*, 13(1): p. 223-7, 2010

- Benedetti Y, “Neuromodulatory and neuroprotective activity of the micro-algae *Aphanizomenon Flos Aquae*”, *University of Urbino*, Faculty of Science, Thesis for Doctorate in Biochemical and Pharmacological Methodologies, 2007
- Benjamin, E.J., Muntner, P. Alonso, A., Bittencourt, M.S., Callaway, C.W., Carson, A.P., Chamberlain, A.M., Chang, A.R. et al., “Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association”, *Circulation*. 139(10):e56-528, 2019
- Berg D.E., M. Howe M, ”Mobile DNA”, *American Society for Microbiology*, 1989
- Bertolini S, “Corso di Perfezionamento Infiammazione cronica: gestione e prevenzione”, *Dispense*, Unicusano, Roma, 2022
- Bhat V., Madyastha K.M., “C-Phycocyanin: A Potent Peroxyl Radical Scavenger in Vivo and in Vitro”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 275, 20–25, 2000
- Biondi M., “Mente, cervello e sistema immunitario”, *McGraw-Hill*, 2003
- Bloom F.E., “Neurotransmitters: past, present and future directions”, in *FASEBJ*, 2 , 1988
- Booyens J, Louwrens CC, Katzeff IE., “The role of unnatural dietary trans and cis unsaturated fatty acids in the epidemiology of coronary artery disease”, *Med Hypotheses*, vol. 25, n.3, p. 175–82, 1988
- Borges CV et al, “Nutritional value and antioxidant compounds during the ripening and after domestic cooking of bananas and plantains”, *Food Research International*, Volume 132, June 2020
- Borin L et al, “Essential amino acid mixtures drive cancer cells to apoptosis through proteasome inhibition and autophagy activation”, *The Febs J*, 08 Aprile 2017
- Borod E. et al., “Effect of Consuming Omega Tech eggs on maternal and infant blood”, Third Intl. Congress on the Intl. Soc. For the Study of Fatty Acids and Lipids, Lyon, France, 2000
- Bosco C., Belli A., Astrua M., “Dynamometer for evaluation of dynamic muscle work”, *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 70(5):379-86, 1995
- Bosman ES, Albert AY et al, “Skin Exposure to Narrow Band Ultraviolet (UVB) Light Modulates the Human Intestinal Microbiome”, *Front Microbiol*, Oct 24, 2019
- Bottaccioli F., “Psiconeuro Endocrino Immunologia”, *Red studio*, 2005
- Bottaccioli F., “Epigenetica e Psiconeuro Endocrino Immunologia”, *Edra*, 2014

- Bouchard C, Blair, S.N. & Katzmarzyk, P.T. 2015. Less sitting, more physical activity, or higher fitness? *Mayo Clinic Proceedings*. 90(11):1533-1540, 2015
- Brasse-Lagnel C, Lavoinne A, Husson A, “Control of mammalian gene expression by amino acids, especially glutamine”, *The Febs J*, 2009
- Brigo B., “Salute e benessere con le piante”, *Gribaudo*, 2009
- Bruni A., “Farmacognosia Generale e Applicata – I farmaci naturali”, *Piccin*, 1999
- Budwig J., “Oil-protein-diet-cookbook”, Apple Publishing Company, 1996
- “Budwig Center Guide 2022”, *Budwig site*, 3/2022
- Bukhari A.I., Shapiro J.A., Adhya S.L., “DNA insertion elements, plasmids and episomes”, *Cold Spring Harbor*, 1977
- Burdge G., Calder P., “Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults”, *Reprod. Nutr. Dev.*, 45:581–597, 2005
- Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F, “Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling”, *Cell Metab.*, 22:658–68, 2015
- Calder P.C. and Kew S., “The Immune System: A Target for Functional Foods?”, *British Journal of Nutrition*, 88, S165-S176, 2002
- Calder PC, “Inflammatory Disease Processes and Interactions with Nutrition”, *Brit J Nutrition*, 2009
- Calder PC, “n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases”, *J. Clin. Nutr*, 83:1505–1519, 2006
- Calder PC, “Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity”, *Lipids*, 36:1007–1024, 2001
- Campagna P., “Manuale ragionato di fitoterapia”, *Minerva Medica*. 2009
- Capasso F., Grandolini G., Izzo A. A, “Fitoterapia – impiego razionale delle droghe vegetali”, *Springer*, 2006
- Capasso F., De Pasquale R., Grandolini G., “Farmacognosia - Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali”, *Springer*, 2011
- Capurso L, “Il microbiota intestinale”, *Recenti Prog Med*, 107: 257-266, 2016
- Carlson S.E., “Arachidonic acid status of human infants: influence of gestational age at birth and diets with very long-chain n-3 and n-6 fatty acids”, *Journal of Nutrition*, 126(S): 1092-1096, 1996

- Carrie I, et al., “Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation: effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice”, in *Nutr Neuroscim*, Feb;5(1):43-52, 2002
- Chen H, Anderson RE, “Differential incorporation of DHA and AA in frog retinal pigment epithelium”, *J Lipid Res*, 34:1943-55, 1993
- Chidi-Ogbolu N. & Baar K., “Effect of estrogen and musculoskeletal performance and injury risk”, *Frontiers in Physiology*, 2019
- Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S. et al., “Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly”, *Nature*, 488: 178 –84, 2012
- Clandinin MT et al., “Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues, in Early Human Development”, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 5: 355-366/1981
- Clarke S.F., Murphy E.F., O’Sullivan O. et al., - “Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity”, *Gut*, 2014
- Clienti C., Indelicato C., Marino A., “Modelli viscoelastici del tessuto osseo mediante prove di rilassamento”, in *Atti del XXXVI Convegno Nazionale Associazione Italiana per l’Analisi delle Sollecitazioni (AIAS)*, Napoli, 2007
- Colberg S.R., Sigal R.J., Fernhall B., Regensteiner J.G., Blissmer B.J., Rubin R.R., Chasan-Taber L., Albright A.L et al., “Exercise and Type 2 diabetes”, *Diabetes Care*. 33(12):e147-167, 2010
- Cook-Mills J. M., Abdala-Valencia H., Hartert T., “Two faces of vitamin e in the lung”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188:279–284, 2013
- Corsetti G et al, “Body Weight Loss and Tissue Wasting in Late Middle-Aged Mice on Slightly Imbalanced Essential/Non-essential Amino Acids Diet”, *Front. Med.*, 17 May 2018
- Craft L.L. & Perna, F.M., “The benefits of exercise for the clinically depressed”, *The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 6(3):104-111, 2004
- Curcio CA, et al., “Photoreceptors loss in age-related macular degeneration”, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37: 1236-1249, 1996
- Cyrino LAR et al., “Effect of Quercetin on Plasma Extravasation in Rat CNS and Dura Mater by ACE and NEP Inhibition”, *Phytoter Res*, 16, 545-49, 2002
- Daley A., Stokes-Lampard, H., Thomas, A. & MacArthur, C., “Exercise for vasomotor menopausal symptoms”, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 5: 2014

- Dardevet D., Rieu I., Fafournoux P., Sornet C., Combaret L., Bruhat A., Mordier S., Mosoni L., Grizard J., “Leucine: a key amino acid in ageing-associated sarcopenia?”, *Nutr Res Rev*, 16(1):61-70, 2003
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al., “Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome”, *Nature*, 505:559–63, 2014
- Davidsen P.K., Gallagher I.J., Hartman J.W., Tarnopolsky M.A. et al, “High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression”, *PMID*, 2010
- Davis D et al, “Changes in USDA Food Composition Data for 43 Garden Crops, 1950 to 1999”, *Journal of the American College of Nutrition*, vol 23(6), Pages 669-682, 2004
- Dechent WJ, Ketteler M., “Magnesium basics”, *Clin Kidney J*, 5(Suppl 1): i3-i14, 2012
- Delion S. et al., “Linoleic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic transmission”, in *Journal of Neurochemistry*, 66:1582-1591, 1996
- De Oliveira G.D., Oancea S.C., Nucci L.B. & Vogeltanz-Holm N., “The association between physical activity and depression among individuals residing in Brazil”, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 53, 2018
- Diaz EO, Galgani JE, Aguirre CA, Atwater IJ, Burrows R., “Effect of glycemic index on whole-body substrate oxidation in obese women”, *Int J Obes (Lond)*, Jan;29(1):108-14, 2005
- Dienel G.A., “The metabolic trinity, glucose-glycogen-lactate, links astrocytes and neurons in brain energetics, signaling, memory, and gene expression”, *Neurosci. Lett.*, 637 pp. 18-25, 2017
- Dieppe P.A., “Rheumatology”, in *Journal of Rheumatology* 38, pp 338-345, 1995
- Dimitrov S., Hulteng E. & Hong S., “Inflammation and exercise: Inhibition of monocytic intracellular TNF production by acute exercise via β 2-adrenergic activation”, *Brain Behav Immun*, 61:60-68, 2017
- Doughman D., Krupanidhi S., Sanjeeve C., “Omega-3 fatty acids for nutrition and medicine considering microalgae oil as a vegetarian source of EPA and DHA”, *Curr. Diabetes Rev.*, 3:198–203, 2007
- Dwivedi Y., “Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide”, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5:433-449, 2009
- Evans W.J., “Protein nutrition, exercise and aging”, *J Am Coll Nutr*. 23(6 Suppl), 2004

- Fain J.M., Sheperd R.E., “Hormonal regulation of lipolysis”, in *Adv. Exper. Med. Biol.* 111, pp 43-79, 1979
- FAO/WHO Expert Committee, “The role of essential fatty acids in neural development: implications for perinatal nutrition”, in *Am J. Clin Nutr*, 57/5 Suppl) 703S-710S, 1994
- Fardet A, “New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre?”, *Nutrition Res Rev* 2, 2010
- Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA, “The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome “at-risk” population”, *Int J Obes (Lond)* 37:216–23, 2013
- Federici M et al, “Trace amines depress GABA B response in dopaminergic neurons by inhibiting G-betagamma-gated inwardly rectifying potassium channels”, *Mol Pharmacol*, 67(4): p. 1283- 90, 2005
- Fell, D.B., Joseph, K.S., Armson B.A. & Dodds L., “The impact of pregnancy on physical activity level”, *Maternal and Child Health Journal*. 13(5):597-603, 2009
- Feng J, Lee SJ, Resta-Lenert S, “Effect of probiotic and commensal bacteria on vitamin D-receptor and calcium transport protein expression in intestinal epithelial cells in vitro”, *Gastroenterology*, 128: A-47204, 2005
- Fenton JJ, Gurzell EA, a1Emily et al, “Red blood cell PUFAs reflect the phospholipid PUFA composition of major organs”, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, Volume 112, September, Pages 12-23, 2016
- Fernandes J., Arida R.M., Gomez-Pinilla F., “Exercise as an Epigenetic Modulator of Brain Plasticity and Cognition”, *PMID*, 2017
- Fiatarone M.A., Marks E.C., Ryan N.D., Meredith C.N., Lipsitz L.A. & Evans W.J, ”High-intensity strength training in nonagenarians: effects on skeletal muscle”, *The Journal of the American Medical Association*. 263(22):3029-3034, 1990
- Field CJ, Johnson IR, Schley PD, “Nutrients and their role in host resistance to infection”, *Journal of Leukocyte Biology*,71, 2002
- Field C.J., Clandinin M.T. et al., “PUFA and T-cell Function: Implications for the Neonate”, *PUFA in Maternal and Child Care*, Sept. 10-13, 2000
- Field CJ, Blewett HH, Proctor S, Vine D, “Human health benefits of vaccenic acid”, *Applied Physiology Nutrition and Metabolism*, October 2009
- Field CJ et al, ”Immune system maintenance requires a steady intake of all the necessary vitamins, minerals, proteins, PUFA”, *Journal of Leukocyte Biology*, 71, 2002

- Finnegan D.J., “Eukaryotic transposable elements and genome evolution”, *Trends in Genetics*, 5, pp. 103-07, 1989
- Firenzuoli F., “Fitoterapia – Guida all’uso clinic delle piante medicinali”, *Edra*, 2008
- Furth J.J., in *J of Gerontology*, 2001
- Fuss J., Steinle J., Bindila L., Auer M.K., Kirchherr H., Lutz B. & Gass P., “A runner’s high depends on cannabinoid receptors in mice”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 112(42), 2015
- Galgani J, Aguirre C, Diaz E., “Acute effect of meal glycemic index and glycemic load on blood glucose and insulin responses in humans”, *Nutr J.*, Sep 5;5:22, 2006
- Galimberti D., Gidaro G. B., Calabrese V. et al, ”Nutrigenomica ed epigenetica – Dalla biologia alla clinica”, *Edra*, giugno 2017
- Gennis R.B., “Biomembranes molecular structure and functions”, *Springer*, Verlag, 1989
- Ghadieh A.S. & Saab B., “Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults”, *Canadian Family Physician*”, .61(3):233-239, 2015
- Ghiselli A et al, “Linee guida per una sana alimentazione”, *CREA*, 2018
- Gibson RA, “Randomized trials with polyunsaturated fatty acid interventions in preterm and term infants: functional and clinical outcomes”, in *Lipids*, Sep;36(9):873-83; 2001
- Gilbert S.J., Wotton P.R., “Increased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy”, in *Cardiovascular Research*, 34, pp 377-383, 1997
- Glenn TC, Martin NA, Horning MA, McArthur DL, Hovda DA, Vespa P, Brooks GA, Lactate: brain fuel in human traumatic brain injury: a comparison with normal healthy control subjects”, *J. Neurotrauma*, 32, pp. 820-832, 2015
- Goldstein DR, “Aging, imbalanced inflammation and viral infection”, *Virulence*, 1(4):295-298, 2010
- Gonzales R. et al., “Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid induced colitis in rats”, in *Pharmacol Res*, Jan; 39(1): 55-9, 1999
- Goodpaster B.H., Park S.W., Harris T.B., Kritchevsky S.B., Nevitt, N. Schwartz A.V., Simonsick E.M., Tylavsky F.A. et al., “The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study”, *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Science*, 61(10), 2006
- Goodwin R.D., “Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States”, *Preventive Medicine*, 36(6):698-703, 2003

- Gordon B.R., McDowell C.P., Lyons M. & Herring M.P., “The effects of resistance exercise training on anxiety: a meta-analysis and meta-regression analysis of randomized controlled trials”, *Sports Medicine*, 47(12):2521-2532, 2017
- Grandi M., “Immunologia e fitoterapia”, *Tecniche nuove*, 2008
- Green P., Yavin E., “Mechanism of docosahesanoic acid accretion in the fetal brain”, in *Journal of Neuroscience Res.*, 52: 129-36, 1998
- Greten FR, Grivennikov SI; “Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences”, *Immunity*, Jul 16;51(1):27-41, 2019
- Groussard C, I. Morel, Chevanne M, Monnier M, Cillard J, Delamarche A, “Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study”, *J. Appl. Physiol.*, 89 , pp. 169-175, 2000
- Gunnar J, “Overweight and obesity in Sweden. A five year follow-up, 2004–2008”, *Scandinavian Journal of Public Health*, 38: 803–809, 2010
- Hamasaki, H. “Daily physical activity and type 2 diabetes: A review”, *World J Diabetes*, 7(12):243-251, 2016
- Hart AN et al, “Natural killer cell activation and modulation of chemokine receptor profile in vitro by an extract from the cyanophyta *Aphanizomenon flos-aquae*”, in *Journal of Med Food*, Sep;10(3):435-41, 2007
- Harvard University, “Fighting Inflammation”, *Special Health Report* (2020)
- Hashimoto T, Tsukamoto H, Takenaka S, Olesen ND, Petersen LG, Sorensen H, Nielsen HB, Secher NH, Ogoh S, “Maintained exercise-enhanced brain executive function related to cerebral lactate metabolism in men”, *FASEB J.*, 32, pp. 1417-1427, 2018
- Hay E.D., “Extracellular matrix”, in *J. of Cell.. Biol.*, 91, pp 205-223, 1980
- Hamasaki, H. “Daily physical activity and type 2 diabetes: A review”, *World J Diabetes*, 7(12):243-251, 2016
- Hart AN et al, “Natural killer cell activation and modulation of chemokine receptor profile in vitro by an extract from the cyanophyta *Aphanizomenon flos-aquae*”, in *Journal of Med Food*, Sep;10(3):435-41, 2007
- Hashimoto T, Tsukamoto H, Takenaka S, Olesen ND, Petersen LG, Sorensen H, Nielsen HB, Secher NH, Ogoh S, “Maintained exercise-enhanced brain executive function related to cerebral lactate metabolism in men”, *FASEB J.*, 32, pp. 1417-1427, 2018

- Herr N, Bode C, Duerschmied D. “The Effects of Serotonin in Immune Cells”, *Front Cardiovasc Med*, Jul 20, 2017
- Hibbeln J. et al., “Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy”, in *American Journal of Clinical Nutrition*, 62:1-9, 1995
- Hill MJ, “Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis”, *Eur J Cancer Prev*, 6(Suppl 1): S43-S45, 1997
- Hiroyuki Kato, Kimberly A Volterman, Daniel W D West , Katsuya Suzuki, Daniel R Moore, “Nutritionally non-essential amino acids are dispensable for whole-body protein synthesis after exercise in endurance athletes with an adequate essential amino acid intake”, *Amino Acids*, Dec;50(12):1679-1684, 2018
- Hooper LV et al, “Interactions Between the Microbiota and the Immune System”, *Science*, 336, 2012
- Hornstra G. et al., “Essential fatty acids in mothers and their neonates”, in *Am J of Clin Nutrition*, May; 71(5 Suppl.): 1262S-9S, 2000
- Hornstra G., “Essential fatty acids in pregnancy and early human development”, in *American Journal of Clinical Nutrition*, May; 71(5 Suppl.):1262s-69s, 2000
- Hossain MS et al., “Influence of DHA on cerebral lipid peroxide level in aged rats with and without hypercholesterolemia”, in *Neurosci. Letter*, 20, 244(3): 157-160, 1998
- Hsiao G. et al., “C-Phycocyanin, a Very Potent and Novel Platelet Aggregation Inhibitor from *Spirulina platensis*”, in *J Agric Food Chem.*, Oct 5;53(20):7734-40, 2005
- Hume ED, “Bechamp or Pasteur?: A Lost Chapter in the History of Biology Paperback”, *RB Pearson*, 2011
- Hulmi J.J., Tannerstedt J., Selänne H., Kainulainen H., Kovanen V., Mero A.A., “Resistance exercise with whey protein ingestion affects mTOR signaling pathway and myostatin in men”, *Appl Physiol* , 106(5):1720-9, 2009
- Hynes R., "Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines", in *Cell* 110 (6), pp 673-87, 2002
- Hwang EU et al., “Inhibitory effect of gallic acid and quercetine on UDP-glucose dehydrogenase activity”, *FEBS Lettere*, 582, 3783-97), 2008
- Ibrahim A., Mbodji K., Hassan A., Aziz M., Boukhattala N., Coeffier M., Savoye G., Dechelotte P., Marion-Letellier R., “Anti-inflammatory and anti-angiogenic effect of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in intestinal microvascular endothelium”, *Clin. Nutr.*;30:678–687, 2011
- Ingber D., “The architecture of life”, in *Scientific American*, January 1998, pp 48-57

- Ishihara K., Komatsu W., Saito H., Shinohara K., “Comparison of the effects of dietary alpha-linolenic, stearidonic, and eicosapentaenoic acids on production of inflammatory mediators in mice”, *Lipids*, 37:481–486, 2002
- Izzo M., “Matrix e metalloproteinasi e stress ossidativo”, in *Atti congresso UIP*, Roma, 2001
- Jäger R et al, “International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics”, *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2019
- James M., Ursin V., Cleland L., “Metabolism of stearidonic acid in human subjects: Comparison with the metabolism of other n-3 fatty acids”, *Am. J. Clin. Nutr.*, 77:1140–1145, 2003
- Jansson B, “Dietary, total body, and intracellular potassium-to-sodium ratios and their influence on cancer”, *Cancer Detect Prev*, 14(5):563-5, 1990
- Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F, “Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study”, *Am J Gastroenterol.*, 105:2195–201, 2010
- Jensen GS et al, “Consumption of *Aphanizomenon flos aquae* has rapid effects on the circulation and function of immune cells in humans”, in *Journal of the American Nutraceutical Association*, (2): 50–58, 2000
- Jeong WS, Jun M, Kong AT, “Nrf2: A Potential Molecular Target for Cancer Chemoprevention by Natural Compounds”, *Antioxid Redox Signal*, Jan-Feb;8(1-2):99-106, 2006
- Jiang W., Oken H., Fiuzat M., Shaw L., Martsberger C., Kuchibhatla M., Kaddurah-Daouk R., Steffens D., Baillie R., Cuffe M., et al., “Plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids and survival in patients with chronic heart failure and major depressive disorder”, *J. Cardiovasc. Trans. Res.*, 5:92–99, 2012
- Jobin C., “GPR109a: the missing link between microbiome and good health?”, *Immunity*, 40,1, 2014
- Kawabata K et al, “Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability”, *Food Funct*, May, 6 (5), 1399-1417, 2015
- Kaluza J et al, “Anti-inflammatory diet, survival and mortality”, *J Intern Med*; 285: 75–91, 2019
- Kamat JP, Devasagayam TP, “Chlorophyllin as an effective antioxidant against membrane damage in vitro and ex vivo”, *Biochim Biophys Acta*, 2 Sep 27;1487(2-3):113-27., 2000. Sep 27;1487(2- 3):113-27, 000

- Khan M et al, “C-phycoerythrin protects against ischemia-reperfusion injury of heart through involvement of p38 MAPK and ERK signaling”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290(5): p. H2136-45, 2006
- *Kidney Res Clin Pract*, dic;37(4): 384-392, 2018
- Kim CH, Park J, Kim M., “Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation”, *Immune Netw.*, 14:277, 2014
- Kingsman S.M., Kingsman A.J., “Ingegneria genetica”, *ISBN*, 1991
- Kirby T.J., McCarthy J.J., “MicroRNAs in skeletal muscle biology and exercise adaptation”, *Free Radic Biol Med.*, 64: 95–105, 2013
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A. & Nathan D.M., “Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin”, *New England Journal of Medicine*, 346(6):393-403, 2002
- Kobayashi N., Barnard J., Henning S., Elashoff D., Reddy S., Cohen P., Leung P., Hong-Gonzalez J., Freedland S., Said J., et al., “Effect of altering dietary $w-6/w-3$ fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2”, *Clin. Cancer Res.*;12:4670, 2006
- Kosa E et al, “Effects of beta-phenylethylamine on the hypothalamopituitary-adrenal axis in the male rat”, *Pharmacol Biochem Behav*, 67(3): p. 527-35, 2000
- Kousmine C, “Salvate il vostro corpo”, *Tecniche nuove*, 1992
- Kraus V.B., Sprow K., Powell K.E., Buchner D., Bloodgood B., Piercy K., George S.M. & Kraus W.E., “Effects of physical activity in knee and hip osteoarthritis: a systematic umbrella review”, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(6):1324-1339, 2019
- Kruger L., “Cutaneous sensory system”, in *Encyclopedia of Neuroscience*, Vol 1 Adelman G., 1987
- Kuhnt K., Degen C., Jaudszus A., Jahreis G., “Searching for health beneficial $n-3$ and $n-6$ fatty acids in plant seeds”, *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.*, 114:153–160, 2012
- Kujach S, Olek RA, Byun K, Suwabe K, Sitek EJ, Ziemann E, Laskowski R, Soya H, “Acute Sprint interval exercise increases both cognitive functions and peripheral neurotrophic factors in humans: the possible involvement of lactate”, *Neurosci.*, 13, p. 1455, 2019
- Kushak R, Drapeau C., Winter H., “Effect of algae *Aphanizomenon flos-aquae* on digestive enzyme activity and polyunsaturated fatty acids level in blood plasma”, *Gastroenterology*, 116:A559, 1999

- Kuriakose GC, Kurup MG., “Evaluation of renoprotective effect of *Aphanizomenon flos-aquae* on cisplatin-induced renal dysfunction in rats”, *Ren Fail.*, 30(7):717-25, 2008
- Kushak R, Drapeau C, Winter H., “Effect of algae *Aphanizomenon flos-aquae* on digestive enzyme activity and polyunsaturated fatty acids level in blood plasma”, *Gastroenterology*, 116:A559, 1999
- Kushak R, Van Cott E, Winter H, “Blue-green alga *Aphanizomenon flos-aquae* as a source of dietary polyunsaturated fatty acids and a hypocholesterolemic agent”, *American Chemical Society, Chemistry and nutrition, National Meeting. Anaheim, CA, A045(Jana Vol. 3, No. 4)*, 1999
- Kwon HS, Koh SH, “Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes”, *Transl Neurodegener.* Nov 26;9(1):42, 2020
- Kyle D., “The large-scale production and use of a single-cell oil highly enriched in docosahexaenoic acid”, *ACS Symp. Ser.;*788:92–107, 2001
- La Merrill M.A., Vandenberg N.L., Smith M.T. et al, “Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification”, *Nature Reviews Endocrinology*, volume 16, pages45–57, 2020
- Lemke S., Vicini J., Su H., Goldstein D., Nemeth M., Krul E., Harris W., “Dietary intake of stearidonic acid-enriched soybean oil increases the omega-3 index: Randomized, double-blind clinical study of efficacy and safety”, *Am. J. Clin. Nutr.*, 92:766–775, 2010
- LenihanGeels G et al, “Alternative Sources of Omega3 Fats”, *Nutrients*, 5, 2013
- Li J. et al., “Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S”, *J Am Coll Cardiol.*, 76(19):2181–93, 2020
- Liang T., Zhang X., Xue W., Zhao S., Zhang X., Pei J., “Curcumin induced human gastric cancer BGC-823 s apoptosis by ROS-mediated ASK1-MKK4-JNK stress signaling pathway”, *International Journal of Molecular Sciences*, 15:15754–15765, 2014
- Lim SY et al., “Intakes of dietary DHA ethyl ester and egg phosphatidylcholine improve maze-learning ability in young and old mice”, in *Journal of Nutrition*, 130(6): 1629-32, 2000
- Lodish H, Berk A., Matsudaira P., Kaiser C.A., Krieger M., Scott M.P., Zipursky S.L., Darnell J., “Molecular Biology of the Cell”, p963. *WH Freeman: New York*, 2004

- Long J et al, “Neuronal mitochondrial toxicity of malondialdehyde: inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in rat brain mitochondria”, *Neurochem Res*, 34(4): p. 786-94, 2009
- Lopez MJ et Mohiuddin. SS, “Biochemistry, Essential Amino Acids”. *StatPearls*, 2021
- Lundin A, Bok CM, Aronsson L, Björkholm B, Gustafsson JA, Pott S, et al, “Gut flora, toll-like receptors and nuclear receptors: a tripartite communication that tunes innate immunity in large intestine”, *Cell Microbiol.*, 10:1093–103, 2008
- Luo H et al, “Sport Medicine in the Prevention and Management of Cancer”, *Integrative Cancer Therapies*, volume 18: 1–14, 2019
- Madhyastha HK et al, “uPA dependent and independent mechanisms of wound healing by C-phycoyanin”, *J Cell Mol Med*, 12(6B): p. 2691-703, 2008
- Madhyastha H.K. et al., “Purification of c-phycoyanin from *Spirulina fusiformis* and its effect on the induction of urokinase-type plasminogen activator from calf pulmonary endothelial cells”, *Phytomedicine* 13, 564–569, 2006
- Maier L. et al, “Blooming' in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution”, *Nature*, 2013
- Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, Fields CJ, Woods JA, “Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health”, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 47 , pp. 75-85, 2019
- Mann S., Beedie C. & Jimenez A., “Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations”, *Sports Medicine*, 44(2):211-221, 2014
- Makrides M. et al., “Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy?”, in *Lancet*, 345(8963) 1463-8, 1995
- Matthew J. Paszek, et al., “Tensional homeostasis and the malignant phenotype”. in *Cancer Cell*, Vol. 8, pp. 241-254, settembre 2005
- Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, et al, “Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk”, *J of Clinical Oncology*, 2019
- Mayne S.T., “Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans”, *FASEB J*, 10(7): p. 690-701. 6, 1996
- Mcleod C., Stokes T., & Phillips S., “Resistance Exercise Training as a Primary Countermeasure to Age-Related Chronic Disease”, *Frontiers in Physiology*, 10:645, 2019

- Mengoni M, “Corso di Perfezionamento Infiammazione cronica: gestione e prevenzione”, *Dispense*, Unicusano, Roma, 2022
- Mengoni M, “50 Sfumature di Budwig”, *Tecniche Nuove*, 2018
- Mengoni M, “Cucina Vegana e Metodo Kousmine”, *Tecniche Nuove*, 2015
- Mengoni M, “Psicoalimentazione – Nutrire il corpo e la mente”, *Psicoalimentazione.it*, 2023
- Metter E.J., Talbot L.A., Schragger M., Conwit R., “Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men”, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 57(10):B359-65, 2002
- Meyer J.D., Koltyn K.F., Stegner A.J., Kim J-S. & Cook D.B., “Influence of exercise intensity for improving depressed mood in depression: a dose-response study”, *Behavior Therapy*, 47(4):527-537, 2016
- Miller M., Nichols P., Carter C., “n-3 oil sources for use in aquaculture—Alternatives to the unsustainable harvest of wild fish”, *Nutr. Res. Rev.*, 21:85–96, 2008
- Milner JA, “Molecular targets for bioactive food components”, *Journal of Nutrition*, 134, 2004
- Mishra N., Mishra V. N. & Devanshi, “Exercise beyond menopause: Dos and don'ts”, *Journal of Mid-Life Health*. 2(2):51-56, 2011
- Mitchell J.H., Schmidt R.F., “Cardiovascular reflex control by afferent fiber from skeletal muscle receptors”, Sheperd JT et al., *Handbook of Physiology*, Sect. 2, Vol III, 1977
- Mohammed A., Janakiram N., Brewer M., Duff A., Lightfoot S., Brush R., Anderson R., Rao C. Endogenous, “n-3 polyunsaturated fatty acids delay progression of pancreatic ductal adenocarcinoma in Fat-1-p48^{Cre/+}-LSL-Kras^{G12D/+} mice”, *Neoplasia*, 14:1249–1259, 2012
- Mohle L, Mattei D, Heimesaat MM, Bereswill S, Fischer A, Alutis M, French T et al, “Ly6C(hi) monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis”, *Cell Rep.*, 15 pp. 1945-1956, 2016
- Montana G, “Studio dell'interazione tra Nrf2 e NF-kb. Interruttori dell'inflammatione”, *Consiglio Nazionale delle Ricerche*, 2016
- Moore S.C., Lee I., Weiderpass E., Campbell P.T., Sampson J.N., Kitahara C.M., Keadle S.K., Arem H. et al. “Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults” *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*, 176(6):816-825, 2016

- Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, “Trans fatty acids and cardiovascular disease”, *N Engl J Med*, Apr 13; 354(15):1601-13., 2006
- Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, Rimm EB, “Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 79, Issue 4, April, Pages 606–612, 2004
- Musa-Veloso K., Binns M., Kocenas A., Chung C., Rice H., Oppedal-Olsen H., Lloyd H., Lemke S., “Impact of low v. moderate intakes of long-chain *n*-3 fatty acids on risk of coronary heart disease”, *Br. J. Nutr.*, 106:1129–1141, 2011
- Nagaoka S et al, “A novel protein C-phycoyanin plays a crucial role in the hypocholesterolemic action of *Spirulina platensis* concentrate in rats”, *J Nutr*, 135(10): p. 2425-30, 2005
- Nakagawa Y, Chiba K.; “Role of microglial m1/m2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases”, *Pharmaceuticals* (Basel), Nov 25;7(12):1028-48, 2014
- Negro M, D’Antona G, “*Aminoacidi essenziali, metaboliti e vitamina D: interplay nella riabilitazione muscolare e metabolica*”, *Quaderni di Medicina e Chirurgia*, 2020
- Nie D., Che M., Grignon D., Tang K., Honn K., “Role of eicosanoids in prostate cancer progression”, *Cancer Metast. Rev.*, 20:195–206, 2001
- Nigro C., Leone A., Raciti G.A., Longo M. et al, “Methylglyoxal-Glyoxalase 1 Balance: The Root of Vascular Damage”, in *PubMed Central*, gennaio 2017
- Nindl B.C., Pierce J.R., Rarick K.R., Tuckow A.P., Alemany J.A., Sharp M.A., Kellogg M.D., Patton J.F., “Twenty-hour growth hormone secretory profiles after aerobic and resistance exercise”, *Med Sci Sports Exerc*, 46(10):1917-27, 2014
- Nishida N., Arizumi T., Takita M., et al., “Reactive oxygen species induce epigenetic instability through the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in human hepatocarcinogenesis”, *Digestive Diseases*, 31(5-6):459–466, 2013
- Norris PC, Skulas-Ray AC et al, “Identification of specialized pro-resolving mediator clusters from healthy adults after intravenous low-dose endotoxin and omega-3 supplementation: a methodological validation”, *Sci Rep*, Dec 21;8(1):18050, 2018
- Norris R., Carroll D. & Cochrane R., “The effects of physical activity and exercise training on psychological stress and well-being in an adolescent population”, *Journal of Psychosomatic Research*, 36(1):55-65. 1992

- Noverr MC, Huffnagle GB., “Does the microbiota regulate immune responses outside the gut?” *Trends Microbiol.* 12:562–8, 2004
- Ohta M & Saito T, *Amino Acids Link News*, 4, 2003
- Oliverio A.; “La mente, istruzioni per l’uso”; *Rizzoli*, 2001
- Oschman J.L., “Energy Medicine: the scientific basis”, *Churchill Livingstone*, 2000
- Pammi et al, “Nutrition-Infection Interactions and Impacts on Human Health”, *CRC Press*, 2014
- Pammi M et al, “Nutrition-Infection Interactions and Impacts on Human Health”, *CRC*, 2014
- Pandey A., LaMonte M., Klein L., Ayers C., Psaty B., Eaton C., Allen N., De Lemos J.A. et al., “Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure”, *Journal of the American College of Cardiology*, 69(9):1129-1142, 2017
- Panossian A., Wikman G., “Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity”, in *PubMed Central*, 2010
- Paparella Treccia R., “L'uomo e il suo moto”, *Verduci Editore*, 1988
- Pasquali Rochetti I., Baccarani Contri M., “Connect Tiss. Res.”, 13, pp 237-249, 2004
- Pedersen BK and Fischer CP, “Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine”, *Trends Pharmacol Sci*, 28: 152-156, 2007
- Pelinski da Silveira M et al, “Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature”, *Clinical and Experimental Medicine*, 2021
- Perugini M et al, “Levels of total mercury in marine organisms from Adriatic Sea, Italy”, *Bull Environ Contam Toxicol.*, 2009
- Petersen AM & Pedersen BK, “The anti-inflammatory effect of exercise”, *J Appl Physiol*, 98: 1154- 1162, 2005
- Petriz B., Pedrosa da Costa Gomes C., Alves Almeida J., Franco O.L., “The Effects of Acute and Chronic Exercise on Skeletal Muscle Proteome: Muscle proteome in response to exercise training”, *Journal of Cellular Physiology*, 232(2), 2016
- Pischinger A., “Matrice e regolazione della matrice”, *Haug Int.*, Simf,1996
- Pitera di Cima F, Nicoletti M., “Gemmoterapia - Fondamenti scientifici della moderna Meristemoterapia”, *Nuova Ipsa*, 2018
- Pizzino G, Irrera N et al; “Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health”, *Oxid Med Cell Longev.*, 2017

- Pool Jordan S., Tung N., Casanova-Acebes M., Chang C., Cantoni C., Zhang D., Wirtz T.H., Merad M., “Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte”, *Cell*, 178 (5) , pp. 1102-1114.e17, 2019
- Popovic PJ et al, “Arginine and Immunity”, *J. Nutr.* 137, 2007
- Posabella, G. “Sports Injury Rate and Sports Performance: Role of Low-Grade Chronic Inflammation”. *Progress in Nutrition*, vol. 22, 3, Sept. 2020
- Pough N et al, “Isolation of three high molecular weight polysaccharide preparations with potent immunostimulatory activity from *Spirulina platensis*, *Aphanizomenon flos-aquae* and *Chlorella pyrenoidosa*”, in *Planta Medica*, (67): 737–742, 2001
- Prasad M.R., et al., “Regional membrane phospholipids alterations in Alzheimer's disease”, in *Neurochem. Res.*, 23:81-88, 1998
- Prochazkova D., Bousova I., Wilhelmova N., “Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids”, *Fitoterapia*; 82:513–523, 2011
- Pryor WA, Stahl W, Rock CL, “Beta carotene: from biochemistry to clinical trials”, *Nutr Rev*, 58(2 Pt 1): p. 39-53, 2000
- Quan H et al, “Exercise, redox system and neurodegenerative diseases”, *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1866, 2020
- Rafail I.K., “Favorable Effects of Blue Green Algae *Aphanizomenon Flos Aquae* on Rat Plasma Lipid”, *Journal of the American Nutraceutical Association*, 2(3): p. pp.59-65, 2000.
- Reddy CM et al, “Selective inhibition of cyclooxygenase-2 by C-phycoyanin, a biliprotein from *Spirulina platensis*”, “*Biochem Biophys Res Commun*”, 277(3): p. 599-603, 2000
- Remer T, Manz F, “Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 59, Issue 6, June 1994
- Rengling G.; “Magnetic fields and connective tissue regulation”, *Electromagnetic Biology and Medicine*, Vol 20, Issue 2, giugno 2001
- Resta SC., “Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling”, *J Physiol*, 587: 4169-74. 67, 2009
- Rimbau V et al, “Protective effects of C-phycoyanin against kainic acid-induced neuronal damage in rat hippocampus”, *Neurosci Lett*, 276(2): p. 75-8. 15, 1999

- Riss J et al, “Phycobiliprotein C-phycoerythrin from *Spirulina platensis* is powerfully responsible for reducing oxidative stress and NADPH oxidase expression induced by an atherogenic diet in hamsters”, *J Agric Food Chem*, 55(19): p. 7962-7, 2007
- Robinson MM, Dasari S, Konopka AR et al, “Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans”, *Cell Metabolism*, 25, 581–592 March 7, Elsevier Inc., 2017
- Rodriguez PC et al, “Arginine Metabolism in Myeloid Cells Shapes Innate and Adaptive Immunity”, *Immunol.*, 07 February 2017
- Romay C, Ledon N, Gonzalez R, “Phycocyanin extract reduces leukotriene B4 levels in arachidonic acid-induced mouse-ear inflammation test”, *J Pharm Pharmacol*, 51(5): p. 641-2, 1999
- Romay C, Ledon N, Gonzalez R, “Further studies on antiinflammatory activity of phycocyanin in some animal models of inflammation”, *Inflamm Res*, 47(8): p. 334-8, 1998
- Rotstein NP, et al., “Apoptosis of retinal photoreceptors during development in vitro: protective effect of DHA”, in *J Neurochem*, 69(2):504-13, 1997
- Rotstein NP, “Docosahexaenoic acid Protects Photoreceptors from Apoptosis Induced by Oxidative Stress”, *PUFA in Maternal and Child Care*, Sept. 10-13, 2000
- Sambra V, Echeverria F, Valenzuela A, Chouinard-Watkins R, Valenzuela R, “Docosahexaenoic and arachidonic acids as neuroprotective nutrients throughout the Life Cycle”, *Nutrients*, 13(3), 986, 2021
- Savikj M. & Zierath J.R., “Train like an athlete: applying exercise interventions to manage type 2 diabetes”, *Diabetologia*, (63):1491–1499, 2020
- Scheiman J, Lubber JM, Chavkin TA, MacDonald T, Tung A, Pham LD, Wibowo MC, Wurth RC, Punthambaker S, Tierney BT, Yang Z, Hattab MW, Avila-Pacheco J, Clish CB, Lessard S, Church GM, Kostic AD, “Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism”, *Nat. Med.*, 25, pp. 1104-1109, 2019
- Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E et al, “Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S”, *Cardiovascular and Metabolic Risk*, august 01 2006
- Schultz M.D. et al., “Human body epigenome maps reveal noncanonical DNA methylation variation”, *Nature*, volume 523, pages 212–216, 09 July 2015

- Schmid D. & Leitzmann, M.F., “Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis”, *Annals of Oncology*, 25(7):1293-1311, 2014
- Schuch F., Vancampfort D., Firth J., Rosenbaum S., Ward P., Reichert T., Bagatini N.C., Bgeginski R. & Stubbs B., “Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis”, *Journal of Affective Disorders*, 210:139-150, 2017
- Schuch F.B., Vancampfort D., Richards J., Rosenbaum S., Ward P.B. & Stubbs B., “Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias”, *Journal of Psychiatric Research*, 77:42-51, 2016
- Scialla J, Anderson CAM, “Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease?”, *Adv Chronic Kidney Dis*, Mar;20(2):141-9, 2013
- Scoglio S, “Straordinarie molecole cianobatteriche”, *Poliphilia Publishing*, 2019
- Scoglio S et al, “Stato antiossidante e perossidazione lipidica in risposta alla supplementazione con alga Klamath”, in *Medicina Naturale*, Tecniche Nuove, Milano, pp. 67-72, Novembre 2003
- Scheffer D, Latini A, “Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs”, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, Oct 1;1866(10), 2020
- Scoglio S. et al., “Inhibitory effects of Aphanizomenon flos-aquae constituents on human UDP-glucose dehydrogenase activity”, in *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, Feb. 23, 2016
- Sedriep S. et al., “Beneficial nutraceutical modulation of cerebral erythropoietin expression and oxidative stress: an experimental study”, *J Biol Regul Homeost Agents*, Apr-Jun; 25(2): 187-94, 2011
- Segala A, Nisoli E, Valerio A, “Aminoacidi essenziali, omeostasi mitocondriale e prevenzione della fragilità nell’anziano”, *Attualità in Dietetica e Nutrizione Clinica*, 11:3-8, 2019
- Seierstad S., Seljeflot I., Johansen O., Hansen R., Haugen M., Rosenlund G., Froyland L., Arnesen H., “Dietary intake of differently fed salmon; the influence on markers of human atherosclerosis”, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 35:52–59, 2005
- Sender R., Fuchs S., Milo R., “Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body“, *PLOS Biology* , 2016

- Serhan CN., “Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not?”, *Am J Pathol.*, 177(4):1576-1591, 2010
- Sherman H & Chapnik N, “Albumin and amino acids upregulate the expression of human beta-defensin 1”, *Mol Immunol*, 2006
- Sijtsma L., de Swaaf M., “Biotechnological production and applications of the ω -3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid”, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 64:146–153, 2004
- Singh RK et al., “Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health”, *J Transl Med*, 15, 2017
- Sipilä, S., Taaffe, D., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J. & Suominen, H. “Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study”, *Clinical Science*, 101(2):147-57, 2001
- Sirin Y, Souvik S et al, “Trans fat, aspirin, and ischemic stroke in postmenopausal women”, *Annals of Neurology*, 2012
- Smith R.N1., Agharkar A.S., Gonzales E.B., “A review of creatine supplementation in age-related diseases: more than a supplement for athletes”, *PubMed*, 15;3:222, Sep 2014
- Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU), “Livelli di Assunzione Raccomandata di Nutrienti per la popolazione italiana (LARN)”, *Atti xxxv Congresso Nazionale*, pag 87:89, Bologna, 22-23 ottobre 2012
- Soderberg et al., “Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease”, in *Lipids*, 26:421-25, 1991
- Spiering B.A., Kraemer W.J., Vingren J.L., “Elevated endogenous testosterone concentrations potentiate muscle androgen receptor responses to resistance exercise”, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Volume 114, issues 3–5, Pages195-199, April 2009
- Stechmiller J et al, “Arginine Immunonutrition in Critically Ill Patients: A Clinical Dilemma, *Am J Crit Care*, 13, 2004
- Stonerock G.L., Hoffman B.M., Smith P.J. & Blumenthal J.A., “Exercise as treatment for anxiety: systematic review and analysis”, *Annals of Behavioral Medicine*”, 49(4):542-556, 2015.
- Stubbs B., Koyanagi A., Schuch F.B., Firth J., Rosenbaum S., Veronese N. Solmi M., Mugisha J. et al., “Physical activity and depression: a large cross-sectional, population-

- based study across 36 low- and middle-income countries”, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 134(6):546-556, 2016
- Su D et al, “Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models”, *Front. Physiol.*, 15 November 2016
 - Sun Y et al, “The protective effect of C-phycoerythrin on paraquat-induced acute lung injury in rats”, *Environ Toxicol Pharmacol*, 32(2): p. 168-74, 2011
 - Takeuchi T, et al., “Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat”, in *Behav Brain Res*, Apr 1;131(1-2):193-203, 2002
 - Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, et al. “Mast cells and inflammation”, *Biochim Biophys Acta*, 1822(1):21-33, 2012
 - Thorburn AN, Macia L, Mackay CR, “Diet, Metabolites, and “Western-Lifestyle”, *Inflammatory Diseases*, Volume 40, Issue 6, 19, Pages 833-842m June 2014
 - Tichelaar H.Y. et al., “The Effect of Essential Fatty Acids Metabolite Supplementation during Pregnancy and Lactation on Growth and Development of Vervet Monkeys”, presented at the *PUFA and Maternal and Child Care Conference*, Sept. 10-13, 2000, Kansas City, MO, USA
 - Topping DL, Clifton PM, “Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides”, *Physiol Rev.*, 81:1031–64, 2001
 - Torstensen B.E., Lie Ø., Frøyland L., “Lipid metabolism and tissue composition in atlantic salmon (*Salmo Salar* L.)—Effects of capelin oil, palm oil, and oleic acid-enriched sunflower oil as dietary lipid sources”, *Lipids*, 35:653–664, 2000
 - Tremblay MS, Copeland J.L., Van Helder W., “Effect of training status and exercise mode on endogenous steroid hormones in men”, *Journal of applied physiology*, 2004
 - Tubiana M., “The role of local treatment in the cure of cancer”, *European Journal of Cancer*, 28A:2061–2069, 1992
 - Uhlemann M., Winkler S.M., Fikenzer S. et al, “Circulating microRNA-126 increases after different forms of endurance exercise in healthy adults”, *PMID*, 2012
 - Uchiyama K., Nakamura M., Odahara S., Koido S., Katahira K., Shiraishi H., Ohkusa T., Fujise K., Tajiri H., “n-3 polyunsaturated fatty acid diet therapy for patients with inflammatory bowel disease”, *Inflamm. Bowel. Dis.*, 16:1696–1707, 2010

- Uribe A., Alam M., Johansson O., Midtvedt T., Theodorsson E.. “Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat”, *Gastroenterology*, 107:1259–1269,1994
- Vadiraja H.S., Raghavendra R.M., Nagarathna R., Nagendra H.R., Rekha M., Vanitha N., Gopinath K.S., Srinath B.S. et al., “Effects of a yoga program on cortisol rhythm and mood states in early breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: a randomized controlled trial”, *Integrative Cancer Therapies*, 8(1):37-46, 2009
- Vadiraja BB et al., “Hepatoprotective effect of C-phycoyanin: protection for carbon tetrachloride and R-(+)-pulegone mediated hepatotoxicity in rats”, in *Biochem Biophys Res Commun* , Aug 19; 249(2): 428-31, 1998
- Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis K., Loridas S., “Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms”, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(9):3886–3907, 2013
- Van De Putte P., Goosen N., “DNA inversions in phages and bacteria”, *Trends in Genetics*, 8, pp. 457-62, 1992
- Van der Berg F., Cabri J., “Angewandte Phys – Das Bindegewebe des Bewegungapparates verstehen und beeinflussen“, *Georg Thieme Verlag*, 1999
- Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F, “Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition”, *European Journal of Neuroscience*, 20(10):2580-2590, 2004
- Vendramini-Costa D., Carvalho J., “Molecular link mechanisms between inflammation and cancer”, *Curr. Pharm. Des.*,18:3831–3852, 2012
- Verlengia R., Gorjao R., Kanunfre C., Bordin S., de Lima T., Martins E., Curi R., “Comparative effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on proliferation, cytokine production and pleiotropic gene expression in Jurkat cells”, *J. Nutr. Biochem.*, 15:657–665, 2004
- Vidinsky B. et al., “Anti-proliferative and Anti-angiogenic Effects of CB2R Agonist (JWH-133)” in Non-small Lung Cancer Cells (A549) and Human Umbilical Vein Endothelial Cells: an in Vitro Investigation”, *Folia Biologica (Praha)* 58, 75-80), 2012
- Viidik A., "Functional properties of collagenous tissues", *Int Rev Connect Tissue Res* 6, pp 127-215, 1973

- Viola A, Corso di Perfezionamento "Infiammazione cronica: gestione e prevenzione", *Dispense*, Unicusano, Roma, 2022
- Volek J.S., Rawson E.S., "Scientific basis and practical aspects of creatine supplementation for athletes", *Nutrition*; 20(7-8):609-14, 2004
- Wallace B.A. & Cumming R.G., "Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women", *Calcified Tissue International*, 67(1):10-18, 2000
- Walsh NP et al, "Position Statement Part one: Immune function and exercise", *Exerc Immunol Rev (EIR)*;17:6-63, 2011
- Wang N et al., "Uptake of 22-carbon fatty acids into rat retina and brain", in *Exp Eye Res*, 4: 933-939, 1992
- Wasinski F, Gregnani MF, Ornellas FH, Bacurau AVN, Câmara NO, Araujo RC, "Lymphocyte Glucose and Glutamine Metabolism as Targets of the Anti-Inflammatory and Immunomodulatory", *Effects of Exercise, Immunometabolism: Molecular Mechanisms, Diseases, and Therapies*, 2014
- Wataru A., Hiroyuki I., Keitaro M. et al, "Muscle-enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men", *Physiol.* 2013
- Weldon S., Mullen A., Loscher C., Hurley L., Roche H., "Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid", *J. Nutr. Biochem.*;18:250–258, 2007
- Whelton S.P., Chin A., Xin X. & He J., "Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials", *Annals of Internal Medicine*", 136(7):493, 2002
- Willard F., "Fascial Continuity: Four Fascial Layers of the Body", *Fascia Research Congress*, Boston, 2007
- Willatts P., Forsyth J., "The role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant cognitive development, in Prostaglandins Leukot", *Essent Fatty Acids*, Jul-Aug;63(1-2):95-100, 2000
- Willett W., Mozaffarian D., Ruminant or industrial sources of trans fatty acids: public health issue or food label skirmish? *Am J Clin Nutr*, 87:515-6, 2008
- Williamson DH, Lund P, Krebs HA, "The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver", *Biochem. J.*, 103, pp. 514-527, 1967

- Wilson M.G., Michet C.J., Ilstrup D.M. & Melton L.J., “Idiopathic symptomatic osteoarthritis of the hip and knee: a population-based incidence study”, *Mayo Clinic Proceedings*, 65(9):1214-1221, 1990
- Winter HS, “The Effect of Blue-Green Algae *Aphanizomenon Flos Aquae* on Nutrient Assimilation in Rats”, *The Journal of the American Nutraceutical Association*, 3(4): p. 34, 2001
- Worlitschek M., “Equilibrio acido-base, fondamenti e terapia”, *Named*, 2002
- Xie Z. and Miller GM, “Beta-phenylethylamine alters monoamine transporter function via trace amine-associated receptor 1: implication for modulatory roles of trace amines in brain”, *J Pharmacol Exp Ther*, 325(2): p. 617-28, 2008
- Yan Q, Xi C, Man-Man X, Qiang S, “Relationship between high dietary fat intake and Parkinson’s disease risk: a meta-analysis”, *Neural. Regen. Res.*, 14, 2156–2163, 2019
- Yang J., Xiao Y. L., He X. R., Qiu G. F., Hu X. M. Aesculetin-induced apoptosis through a ROS-mediated mitochondrial dysfunction pathway in human cervical cancer cells. *Journal of Asian Natural Products Research*, 12:185–193, 2010
- Yang JQ et al, “Protection of mouse brain from aluminum-induced damage by caffeic acid”, *CNS Neurosci Ther*, 14(1): p. 10-6, 2008
- Yoneda F et al, “Structure-activity studies leading to (-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane, ((-)-BPAP), a highly potent, selective enhancer of the impulse propagation mediated release of catecholamines and serotonin in the brain”, *Bioorg Med Chem*, 9(5): p. 1197-212, 2001
- Yoshida S. et al., “Pathophysiological effects of dietary essential fatty acids balance on neural systems, in Japanese Journal of Pharmacology”, 77:11-22, 1998
- Youdim K.A. et al., “Essential fatty acids and the brain: possible health implications”, in *Intl. J. Dev. Neuroscience*, 18(4-5): 383-399, 2000
- Young JB, Walgren MC, “Differential effects of dietary fats on sympathetic system, in *Metabolism*”, 42:51-60, 1994
- Yvonne C. et al, “Reactive Oxygen species and regulation of MMP-expression, *Progress in Inflammation*”, *M.J. Parnham*, Verlag, 1999
- Yui S, Fujiwara S., Harada K., Motoike-Hamura M., Sakai M, Matsubara S. , Miyazaki K., “Beneficial Effects of Lemon Balm Leaf Extract on In Vitro Glycation of Proteins, Arterial Stiffness, and Skin Elasticity in Healthy Adults”, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 63(1), pp 59-68, 2017

- Zhang K, Zhang Q, Jiang H, Du J, Zhou C, Yu S, Hashimoto K, Zhao M, “Impact of aerobic exercise on cognitive impairment and oxidative stress markers in methamphetamine-dependent patients”, *Psychiatry Res* 266, 328–333, 2018
- Zimmer P, Bloch W., “Physical exercise and epigenetic adaptations of the cardiovascular system”, *Herz*, 40:353–360, 2015

Ringraziamenti e Profilo Autore

Ringraziamenti

In primo luogo non posso che ringraziare Marilù Mengoni per la dedizione, la competenza e la precisione con cui ha supportato la stesura di questo libro.

Ringrazio inoltre Danila De Monte, come sempre, affidabile correttrice di bozze e, non ultimi, ringrazio i docenti, collaboratori, pazienti, lettori, familiari e tutti coloro che consentono, giorno per giorno, la mia crescita professionale.

A tutti Voi grazie di cuore.

L'autore



Giovanni Chetta, biochimico con varie specializzazioni, fra cui Psicoalimentazione, Nutrigenetica e Fitoterapia Applicata, dal 1987 si occupa di ricerca e divulgazione scientifica nonché delle relative applicazioni in campo terapeutico e preventivo.

giovannichetta.it