

# APPUNTI

I seguenti appunti sono stati presi durante le lezioni del docente indicato in prima pagina o nell'area riservata all'intestazione. Possono essere uno strumento, se letti prima della lezione, per meglio seguire la spiegazione del docente e riuscire quindi a produrre degli appunti personali sicuramente più efficaci per se stessi. Come altrove specificato, non sostituiscono assolutamente i libri consigliati, fonti di maggior approfondimento e quindi di maggior professionalità.

Alcune delle figure e dei grafici citati all'interno del testo sono stati rimossi per problemi di CopyRight, ma sono facilmente rintracciabili sul web.

Sono ben accette correzioni e integrazioni da parte di colleghi e docenti.

A cura di:

**Antonio Gualtieri**

(Maggio 2012)

## ALIMENTI FUNZIONALI E NUTRACEUTICI

Programma: Fitoterapici e preparati erboristici non convenzionali. Nutrienti, nutraceutici e vitamine per l'integrazione e la supplementazione alimentare nello sport. Farmacoterapia delle principali disfunzioni cardiovascolari, respiratorie e metaboliche aventi ripercussioni negative sulle prestazioni fisiche ed atletiche. La parte della triennale non è argomento d'esame, ma se esce il nome di un farmaco bisogna ricordarlo.

Testo consigliato: Santo Davide Ferrara – *Doping antidoping* – Piccin.

**I**ntroduzione. I prodotti fitoterapici sono utilizzati per terapie, mentre i preparati erboristici non convenzionali no e sono rischiosi per salute e doping, anche non intenzionale. L'attività fisica svolta a temperature inferiori ai -4°C aumenta la probabilità di insorgenza di un broncospasmo, anche in soggetti non asmatici. Il ferro è indispensabile per il funzionamento di emoglobina e mioglobina e di tutti gli enzimi citocromo-c ossidasi, indispensabili per molte funzioni cellulari e di produzione dell'ATP.

**A**limenti funzionali. La funzione primaria è quella di apporto di nutrienti, quella secondaria di soddisfazione sensoriale, gusto, aroma, ecc., quella terziaria è quella salutistica, ovvero cibi che non fanno ammalare (es. se non si mangiano cibi ricchi in calcio si possono avere disturbi del metabolismo osseo). Il cibo dunque previene la patologia, non la cura. Quando l'AMP inizia a prevalere sull'ATP si innesca lo stimolo della fame che porta l'uomo a ricercare cibo funzionale (carboidrati, lipidi, proteine), ovvero cibo la cui funzione sia quella di apportare energia.

Il regolamento CE 178/2002 aggiunge funzionalità ad alimenti tradizionali. La FUFOS (European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe) è la commissione europea deputata al controllo degli alimenti.

Componenti del cibo funzionale sono i nutrienti, i fitochimici (erbe o prodotti botanici) e altri supplementi dietetici (probiotici → favoriscono lo sviluppo di una normale sviluppo della flora intestinale e quindi miglior assorbimento; prebiotici, antiossidanti e enzimi).

Il cibo non è un farmaco, il quale è isolato, ma è ancora allo stadio iniziale, quando più principi attivi sono combinati tra di loro.

Macronutrienti → carboidrati, lipidi, proteine, vitamine; micronutrienti → sali minerali e acqua. Dall'utilizzo delle proteine non si hanno solo acqua, CO<sub>2</sub>, calore ed energia, ma anche azoto (catabolita). L'energia ricavata dai macronutrienti serve per il 60-75% per il metabolismo basale (dipendente da età, genere e massa corporea), il 10% per la termogenesi indotta, il 15-30% per l'attività fisica.

Le vitamine sono nutrienti considerabili come cofattori metabolici e funzionali. La vitamina A è fondamentale per lo sviluppo e il mantenimento della porpora retinica, il trofismo di mucose e cute. Un insufficiente apporto di vitamina A causa una riduzione dell'acuità visiva. La vitamina D è importante per il metabolismo osseo. La vitamina E e C sono anti-ossidanti, la vitamina K è fondamentale per le cellule del sangue. La vitamina B12 è fondamentale per la produzione dei globuli rossi, così come l'acido folico.

Se un alimento tradizionale viene addizionato con vitamine non è più tradizionale, ma diventa un alimento integrativo o di supplemento.

Composti vitamino-simili sono la carnitina, che aiuta l'ossidazione degli acidi grassi, l'inositolo per il movimento di potassio e sodio e il trasporto di aminoacidi, la taurina per l'attività retinica dei fotorecettori e la colina, usata per i metabolismi lipidici disturbati.

Riassumendo, il cibo ha funzioni di alimentazione, nutrizione, edonismo, e ha effetti salutistici (prevenzione e terapia), integrativi e funzionali.

Le patologie maggiormente correlate con un cattivo apporto dietetico sono disfunzioni cardiache, cancro (dieta carnea), infarti, diabete. Un consumo giornaliero di verdura riduce l'incidenza di tumori.



Gli alimenti funzionali hanno effetti addizionali dovuti alla presenza di componenti con funzione non energetica, che interagiscono selettivamente con una o più funzioni fisiologiche che devono essere mantenute/biomodulate (devono contenere **biomodulatori** → per mantenere omeostasi). Una volta individuati, questi biomodulatori possono essere usati per prevenire alcune patologie, ma non sono farmaci perché dovrebbero essere testati nella terapia.

Un alimento è funzionale se possiede effetti addizionali dovuti alla presenza di componenti, generalmente non-nutrienti, che interagiscono selettivamente con una o più funzioni fisiologiche dell'organismo (bio-modulazione) in modo tale che risultino evidenti un miglioramento dello stato di salute e di benessere e/o una riduzione del rischio di malattia; è un alimento, non una pillola, una capsula, o un integratore alimentare; esercita la sua funzione nelle quantità normalmente previste da una dieta equilibrata; deve dimostrare attraverso modelli e successivi trial clinici un effetto monitorabile sulla salute dell'uomo = effetti funzionali scientificamente documentati e accettati.

Gli alimenti funzionali e nutraceutici hanno quindi proprietà salutistiche.

In conclusione il ruolo protettivo non è generalmente ascrivibile ad un singolo componente presente nel singolo vegetale, ma piuttosto ad un complesso insieme di sostanze in grado di interagire sinergicamente tra loro. Questi componenti naturali vengono simultaneamente prodotti dalle piante e forniscono una strategia difensiva multi-potente sia alla pianta sia al consumatore. È infatti l'interazione tra i vari componenti fitochimici a garantire un effetto protettivo per la salute dell'uomo.

**Cosa sono i nutraceutici e gli alimenti funzionali.** Il prodotto nutraceutico viene isolato dal cibo estraendolo da esso: se questo nutraceutico ha effetti preventivi e coadiuvanti rimane un nutraceutico, se invece cura una patologia diventerà un farmaco.

La definizione del 1999 recita: *una o più sostanze si dicono nutraceutiche e l'alimento o gli alimenti che le contengono sono detti funzionali, se da questi deriva un beneficio alla salute al di là del tradizionale apporto nutritivo.*

Alimenti funzionali e nutraceutici sono termini utilizzati per indicare alimenti, o parti di alimenti, che forniscono importanti benefici per la salute dell'uomo, non solo in termini conservativi, ma soprattutto preventivi. La parola nutraceutico deriva da una fusione dei termini nutrizionale e farmaceutico.

È importante rispettare l'equilibrio dei nutraceutici presenti in un alimento per non incorrere negli effetti collaterali e per poter beneficiare degli effetti del prodotto.

Gli acidi grassi polinsaturi (**PUFA** →  $\omega 3$  e  $\omega 6$ : antinfiammatori, ipocolesterolemizzanti, anti aggreganti piastrinici, riducenti l'adesività dei neutrofili all'endotelio) hanno effetti non solo energetici, ma anche preventivi. Gli  $\omega$  sono nutraceutici finché sono negli alimenti, ma diventano integratori quando isolati.

Altra categoria importante di lipidi è quella dei **CLA** (isomeri coniugati dell'acido linoleico), la cui principale fonte è rappresentata dai prodotti derivanti dai ruminanti (latte e carne), ma anche monogastrici e pesci, in misura minore, contribuiscono al soddisfacimento di tale bisogno. I CLA contribuiscono a migliorare la composizione corporea, a ridurre l'incidenza di tumori e arteriosclerosi ed agiscono positivamente sulla risposta immunitaria.

Nel siero del latte ci sono sostanze neuroattive sedative oltre alle proteine, mentre nel Parmigiano ci sono sostanze neuroattive eccitanti. Il latte vaccino è ricco di casochinina (uno dei peptidi bioattivi del latte), un inibitore dell'angiotensina → vasocostrittore, quindi da limitarsi nell'iperteso (la casochinina contribuisce alla riduzione). Ecco che una dieta a base di parmigiano aiuta a ridurre la pressione.

La **creatina** (una delle componenti bioattive della carne) viene sintetizzata in quantità non sufficienti, quindi va introdotta 2g/giorno: la forma fosforilata (PC) cede gruppi fosfato all'ADP grazie all'azione della creatinfosfochinasi (CPK), con produzione di creatina e ATP.

I **prodotti ittici** sono costituiti al 60-80% da acqua e al 15-23% da proteine di elevato valore biologico ad altissima digeribilità (96-97%). Un consumo di pesce di 35g/giorno riduce la mortalità per disturbi cardiovascolari (-38%) e per infarto (-67%).



I crostacei contengono alte quantità di colesterolo, mentre i molluschi molti sali minerali (comunque meno dei pesci) → entrambi poco energetici.

**Prodotti ortofrutticoli.** Al giorno d'oggi sono stati individuati più di 30.000 fitochimici, molecole biologicamente attive presenti nei vegetali che svolgono un'azione favorevole nei confronti della salute dell'uomo. Circa 5.000-10.000 sono presenti negli alimenti vegetali di comune consumo; assumendo 5 porzioni al giorno di frutta e verdura, si garantisce l'assunzione di circa 1.5g/die di fitocomponenti nutraceutici. Le funzioni dei fitochimici sono 9: substrati per reazioni biochimiche, cofattori di reazioni enzimatiche, inibitori di reazioni enzimatiche, assorbenti che si legano a ed eliminano elementi non desiderabili presenti nell'intestino, raccoglitori di componenti reattivi o tossici, aumentano l'assorbimento e la stabilità di nutrienti essenziali, fattori di crescita selettivi per batteri benefici, substrato di fermentazione per i batteri benefici, inibitori selettivi dei batteri intestinali deleteri.

Classi di fitochimici sono: flavonoidi, alcaloidi, carotenoidi (vit. A), fitosteroli (riducono colesterolo, come il Danacol), tannini (coloranti), terpeni, saponidi, fibre solubili e insolubili.

I polifenoli sono contenuti in molte piante e hanno funzione anti-ossidante riducendo i danni cardiovascolari.

Nel vino ci sono diversi polifenoli:

- resveratrolo → polifenolo del vino rosso che ha tentato la via del farmaco: quando è stato isolato gli effetti benefici si sono mantenuti, ma a sostanze 20-50 volte maggiori si è rivelato nefrotossico → ciò significa che estratto dal suo contesto si è dimostrato dannoso. È efficace contro le malattie cardiovascolari, la demenza senile e la formazione di tumori.
- Acido tannico → azione astringente, antiossidante.
- Quercitina → flavonoide antiossidante, anticoagulante, cardioprotettivo, aumenta HDL e riduce LDL, riduce rischio tumore. Presente in misura maggiore nelle mele: di solito i fitochimici si concentrano nella buccia, mentre nella polpa si concentrano acqua e zuccheri. In particolare la quercitina è abbondante nella buccia della mela rossa (5-15mg/100g). Attiva geni antiossidanti e detossificanti, in grado di stimolare un giusto sviluppo delle cellule, quindi si può definire, oltre che antiossidante, biostimolatore. Presente anche in fragole, mais, fagiolini, tè, cioccolato.

Nella coltivazione del tè si usano le ultime due foglie e la gemma apicale. I vari tipi di tè (bianco, verde, nero, ecc.) si distinguono per le diverse lavorazioni. Nel tè ci sono basi puriniche (4% → caffeina, teofillina, teobromina) e polifenoli (35%). Le azioni del tè verde sono inibizione della promozione tumorale e più in generale prevenzione delle malattie degenerative, ma tali effetti si hanno solo se si consumano 10-12 tazze al giorno di tè, quantità che possono causare effetti collaterali (insonnia, ipertensione, tachicardia) se il tè non è decaffeinato. Il tè verde ha la più elevata concentrazione di polifenoli rispetto agli altri tipi di tè.

Pianta del carrubo → le foglie contengono sostanze benzodiazepinosimili e catechine antiossidanti e antitumorali; i frutti contengono fibre per uso alimentare e per la produzione di prodotti farmaceutici.

Fibra: la fibra solubile riduce il ritmo di assorbimento dei carboidrati. Un assorbimento più lento è utile ai diabetici ed è una buona cosa per tutti (mele, pere, carote, avena). L'assunzione di fibra insolubile protegge dal rischio di cancro del colon, dalle emorroidi, dalla diverticolosi e dalle vene varicose (frumento integrale, vegetali a foglia verde, lamponi e more).

Cereali e prodotti derivati. I FOS (frutto-oligo-saccaridi) ed i fruttani sono carboidrati solubili non strutturali, derivati dal fruttosio, a diverso grado di polimerizzazione presenti in molte piante. Fungono da prebiotici vale a dire ingredienti alimentari non digeribili che hanno effetti benefici sull'ospite stimolando selettivamente la crescita e/o l'attività della flora batterica. Giungono intatti nel colon ove vengono metabolizzati soprattutto dai Bifidobatteri, contribuendo così al mantenimento dei microrganismi endogeni benefici. I FOS determinano: inibizione della crescita dei batteri nocivi; prevenzione delle costipazioni intestinali; protezione della funzionalità epatica; riduzione della pressione sanguigna; effetto anticancerogeno; produzione di nutrienti come-



vitamine del gruppo B ed acido folico. Lo yogurt è addizionato con il latte *Bacillus* che stimola la proliferazione della flora intestinale.

In conclusione, gli alimenti di origine animale e vegetale nutrono e possono svolgere azioni benefiche sulla salute, sia direttamente sia influenzando in senso positivo gli equilibri fisiologici dell'organismo. Non esiste però l'alimento perfetto: esiste invece una serie di alimenti che, se giustamente utilizzati, possono comporre diete in cui gli aspetti positivi sulla salute sono prevalenti e ne giustificano la denominazione di "diete funzionali".

**Il mercato dei nutraceutici.** La necessità di alimenti funzionali è dettata dalla crescita dei costi sanitari, dall'incremento della durata della vita, dalle mutazioni ambientali e dello stile di vita, dalla diffusione delle malattie cronico-degenerative, dai progressi scientifici e dallo sviluppo di nuove tecnologie. In altre parole, oggi la richiesta è quella di un alimento che non solo sazi, ma che prevenga (effetto salutistico) e quindi vicari gli effetti del farmaco (più costoso).

I fattori che hanno contribuito ad una diffusione mondiale dell'uso di nutraceutici sono l'incremento della consapevolezza della salute pubblica, la popolazione anziana, i costi sanitari in continua crescita, l'espansione del mercato globale e, in Sud-Africa, il successo delle maggiori multinazionali e la crescita dei centri fitness.

**Alimenti funzionali tradizionali.** È una categoria distinta di alimenti, alcuni geneticamente modificati per l'arricchimento di uno specifico nutraceutico, altri sotto forma di preparazioni farmaceutiche (solide, semi-solide, liquide) somministrabili per via orale contenenti i principi attivi presenti negli alimenti funzionali, ma estratti, purificati, concentrati e dosati. In Giappone rientrano sotto i FOSHU (Food for Specified Health Use) → alimenti funzionali tradizionali, regolamentati da una legislazione precisa, basata su un rigido sistema analitico, che comprende soprattutto bevande. Negli USA non c'è una legislazione precisa, ma la FDA ha regolamentato alcune richieste. Gli alimenti funzionali non tradizionali sono invece derivati da modificazioni genetiche o dall'aggiunta di minerali, vitamine o steroli vegetali.

Ci sono prodotti approvati per la prevenzione di particolari disagi, che non sono farmaci: sono coadiuvanti terapeutici e non sostitutivi.

In conclusione bisogna sapere che gli alimenti non hanno solo effetti nutrizionali; i nutraceutici sono presenti nella maggior parte dei cibi con concentrazioni variabili; la concentrazione, il tempo e la durata della supplementazione con nutraceutici influenza la salute; manipolando i cibi, la concentrazione degli ingredienti attivi può essere aumentata; una dieta ricca di nutraceutici accompagnata all'esercizio fisico, la riduzione dello stress e il mantenimento di un salutare peso corporeo massimizzerà la salute e ridurrà il rischio di patologie; un'informazione accurata faciliterebbe la corretta assunzione prevenendo i sovradosaggi.

## INTEGRATORI ALIMENTARI

**I**ntegrazione alimentare. Premessa: in circostanze normali una dieta adeguata ed equilibrata è in grado di fornire nelle proporzioni considerate idonee e raccomandate da studi scientifici tutti gli elementi nutritivi necessari al normale sviluppo e al mantenimento in buona salute dell'organismo. Gli integratori alimentari sono prodotti farmaceutici, da assumere allorché vi sia un deficit; si tratta di supplementazione quando un atleta ha bisogno di un apporto energetico superiore a quello di un sedentario. Un individuo in buona salute con una dieta bilanciata non ha bisogno di integrazione; per dieta bilanciata si intende il consumo in particolare di frutta e verdura e carboidrati e in minor misura di latticini, carne e grassi.

Un **adolescente sportivo** ha bisogno di 37-41 kcal/kg (55-60% CHO = 6-10 g/kg, 25-30% grassi, 15% proteine = 1-1,2 g/kg); una ridotta assunzione di calorie comporta perdita di massa muscolare, alterazioni del metabolismo osseo, irregolarità mestruali nelle ragazze, aumentato rischio di affaticamento, traumi e malattie, il tutto causa di prestazioni di basso livello. Un ragazzo molto attivo può necessitare fino a 6000 kcal/die.

**Consigli pratici:** una dieta scarsa in carboidrati prima dell'attività fisica può causare stanchezza. In vista di un evento sportivo è bene mangiare 3-4 ore prima; prima di un evento sportivo è bene limitare proteine e grassi per le difficoltà di digestione che possono influenzare la performance.

**Quando è necessaria?** L'integrazione alimentare è veramente necessaria nel caso di diete fortemente ipocaloriche, diete latte, vegetariani, atleti, stati patologici particolari.

Gli integratori devono contenere idonee dosi o concentrazioni di sostanze dietetiche o di altre sostanze con effetto nutritivo e/o nutraceutico, sia monocomposti che pluri-composti, in forme di commercializzazione per uso orale (capsule, pastiglie, compresse, pillole e simili, polveri in bustina, liquidi contenuti in flaconcini, e altre forme simili) o parenterale (fiale), che possono essere assunti in base al fabbisogno energetico giornaliero. Prima di integrare è indispensabile un calcolo del dispendio energetico giornaliero.

**Diffusione e false convinzioni.** Gli integratori si sono diffusi largamente a causa dell'errato concetto "non sono farmaci, quindi anche se non ne ho bisogno e li prendo non ho effetti collaterali". Il 65-70% degli atleti controllati dall'anti-doping dichiara di assumere integratori; in Nuova Zelanda il 10% degli adolescenti utilizza integratori sportivi → possibili motivazioni (errate se generalizzate) addotte sono miglior recupero dopo attività fisica, miglior capacità di allenamento, miglioramento delle prestazioni, si ritiene inadeguata la propria dieta, pressioni dell'allenatore, imitazione di altri atleti (modelli pubblicitari), consiglio medico (fondamentale) e consigli di amici. Il professor Benzi ha affermato che qualsiasi sostanza esogena (supplementazione compresa) assunta in assenza di patologia dovrebbe essere considerato doping/para-doping: infatti, se non è per curare, qualsiasi sostanza assunta in modo sbagliato può arrecare danno all'individuo.

**Effetti negativi.** Gli integratori danno un falso senso di sicurezza, ma in realtà si tratta di suggestione (effetto placebo → dipendenza) che può portare ad abitudini alimentari scorrette. Nessuno studio ha dimostrato che qualunque integratore alimentare impiegato nella supplementazione migliora le prestazioni atletiche. Non esistono integratori che rendano più forti, robusti o veloci come per magia. Possono rappresentare un primo passo verso un abuso farmacologico (doping).

L'integratore deve servire per "curare" l'atleta: non deve assumerne se non ne ha bisogno, in quanto può causare danni agli organi, ad esempio un eccesso di azotemia e il conseguente iper-lavoro renale, nel caso di eccessivo consumo di proteine.

L'assunzione di integratori va a discapito di un'alimentazione corretta, che migliora sicuramente la prestazione, è sicuramente innocua anzi positiva per la salute generale, sicuramente meno costosa, forse meno complicata.

**Problema sostanze non dichiarate.** Gli integratori contengono spesso, per aumentarne l'efficacia, steroidi anabolizzanti (testosterone e nandrolone) o i loro precursori (es. DHEA, che si attiva

nell'organismo in Testosterone e DHT): reazioni avverse sono acne, irsutismo, diminuzione HDL, aggressività e aumentato rischio di malattie cardiovascolari. Su 634 prodotti esaminati nel 2004 dal CIO, 94 sono risultati positivi e altri 66 hanno dato risultati incerti (per un totale del 25%): i contaminati individuati sono stati i precursori di testosterone e nandrolone. Negli USA sono state rilevate quantità eccessive di vitamine e selenio (effetti tossici), nonché impurità, metalli pesanti e inquinanti tossici, conseguenza di procedure industriali di preparazione inadeguate. Questa è la prova che molti integratori funzionano perché contaminati (con ormoni, caffeina, efedrina, cocaina). Oltre al danno per la salute si può avere un danno dell'immagine dello sportivo (e conseguenti danni psicologici, in quanto chi si dopa volontariamente ha una mentalità convinta, mentre uno onesto che si ritrovi positivo ai controlli può avere un crollo importante), a causa del doping involontario.

**Direttiva 2002/46/CE** del Parlamento europeo e del Consiglio, recepita con il provvedimento del 19 novembre 2002 → ravvicina le legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari, avvicinando l'integratore al farmaco; il provvedimento elenca i prodotti autorizzati dal D.lg. 111/92 come alimenti adatti ad un intenso sforzo muscolare soprattutto per gli sportivi.

Stabilisce inoltre i dosaggi minimi e massimi di tutti gli eventuali ingredienti. Sulla base di dati scientifici sufficienti e appropriati definirebbe norme specifiche relative ai nutrienti diversi dalle vitamine o dai minerali o alle altre sostanze aventi un effetto nutritivo o nutraceutico utilizzati come ingredienti di integratori alimentari. L'azione viene fortemente condizionata dai rapporti di minerali e vitamine presenti nel prodotto.

L'etichettatura deve contenere il termine "integratore", la categoria (v. dopo) e/o il nome dell'alimento e la quantità di ogni alimento (in forma numerica o di % rispetto alla dose giornaliera raccomandata dal produttore); la dose giornaliera consigliata per il prodotto e un'avvertenza sui rischi per la salute in caso di dose eccessiva; controindicazioni in gravidanza e sotto i 14 anni; l'indicazione "non è un medicinale" allorché la presentazione del prodotto è simile; un avvertimento indicante che i prodotti devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini. Inoltre, sull'etichetta non devono figurare: indicazioni attribuenti al prodotto proprietà di prevenzione, di trattamento o di guarigione di una malattia dell'uomo; indicazioni affermanti o suggerenti che un regime alimentare equilibrato e vario non costituisce una fonte sufficiente di elementi nutritivi in generale e non sostituisce una alimentazione variata. Le aziende devono autocertificare la non presenza nei prodotti di sostanze dopanti (anche in tracce: contaminanti).

Classificazione degli integratori alimentari ai sensi della circolare 30/11/2005 n. 3 del Ministero della Salute: "Linee guida sui prodotti adatti ad un intenso sforzo muscolare soprattutto per sportivi":

1. prodotti finalizzati a reintegrare le perdite idrosaline
2. prodotti finalizzati ad una integrazione energetica
3. prodotti finalizzati all'integrazione proteica (A), di aminoacidi (B) e loro derivati (C); molti aminoacidi sono precursori di neurotrasmettitori
4. altri prodotti con valenza nutrizionale
5. associazioni multicomponenti

**1 Integratori idrosalini.** Assunti in funzione della temperatura ambiente, dell'assunzione di caffeina o farmaci, dell'umidità e dell'attività fisica intensa. Effetti della disidratazione sono: 1% peso corporeo perso in sudore → aumento temperatura corporea; 3% → diminuita performance fisica; 5% → disturbi GI ed esaurimento da calore; 7% → allucinazioni; 10% → collasso circolatorio. La disidratazione diminuisce il volume plasmatico (sangue spesso), l'attività cardiaca, la sudorazione, il flusso ematico cutaneo, la capacità di resistenza. Segni di disidratazione sono urine scure, sudorazione ridotta, volume urinario basso, crampi muscolari, tachicardia, sensazione di freddo, cefalea e nausea.

Come evitare la disidratazione → **idratazione**: dopo 60' (o meno) di attività fisica → acqua fresca; se > 60' aggiunta di 6-8% di CHO (= carboidrati). Una reale integrazione idrosalina è giustificata per impegno fisico superiore alle 4 ore.

Un reintegro salino a base di acqua e frutta dopo la gara può essere adeguato. L'uso di integratori salini in commercio dovrebbe essere effettuato con attenzione praticando opportune diluizioni. Un ottimo integratore salino può essere auto prodotto aggiungendo zucchero e sale e/o succo di limone in acqua.

La soluzione orale (liquida) ideale per una reidratazione ottimale ha sapore gradevole, è ad assorbimento rapido, non produce stress gastrointestinali, mantiene il volume e l'osmolarità dei fluidi extracellulari, contiene il 5-6% di carboidrati ed elettroliti come fruttosio, saccarosio e NaCl (le basi caloriche devono essere costituite per almeno il 75% da CHO semplici e/o maltodestrine).

Dopo la gara si perde anche del **glicogeno**, che va reintegrato con circa 50-75g di CHO ogni ora (necessarie 20h per una reintegrazione completa).

Sodio, potassio, cloro, magnesio, calcio, ferro ecc. sono sostanze inorganiche senza valore energetico ed indispensabili per la struttura (t. osseo, globuli rossi) e per il funzionamento dell'organismo (enzimi, contrazione muscolare, trasmissione nervosa). Calcio, ferro, iodio e zinco sono i minerali dei quali è più facile avere carenze; per lo zinco e lo iodio è consigliata l'integrazione, grazie alla quale si arriva ai valori normali.

Durante l'adolescenza e soprattutto durante la gravidanza/allattamento aumenta il fabbisogno di calcio e ferro: una carenza di tali sostanze causa anemia, rachitismo e deficit della contrazione muscolare; un eccesso causa invece aritmie, calcolosi ed emocromatosi.

Intossicazione da eccesso di liquidi → squilibri idrolitici, ad esempio iponatriemia, che può causare la morte per encefalopatia iponatriemica. In letteratura si trovano circa 250 casi di intossicazione da fluidi, generalmente per assunzioni di quantità tra i 10 e i 20 litri in periodi di tempo relativamente brevi.

**2** **Prodotti finalizzati ad un'integrazione energetica.** A base di carboidrati semplici (effetto in 10' → glucosio, fruttosio, saccarosio) o a vario grado di polimerizzazione (maltodestrine) che devono fornire il 75% dell'energia totale.

Gli zuccheri sono la principale fonte di energia dello sportivo → la glicolisi produce 2 molecole di ATP. Gli zuccheri semplici causano una risposta insulinica rapida e una possibile ipoglicemia di risposta con conseguente riduzione della prestazione: ipoglicemia secondaria → diminuzione del catabolismo dei grassi → rapida deplezione riserve di glicogeno. Il carico glucidico può aver senso se effettuato tra le 24 e le 3 ore prima della gara a base di carboidrati complessi (riso, pasta, pane, ecc.) a favore del ripristino delle scorte di glicogeno. Prima della prestazione bisogna dunque fare un pasto (3-4 ore prima) a base di carboidrati complessi come pane, pasta, ecc. e assolutamente no sostanze ad elevato indice glicemico (zucchero, dolci); è ipotizzabile l'assunzione controllata di maltodestrine (dipende dal tipo di gara), senza sottovalutare però che una porzione di crostata alla marmellata associata ad un succo d'arancia può costituire un valido spuntino pre-gara.

**3a** **Proteine.** Le proteine (funzione plastica ed energetica) possono essere di origine alimentare (nobili → pesce, carne, latte, uova e derivati) o vegetale; per essere digerite richiedono un dispendio energetico notevole, quindi non bisogna caricarsi troppo, e necessitano fino a due volte l'acqua utilizzata per carboidrati e grassi → forte ritenzione idrica → pericolo con climi caldi. La ritenzione idrica degli aminoacidi è sfruttata dai culturisti nella fase di massa (quando non serve la definizione muscolare). Le proteine dovrebbero coprire il 10-15% del fabbisogno calorico giornaliero, che significa 0,8-0,9 g/kg di p.c./die, quindi 50-70g a seconda di sesso ed età (indispensabili nell'adolescente).

Il valore biologico (VB) indica la quantità di azoto trattenuto per il mantenimento del bilancio; il valore di riferimento è l'uovo, il cui VB è 100 (100% proteine → svuotamento gastrico lento). Le proteine del siero del latte hanno un VB variabile in quanto possono essere ottenute per: ultrafiltrazione → 80% proteine + 6% grassi; microfiltrazione → >80% + < 1% grassi; scambio ionico → > 90% + <1%. Altri esempi di VB sono: proteine della caseina (< 80), proteine della soia (< 75) e proteine del grano (< 55); questi ultimi due tipi hanno una composizione in AA non soddisfacente. Si noti inoltre che la cottura dei cibi diminuisce notevolmente il VB delle proteine.





I supplementi proteici non servono per costruire i muscoli: il muscolo è costituito dal 70% da acqua e la quantità di proteine perse con l'attività fisica vengono reintegrate con la normale dieta. Se assunte con ormoni, questi le dirottano verso la sintesi proteica. Le proteine quindi servono a mantenere la massa muscolare, non a incrementarla, in quanto l'eccesso viene espulso. Per costruire i muscoli servono esercizio, adeguata (non eccessiva) assunzione di proteine ed extra-calorie dai carboidrati.

Possibili problemi: l'assunzione di alte quantità di proteine può causare squilibri metabolici e problemi di assorbimento, alti livelli di colesterolo (cibi molto proteici possono contenere molti grassi), incrementare la perdita di calcio (rilevante per le donne), aumento dell'uremia, affaticamento del rene, compromissione della funzione del fegato, ritenzione idrica (paradosso dell'aumento di massa), dispepsia (= digestione difficile), rallentamento dello svuotamento gastrico, meteorismo, diarrea, nausea, vomito. Per quel che riguarda l'aumento dell'uremia, non esiste un meccanismo biochimico di deposito delle proteine come tali nell'organismo, quindi le proteine in eccesso vengono trasformate in grassi di deposito e le scorie eliminate come urea con sovraccarico del rene il cui compito è proprio quello di pulire il sangue dall'urea per la sua successiva eliminazione con le urine. Errore comune è l'assunzione di singoli aminoacidi: tutti gli essenziali sono indispensabili per costruire i muscoli.

**3b Aminoacidi.** Tutti gli aminoacidi delle proteine (in condizioni normali derivanti dalla dieta, e nel digiuno derivanti dalle proteine strutturali) con l'eccezione della lisina possono essere degradati ad intermedi del ciclo di Krebs, nel quale vengono convertiti in ossalacetato e di conseguenza in piruvato. Gli aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina e valina) possono quindi essere degradati a fini energetici ed essere trasformati in glucosio. Durante un lavoro leggero di circa 40' l'energia ricavata dalle proteine è pari a circa il 4% della richiesta totale; in un lavoro intenso della stessa durata è del 15%; dopo 4 ore di lavoro leggero è del 45%.

Gli 8 aminoacidi essenziali sono: triptofano, fenilalanina, lisina, treonina, valina, leucina, isoleucina e metionina. Valina, leucina, isoleucina sono i 3 AA ramificati, impegnati nella produzione di energia derivante dalle proteine.

Arginina, lisina, ornitina, glutammina e tirosina aumentano, a livello farmacologico, i livelli di GH, la potenza aerobica e la prestazione in attività massimali: questo è vero in anziani in cattive condizioni (studio effettuato), ma non applicabile in individui sani.

La glutammina (v. tabella riassuntiva) viene assunta al fine di modificare la produzione di neurotrasmettitori (serotonina), ma non ci sono studi che dimostrino gli effetti ergogenetici così come l'acclamato effetto stimolante sul sistema immunitario. È invece indispensabile per la produzione di AA non essenziali.

Integrazione con AA. Aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina, valina) non più di 5 g come somma dei 3 ramificati. La leucina deve essere prevalente, rapporto consigliato 2:1:1; consigliabile l'associazione con vitamina B6 ed eventualmente con altre vitamine del gruppo B. Avvertenze: in caso di uso prolungato (oltre le 6-8 settimane) è necessario il parere del medico. Controindicati nei casi di patologia renale, in gravidanza, al di sotto dei 14 anni.

Gli aminoacidi maggiormente presenti negli integratori sono quelli ramificati e la glutammina; l'ipotesi che l'assunzione di aminoacidi ramificati migliori la prestazione sportiva non è dimostrata da alcuno studio clinico: non dimostrati gli effetti ergogenetici della glutammina, così come l'effetto stimolante il sistema immunitario. Alcuni studi hanno, al contrario, dimostrato che l'assunzione di aminoacidi non contrasta la fatica muscolare e non migliora la performance fisica. Una corretta alimentazione, varia e bilanciata corrisponde al fabbisogno di aminoacidi dell'organismo dell'atleta: 250 g di carne di pollo contengono circa 10 g di AA. Sono utili nel recupero post-allenamento solo in casi particolari di sforzo intenso e prolungato: maratona, podismo e ciclismo oltre i 50km.

A sostegno dell'affermazione che il cibo è in grado di fornire un equilibrato e sufficiente bilancio di AA si osservi la tabella di fianco.



Gli AA ramificati non sono utili a favorire l'aumento di massa muscolare, in quanto senza uno stimolo adeguato all'anabolismo (ormoni) anche una maggiore disponibilità di "mattoni" per la costruzione delle proteine non ha un senso nella crescita muscolare. L'attività anabolica, inoltre, è strettamente contenuta e controllata da segnali biochimici impostati geneticamente secondo la costituzione individuale.

Effetti indesiderati. Generalmente per via orale non provocano gravi reazioni; possono esserci disturbi gastro-intestinali, cefalea, ipotensione e nefrotossicità (via orale); per via parenterale gli effetti possono essere peggiori. Gli effetti tossici da sovradosaggio o somministrazione endovenosa comprendono epatopatia, nefropatia, dispepsia, encefalopatia.

**3c Derivati di aminoacidi: Creatina.** Il fabbisogno quotidiano è di 2g per un adulto e di 3-4g per un atleta (carne rossa > carne bianca). I processi di sintesi endogena prevedono Arginina + Glicina che danno Ornitina + Guanidinoacetato (GA), GA + s-adenosilmetionina → Creatina + Sadenosilomocisteina. Il Samyr dato agli juventini serviva per stimolare la biosintesi di creatina.

1 kg di muscolo magro contiene 40g di creatina (= capacità di captazione della creatina): se ne contiene meno posso o assumerla (2g/die con la dieta) o assumere Samyr (nient'altro che s-adenosilmetionina) per stimolarne la biosintesi a partire da arginina e glicina (Agricola somministrava i due AA + Samyr).

Nei casi estremi il fabbisogno giornaliero di creatina è di 6g, ma il problema è la quantità di creatinkinasi CK (indice personale, geneticamente influenzato, aumentabile con l'allenamento) nel muscolo, senza la quale non si usa la creatina: la creatina non fosforilata in fosfo-creatina (dalla creatinkinasi) fuoriesce dal muscolo e si accumula negli spazi interstiziali richiamando acqua che determina aumento dei volumi e conseguente dilatazione delle fibrille (= perdita di forza). Il trasporto della creatina nel muscolo è passivo per il 30% e a carico di GH e insulina per il restante 70%: per questo motivo la creatina viene somministrata con ormoni.

La Creatina pur essendo classificata tra le sostanze a cosiddetta "azione ergogenica" ha una serie di impieghi nella pratica clinica: come farmaco e come integratore. È molto utilizzata nella pratica sportiva soprattutto dopo un allenamento o una prestazione caratterizzata da sforzo intenso e prolungato o per favorire un ipotetico miglioramento della performance atletica. È somministrata al fine di integrazione dietetica (vegetariani), in caso di deficit di biosintesi di creatina, di disordini neuromuscolari o di affaticamento muscolare e recupero funzionale.

Negli atleti si assume una dose da carico di 5g x 4 volte al giorno per 4-6 giorni seguiti da 2g/die per 3 mesi (un recente studio mostra che tale dose di mantenimento non apporta ulteriori benefici sulla performance, Med Sci Sports Exerc 2005; 37:2140-7), considerando che solo il 30% viene assorbito e che l'assunzione orale è molto dispersiva → perdita di soldi. È molto più intelligente ed efficace una iniezione nell'immediato post partita. L'assunzione orale è sfruttata da chi associa il testosterone in modo da avere effetti per 10-15 giorni. Ad ogni ciclo di creatina orale segue un mese di astinenza. Quantità superiori a quelle riportate vengono escrete dal rene. Per prevenire la disidratazione durante la supplementazione con creatina si raccomanda di bere almeno 6-8 bicchieri d'acqua/die. Fluidi ricchi di carboidrati tendono a incrementare l'assorbimento di creatina.

La supplementazione di creatina non altera i livelli di ATP a riposo, ma può portare fino a un +20% di fosfo-creatina muscolare; il 30% della popolazione è non-responder, forse perché con riserve di PC già massimali. Ad ogni modo la sua efficacia è stata dimostrata solo per scatti o per sforzi corti di esercizi anaerobi e non per attività aerobica.

Effetti indesiderati: l'assunzione di più di 20 g/die non è ben tollerata; aumento di peso (che può peggiorare alcuni tipi di performance); disturbi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, diarrea); sono stati riportati due casi di complicanze renali; aumentata ritenzione idrica a livello muscolare; crampi e strappi muscolari. Segnalazioni aneddotiche includono: rash, dispnea, nervosismo, ansietà, fatica e fibrillazione atriale.

**L-carnitina:** sintetizzata dal fegato a partire dalla lisina, la sua funzione è quella di trasportare gli acidi grassi all'interno dei mitocondri dove vengono ossidati. Si trova in particolare nel muscolo scheletrico e nel miocardio. Viene propagandata per gli effetti ergogenici. Può causare nausea,



vomito e crampi addominali. In realtà non si sono osservati effetti ergogenici con supplementazione di L-carnitina (2g per 7 giorni) durante ripetuti cicli di esercizi anaerobici ad alta intensità, nonostante gli elevati livelli sierici di carnitina (Int J Sports Med 1994;15:181-5). Così come non ha migliorato la performance e il recupero in maratoneti (Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1996;73:434-9f). Uno studio ha evidenziato un incremento nell'ossidazione dei lipidi con supplementi di L-carnitina per via e.v. suggerendo che un ipercarnitinemia favorisce leggermente l'ossidazione dei lipidi rispetto a quella dei carboidrati durante il recupero dopo intensi esercizi ed è associata ad un più rapido recupero della frequenza cardiaca. Tuttavia non si osservarono effetti della L-carnitina sulla  $VO_{2max}$  o sul consumo energetico totale (Metabolism 1993; 42:594-600). In conclusione non ci sono ancora evidenze sufficienti per stabilire un ruolo positivo e sicuro della carnitina anche se vi sono evidenze di un effetto benefico nell'allenamento, competizione e recupero da esercizi estremi.

**4 Altri prodotti con valenza nutrizionale.** Rientrano in questa categoria prodotti a base di carnosina, trigliceridi a catena corta e media, antiossidanti non vitaminici e vitamine, il bicarbonato di sodio e il picolinato di cromo.

**Vitamine.** Non esistono studi clinici che dimostrino un reale effetto delle vitamine contro la stanchezza muscolare o come ergogenici. Un'alimentazione adeguata fornisce all'organismo il fabbisogno necessario di vitamine. A parte negli accertati casi di carenza, la supplementazione di vitamine non è necessaria e può provocare fenomeni di tossicità da sovradosaggio.

Non è stato dimostrato che gli atleti abbiano un fabbisogno superiore ai sedentari (gruppo B e antiossidanti: A, C, E, beta carotene). Inoltre, si ritiene che il fabbisogno eventualmente più elevato venga coperto dall'aumentata assunzione di cibo. Di contro, sono a rischio di sviluppare ipovitaminosi soggetti: che seguono diete ipocaloriche estreme, diete ipolipidiche; vegetariani (o esclusione di cibi specifici); atleti anziani (difficile assorbimento di B12); con scarsa esposizione al sole (Vit. D) come i nuotatori.

Esempi di ipervitaminosi: eccesso di vitamina C → perdita di calcio dalle ossa, danni renali, cefalea, disturbi GI; eccesso di vitamina A → insonnia, disturbi GI, gengiviti, reazioni cutanee, perdita di capelli; eccesso di vitamina E → emorragie, alterazioni sistema immunitario, alterazione funzione sessuale.

Ci sono altre sostanze che non rientrano nelle tabelle ministeriali degli integratori alimentari, ma che vengono abusate per modificare l'attività fisica:

- **Bicarbonato di sodio:** antiacido che si è pensato di utilizzare nella pratica sportiva per neutralizzare l'acido lattico che si accumula nei muscoli. Per fare questo sarebbero necessari dosaggi estremamente elevati. Gli studi clinici effettuati non dimostrano un chiaro miglioramento dell'attività fisica dopo assunzione di bicarbonato. È invece provato che può provocare diarrea esplosiva, crampi addominali, vomito, meteorismo.
- **Picolinato di cromo:** effetti vantati che ne spingono all'uso sono aumento massa muscolare, diminuisce grasso corporeo, alternativa agli steroidi, aumenta la sensibilità all'insulina. È un minerale essenziale, la cui dose necessaria e sicura varia da 50 a 200 microgrammi; un suo deficit può portare a intolleranza al glucosio in quanto il cromo è un potenziatore dell'azione dell'insulina.

Non ci sono evidenze sull'utilità ed efficacia della supplementazione a base di cromo: in sollevatori di peso non ha avuto alcun effetto benefico, mentre ha aumentato il peso di donne sollevatrici di peso principianti; in associazione al lavoro aerobico non ha ridotto la massa grassa; quando supplementato è aumentata la quantità escreta per via urinaria.

Sono invece conosciuti e certi i rischi di una supplementazione con cromo: alcuni studi hanno dimostrato che l'acido picolinico contenuto nel picolinato di cromo può alterare la ghiandola parotidea e influenzare negativamente la forma e la funzionalità cellulare; sono stati anche evidenziati casi di danno renale a dosi elevate.

## PRODOTTI ERBORISTICI (PE)

Derivano da prodotti naturali e, dal punto di vista farmacologico, contengono più di un principio attivo che possono essere usati come medicina, per questo definite piante medicinali. Gli effetti della miscela dei composti chimici diversi possono agire singolarmente o avere effetti additivi e sinergici, influenzando farmacodinamica e farmacocinetica. Gli effetti più comuni sono facilitanti la digestione, antiinfiammatori, antiossidante, antibatterica, diuretici, stimolanti: in genere un prodotto erboristico contiene contemporaneamente molte sostanze con effetti farmacologici diversi, ed essendo le quantità di tali sostanze molto variabili la risposta farmacologica è altrettanto altamente variabile.

La grande **diffusione** dei prodotti erboristici è dovuta alla convinzione che tutto ciò che è naturale non fa male: questo atteggiamento è anche tipico di coloro che assumono questi preparati per modificare le proprie prestazioni fisiche e psicologiche. Le donne si sentono più fragili all'effetto del farmaco, quindi ricorrono maggiormente a prodotti "naturali"; anche il titolo di studio (laureati ne usano di più) e il reddito influenzano le vendite (maggiori nel nord-est), in quanto prodotti non più economici dei farmaci. Possono essere venduti in negozi autorizzati il cui proprietario abbia un diploma di preparatore chimico; i prodotti erboristici possono essere costituiti dalle diverse parti della pianta (= droghe, termine da non confondere con l'accezione di droga derivante da *drug* (inglese), che significa farmaco → sostanze tossicomane): radice, rizoma, bulbo, tubero, corteccia, foglie, fiore, semi.

**Problematiche.** Gli effetti di un PE dipendono dal tipo di composti contenuti, dalla concentrazione dei composti nella pianta e nella preparazione, dal tipo di preparazione, dalla modalità e i tempi di estrazione, dal dosaggio. Il contenuto in principi attivi di una droga non è costante, ma può variare a causa di diversi fattori: fattori endogeni (dipendono dalla pianta fornitrice), fattori esogeni o ecologici (dipendono dall'ambiente in cui si sviluppa la pianta), fattori biotici (convivenza di specie vegetali diverse nello stesso ambiente) e altri fattori come tempo di raccolta, modalità di preparazione e di conservazione. Le caratteristiche che rendono complesso uno studio rigoroso sui prodotti erboristici sono: una determinata pianta può esistere in molte varietà che possono differire tra loro per contenuto di principi attivi ed effetti biologici; per molte piante non sono ancora state identificate e quantificate le sostanze biologicamente attive; la forma utilizzata per la somministrazione (estratto secco, tintura madre, polvere, olio essenziale, tisana, decotto) può influenzare l'effetto biologico.

Per questi motivi il PE deve avere un numero di lotto, la descrizione della pianta e delle condizioni di raccolta. In molti casi non si riesce a sapere con certezza qual è il reale contenuto delle preparazioni in termini di principi attivi e di dosaggi. Diversi studi (Goldman 2001) dimostrano la variabilità di contenuto del principio attivo nei preparati in vendita.

I PE si distinguono in PE convenzionali, che prendono il nome di fitoterapici e rispettano severe regole di controllo (anche se non rigorosi in quanto è un'operazione difficile e non sempre valida per i motivi sopra riportati), e PE non convenzionali, che mancano di controlli su qualità e quantità dei principi contenuti. Evitiamo di utilizzare o di consigliare l'utilizzo di sostanze di cui non conosciamo la reale composizione e/o gli effetti.

Possibili contaminanti dei prodotti erboristici sono vegetali, batteri, tossine batteriche, pesticidi, agenti antiparassitari (spray), metalli pesanti tossici, farmaci. Tipica contaminazione è quella da sildenafil, principio attivo del Viagra: ecco che ai PE viene attribuita la funzione di migliorare le funzioni sessuali.

**Preparazioni** dei prodotti erboristici:

- infuso → il prodotto (foglie o fiori) viene aggiunto ad acqua bollente, lasciato alcuni minuti (5-30) a macerare e quindi filtrato.
- Decotto → il prodotto (le parti più dure della pianta, radici, semi, corteccia) viene aggiunto ad acqua fredda, lasciato sobbollire per dieci/trenta minuti e quindi filtrato.
- Tisana → infuso o decotto molto diluito di almeno due vegetali.



- Tintura → macerazione della parte della pianta di interesse in soluzione idroalcolica a titolo noto: il rapporto alcol/acqua e il tempo di macerazione varia a seconda del principio attivo da estrarre.
- Estratti → ottenuti da droghe secche o fresche impiegando idonei metodi estrattivi. Due fasi: estrazione (si portano con idoneo solvente in soluzione i principi attivi), evaporazione e concentrazione (si evapora parzialmente o totalmente il liquido ottenuto).
- Polvere → ottenuta per triturazione della droga essiccata, la polvere viene setacciata per ottenere preparati a granulometria omogenea. Possono essere somministrate disperse in acqua o in altro liquido, o confezionate in capsule e compresse.

**I principi attivi** si dividono in classi: agli alcaloidi appartengono morfina, papaverina (solo effetti miolitici su muscolatura liscia intestinale e vasale), efedrina e stricnina, con effetti farmacologici anche a piccole concentrazioni.

Le essenze contengono terpeni e/o fenoli.

I flavonoidi (in latino, flavio = biondo) sono pigmenti prodotti da alcune piante, soprattutto gli agrumi.

I glicosidi contengono una parte zuccherina e una no (aglicone), ed è la parte non zuccherina ad avere effetti farmacologici, come i glucosidi della digitale (cardiotonico), mentre gli zuccheri modificano le caratteristiche farmacocinetiche. I glicosidi flavonoidi hanno effetti favoriscono l'elasticità della parete venosa, attenuano la fragilità capillare, riducono la permeabilità della parete venosa, possiedono attività antiflogistica, antiaggregante piastrinica, antitumorale, antiipertensiva, antiepatossica. I derivati isoflavonici hanno attività estrogenica. I glicosidi saponinici sono composti che formano con l'acqua soluzioni colloidali che schiumeggiano se agitate: la glicirizzina (anti-ulcera) è una saponina triterpenica presente nella liquirizia → effetto sodio-ritentivo → aumento pressione.

Altri prodotti sono saponine, resine e tannini. Le saponine hanno un forte potere emolitico e quindi sono tossiche se somministrate per via parenterale; date per bocca sono invece poco assorbite e quindi non hanno effetti tossici.

Alcuni dei tannini sono i polifenoli, i veri e propri antiossidanti (vino e olio). I tannini non sono assorbibili, ma influenzano l'assorbimento di altri principi attivi: il vino rosso è ricco di tannini (rallenta flusso ematico gastrico) e l'alcol viene assorbito più lentamente, mentre il vino bianco causa un innalzamento dell'alcolemia più rapido. I tannini sono sostanze vegetali non contenenti azoto, dotate di attività tannante: sono in grado di trasformare le pelli in cuoio. Hanno una elevata affinità per le proteine a cui si legano formando composti insolubili a livello del muco e delle mucose. I tannini sono dotati di scarsa biodisponibilità perciò agiscono a livello locale. La scarsa biodisponibilità ostacola gli effetti sistemici e la tossicità. Gli effetti principali sono: effetti astringenti, antiinfiammatori, antidiarroici, antibatterici, antiulcera, emostatici.

I terpeni presenti in essenze, resine e saponine sono responsabili del profumo dei fiori e costituenti degli oli essenziali. Formatosi dall'unione di più unità di isoprene. Si distinguono monoterpeni (due unità), sesquiterpeni (tre), diterpeni (quattro unità), triterpeni (6 unità), tetraterpeni (otto unità).

Essenze od oli essenziali: costituite da miscele complesse di sostanze organiche per lo più volatili a diversa struttura chimica. Sono liquidi oleosi colorati, poco solubili in acqua e solubili nei solventi organici; si distinguono dal punto di vista chimico dagli oli fissi o grassi (olio di oliva, di mais, di arachidi). Si distinguono essenze preformate contenute in parti precise della pianta (es. cellule epidermiche faccia superiore foglie) ed essenze non preformate, che originano da sostanze più complesse che si scindono per idrolisi durante la macerazione o la distillazione. Le essenze una volta ingerite sono eliminate per via renale e polmonare. Le attività farmacologiche sono: antibatterica (azione sulla membrana batterica con effetto citotossico) a livello renale (ginepro) e polmonare (timo), spasmolitica (ess. di angelica, di chiodi di garofano, timo, melissa, emula campana). Altre attività: espettorante e mucolitica (ess. di anice e mirto); ansiolitica (ess. di lavanda), analgesica (ess. di citronella), anestetica (ess. di chiodi di garofano).

Gomme: polisaccaridi eterogenei ad elevato peso molecolare. Formano soluzioni adesive con l'acqua calda. Distinte in: solubili (gomma arabica) → formano soluzioni colloidali; insolubili



(gomma adragante) → in acqua rigonfiano e formano un gel; semi-solubili → si comportano come le insolubili e poi passano in soluzione per aggiunta di acqua. Impiego farmaceutico: come eccipienti, emulsionanti, correttivi o come farmaci (lassativi, per la tosse).

**Mucillagini:** polisaccaridi eterogenei che danno con l'acqua soluzioni colloidali non adesive, viscosi. Ricavate da droghe quali: altea, malva, psillio, aloe vera. Rigonfiano in acqua, efficaci come: lassativi, azione locale di protezione se applicate su cute e mucose infiammate, azione dimagrante.

**Farmacologia sistemica sui prodotti erboristici più diffusi in ambito sportivo.** Lo sportivo che assume PE a fini anabolizzanti (nandrolone-simili) si sente meno in colpa e le pene sono minori, in quanto gli effetti non sono immediati e certi.

I tipi di PE più diffusi in ambito sportivo sono anabolizzanti (modulano il bilancio energetico in senso anabolico, quindi aumento sintesi proteine, deposizione glicogeno, lipogenesi), adattogeni (permettono di adattarsi allo stress dell'allenamento), eccitanti e anoressizzanti (la sinefrina psicostimolante dell'arancio amaro, efedrinosa), antiossidanti e immunostimolanti.

**1 Erbe ad azione anabolizzante:** in realtà non fanno altro che amplificare gli adattamenti indotti dall'allenamento, quindi non funzionano se non associati ad un corretto allenamento. Le più conosciute sono 5: alfa-alfa, palmetto seghettato, muira puama, fieno greco e tribulus.

**a. Alfa-alfa:** gli effetti sono dovuti al cumestolo, che sembra abbia azione estrogenica ed ipocolesterolemizzante. Principi attivi: proteine (possiede il 18% di proteine, il 5% in più delle uova e 15% in più del latte), beta carotene, vitamine (A, K), minerali (fosforo, Silicio, Sodio, Potassio, Calcio, Magnesio, Boro, Ferro, Manganese, Rame, Cobalto), enzimi, isoflavoni, cumestani (cumestolo), e saponine triterpeniche con azione estrogenica. Gli impieghi terapeutici sono (si utilizza tutta la pianta: semi, foglie, stelo, fiore): remineralizzante, nutriente, stimolanti le funzioni epatobiliari, ipocolesterolemizzante, apprezzata dagli atleti per migliorare prestazione e resistenza. I semi ed i germogli contengono una sostanza altamente tossica, la L-canavanina, che se consumata in eccesso provoca una sindrome simile al lupus eritematoso.

**b. Palmetto seghettato:** i principi attivi presenti sono acidi grassi liberi, polifenoli, tannini, polisaccaridi e saponine triterpeniche. Viene usato a fini fitoterapici per ridurre l'accrescimento prostatico benigno, in quanto inibisce la 5- $\alpha$ -reduttasi e quindi la produzione di DHT a partire dal testosterone e blocca il legame DHT-recettore specifico nella prostata. È in genere ben tollerato, ma può causare problemi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea o costipazione) e diminuzione della libido.

**c. Muira puama** o albero della potenza: i principi attivi contenuti sono acidi grassi liberi a lunga catena, olii essenziali, cumarina e un alcaloide detto muira-puamina. Uso popolare: estratto idroalcolico ottenuto per macerazione delle radici in rum o cognac, secondo la tradizione locale utile per disfunzioni muscolari, casi di ridotto desiderio sessuale e ridotta funzione erettile. Ci sono pochissime evidenze sulla sua efficacia, mentre gli effetti collaterali riportati sono mal di stomaco e mal di testa, nervosismo ed agitazione.

**d. Fieno greco:** è al 30% costituito da proteine fosforate, probabilmente le responsabili dell'effetto anabolizzante. Si utilizzano i semi che contengono i seguenti principi attivi: proteine fosforate (responsabili dell'intenso odore speziato) ricche in lisina e triptofano, saponine (0,6-1,7%) (diosgenina), flavonoidi, alcaloidi (trigonellina), glicidi, mucillagini (20-25%) e lipidi con proprietà stimolanti appetito. Ha proprietà ipoglicemicizzanti e ipocolesterolizzanti (azione farmacologica di una saponina steroidea, la fienogrechina) ed effetto oressizzante. È stato utilizzato per secoli nella medicina popolare come ricostituente negli stati di debolezza e astenia, nell'inappetenza e nel rachitismo. La mucillagine determina ispessimento del muco intestinale che può impedire l'assorbimento di sostanze nutritive con riduzione della glicemia e del colesterolo; le saponine aumentano l'escrezione degli acidi biliari diminuendo le riserve di colesterolo epatico. Gli effetti indesiderati sono lievi sintomi gastrointestinali (flatulenza, nausea, diarrea, senso di pienezza); le mucillagini possono ridurre l'assorbimento intestinale di altri farmaci; può aumentare l'effetto degli ipoglicemicizzanti; controindicato in gravidanza perché stimola la motilità uterina.



**e. Tribulus terrestris:** è una pianta di cui si usano i frutti, le radici e l'intera pianta. I principi attivi contenuti nei frutti sono 6: alcaloidi, resine, olii essenziali, tannini, steroli, saponine steroidee (particolarmente studiata la protodioscina). La casa produttrice afferma che una combinazione di tribulus e DHEA incrementa i livelli di testosterone del 50%: ma chi è il responsabile? Le ricerche hanno dimostrato che l'efficacia era dovuta in realtà alla contaminazione del tribulus con nandrolone. Qualcosa di vero però c'è, in quanto il tribulus stimola la produzione di LH da parte dell'ipofisi e l'LH stimola le cellule di Leydig del testicolo a produrre testosterone. La protodioscina può inoltre trasformarsi in DEA, precursore degli androgeni e degli estrogeni. Il tribulus rientra nei rimedi erboristici della medicina tradizionale. In Cina viene utilizzata come epatoprotettore e nefroprotettore, in India (medicina ayurvedica) per aumentare la fertilità maschile e femminile, nei paesi dell'Europa dell'Est per riequilibrare il bilancio o le insufficienze ormonali in uomini e donne. Uno dei paesi europei dove è stato maggiormente studiato e utilizzato è la Bulgaria. Le evidenze scientifiche sui suoi effetti sono però scarse e perlopiù contrastanti.

**2 Erbe ad azione adattogena.** Le caratteristiche che deve possedere una sostanza per essere definita adattogena sono: deve aumentare la resistenza dell'organismo agli stimoli nocivi, indipendentemente dalla natura dello stimolo; deve prevenire od antagonizzare i disturbi provocati dai fattori di stress; deve essere sicura (minima tossicità). La differenza qualitativa teorica tra un adattogeno e uno stimolante centrale sta nella mancanza della fase down post assunzione. La rosa artica/siberiana è stata studiata molto nei cosmonauti, sottoposti a situazioni estreme.

**a. Rosa artica:** l'attività adattogena è attribuita al paratirosolo e al salidroside che determinano: aumento dei livelli di serotonina, noradrenalina e dopamina, per ridotto catabolismo ed aumento della sintesi a livello centrale e periferico; aumento dei livelli di peptidi oppioidi centrali e periferici. È inoltre stata osservata un'attività antiossidante posseduta da flavonoidi, acidi organici, protoantocianidine e paratirosolo. Sono effetti neuromodulatori e non stimolanti totali, in quanto riducono il catabolismo dei neurotrasmettitori. Effetti osservati (URSS) sono aumento della resistenza fisica e della capacità di lavoro mentale, stato di benessere generale, ma servono ulteriori studi per averne la conferma. La dose viene determinata in relazione alla quantità di rosavina presente negli estratti.

**b. Ginseng:** è la droga medicinale più importante della medicina orientale; esistono due grandi famiglie, il ginseng asiatico (maggior attività farmacologica) e quello americano. Ci sono anche falsi ginseng che non appartengono alla famiglia delle Araliacee: quello indiano (solanacee → famiglia del pomodoro), quello brasiliano e quello peruviano. Shing-seng in cinese significa radice a forma di uomo (shing) e si raccoglie dal 4°-5° anno di coltivazione. Il contenuto di saponine (ginsenosidi) cambia a seconda del paese di provenienza, della preparazione (ginseng bianco → ginsenosidi al 2-3%, rosso → 1%; il colore è dato dalla diversa procedura di preparazione), dell'altitudine e degli anni della pianta (per questo servono i lotti). I ginsenosidi a seconda della struttura dell'aglicone sono distinti in due classi: protopanaxadioli e protopanaxatrioli. Il panax ginseng contiene ginsenosidi di entrambi i tipi, mentre il panax quinquefolium contiene solo ginsenoside protopanaxadiolo.

Gli effetti vantati che spingono all'uso sono davvero molteplici: aumenta l'energia, migliora la concentrazione, aumenta la libido, aiuta a perdere peso, migliora patologie cardiache e migliora complessivamente la salute. Un effetto notevole è lo stimolo alla produzione ipotalamica di CRH → ACTH → cortisolo → alla base di molti effetti attribuiti al ginseng (anti infiammatori). I corticosteroidi stimolano infatti il SNC, aumentano la gluconeogenesi, la lipolisi e il catabolismo muscolare, e hanno effetti pressori.

Proprietà farmacologiche: aumento della resistenza a stress di diversa natura; effetti sul metabolismo glicidico → azione ipoglicemica (aumentato rilascio di insulina dal pancreas, aumento dei recettori dell'insulina a livello tissutale); effetti sul metabolismo lipidico → diminuzione trigliceridi e colesterolo ematico e aumento delle HDL. Uno studio clinico dimostra effetti ipoglicemizzanti, ma non osserva quelli sui lipidi; effetti cardiovascolari (controllo pressione, antiaggregante, anti-aritmie, produzione ossido nitrico); effetti antitumorali (solo su colon e polmone); attività anti-ossidanti; effetti nootropi e sulla attività cognitiva → il panax ginseng



aumenta le capacità di apprendimento e memoria (studi effettuati su individui sani di età giovane, media ed avanzata); effetti ergogenici (supporto scientifico minimo).

L'effetto ergogenico in ambito sportivo è stato osservato solo in soggetti sottoposti ad un programma di allenamento intenso, dopo minimo 8 settimane di trattamento e in soggetti non ben allenati e di età superiore a 40 anni.

Effetti indesiderati: rari fenomeni allergici, ipertensione, ginecomastia. Un uso prolungato nel tempo ed un sovradosaggio possono causare: stimolazione del SNC con nervosismo, insonnia, palpitazioni cardiache, ipertensione (raramente ipotensione), vomito, nausea, mal di testa. L'uso cronico può determinare inoltre ipoglicemia, diabete gestazionale, emorragia vaginale, sanguinamento intermestruale, amenorrea.

Prodotti a base di ginseng non vanno mai assunti: per un periodo di tempo continuativo > di 3 mesi; a un dosaggio superiore alla dose massima raccomandata. È sconsigliato l'impiego di prodotti a base di ginseng: in soggetti affetti da patologie estrogeno-dipendenti (cancro alla mammella); in soggetti con ipertensione arteriosa non controllata; prima di un intervento chirurgico (sospendere almeno 7 giorni prima).

Ginseng siberiano (Eleuterococco): la droga contiene numerosi eleuterosidi distinti dalla lettera A alla M, in gran parte saponine, simili, ma distinte da quelle del ginseng. Non tutti gli eleuterosidi sono saponine, il B è un derivato cumarinico, altri sono lignani. Contiene anche polisaccaridi (eleuterani) ed un olio essenziale. Le proprietà principali sono analoghe a quello asiatico: azione immunostimolante, effetto antistress, riduzione trigliceridi e colesterolo totale ed LDL. Non dà eccitazione.

Riassumendo, il ginseng asiatico a seconda delle dosi può dare effetti eccitanti, mentre il ginseng siberiano no; ancora minori sono gli effetti del ginseng americano (*Panax quinquefolium*), che però ha meno effetti collaterali.

**c. Ashwagandha** (ginseng indiano): i principi attivi (più di 35 costituenti) sono contenuti nella radice e nei frutti e appartengono alle macro-famiglie degli alcaloidi, lattoni steroidei e terpenoidi. Ha proprietà farmacologiche stimolanti, tonificanti, antistress, antinfiammatorie, antitumorali, antiossidanti, neuroprotettive, ipoglicemizzanti, emopoietiche (contrastano leucopenia indotta da antitumorali), immunostimolanti. Può avere azione sedativa. Non associare ad ansiolitici, barbiturici, antiepilettici. Sospendere in prossimità di interventi chirurgici in anestesia generale. Proposto uso per contrastare effetti nocivi farmaci antitumorali. In India è prescritto ad anziani, atleti, e in gravidanza per aumentare l'energia e prevenire le malattie. Nella medicina ayurvedica è usato per trattare disturbi muscolo-scheletrici (artrite, reumatismi).

**d. Maca** (ginseng peruviano): i principi attivi contenuti sono proteine, minerali (ferro, manganese, zinco), carboidrati, saponi ne triterpeniche e steroidee. Potere più nutrizionale e antinfiammatorio: il potere nutrizionale è infatti analogo a quello dei cereali, con la differenza che la radice essiccata mantiene per anni il potere nutrizionale. Normalmente utilizzata dalle popolazioni indigene come alimento. Utilizzata come afrodisiaco, per stimolare la funzione sessuale, come antistress, anti fatica. Studi effettuati nel ratto ne hanno dimostrato un ruolo positivo nella disfunzione erettile.

**e. Schizandra**: i principi attivi contenuti nei frutti sono lignani (schizandrina A e C, schizandrolo A e B, gomisina A e C), vitamina C e olio volatile. Le proprietà farmacologiche sono azione nootropa (aumenta capacità mnemonico-cognitive), azione antitumorale, azione antinfiammatoria. I lignani catturano i radicali liberi e promuovono l'attività della superossido dismutasi e della catalasi (azione antiossidante). Agiscono sul fegato dove rigenerano il glutathione ridotto (epatoprotettore, schizandrina e schizandrolo). Ha però delle controindicazioni: inibisce la glicoproteina P (trasporto farmaci) e il CYP3A4 (enzima epatico implicato nel metabolismo di farmaci). Non usare quindi in associazione con farmaci trasportati dalla glicoproteina P e metabolizzati dal CYP3A4.

**3 Erbe ad azione eccitante ed anoressizzante.** Appartengono a questa famiglia le piante efedriniche (a) come Efedra (ma-huang), Khata, Sida cordifolia e Arancio amaro, e le piante caffeiche (b) come Caffè, Thè, Matè, Guaranà e Noce di Cola. Sono argomenti già trattati al





corso di Farmacologia della laurea triennale → vedi Neurostimolanti centrali: Noradreno-mimetici e dopamino-mimetici (efedrina) e colino-mimetici (caffè).

**Piante efedriniche:** la vendita di efedra è vietata in Italia, ma molti atleti ne assumono piccole quantità (limite WADA 10µg/l<sub>urina</sub>) e vi associano grandi quantità di caffeina in modo da sommare gli effetti: la caffeina è infatti stata tolta dall'elenco delle sostanze proibite della WADA → abolito il limite di 12µg/ml di urina, limite comunque difficile da raggiungere (necessari 7mg/kg<sub>pc</sub>).

La Sida Cordifolia è una pianta utilizzata nella medicina tradizionale indiana per trattare infezioni della mucosa orale, bronchiti asmatiche e congestioni nasali. Si utilizzano le foglie, la radice e i semi. Il principio attivo principale è l'efedrina. L'estratto di cordifolia contiene dallo 0.8 all'1.2% dell'alcaloide.

Dell'Arancio amaro si usano i frutti, le foglie ed i fiori: tutte le parti utilizzate sono ricche di ghiandole oleifere ed è possibile ricavare da ciascuna parte olio essenziale, composto da diversi principi attivi il principale dei quali è il limonene. Oltre a diversi olii contiene anche sinefrina, il cui impiego deve essere limitato a 30mg/die. Per la presenza delle amine bioattive (in particolare la sinefrina) l'arancio amaro è inserito in prodotti consigliati per il dimagrimento: le amine agirebbero sui recettori beta-3 stimolando la termogenesi e la lipolisi. L'essenza ha inoltre azione antimicrobica ed antifungina, usata per la cura di malattie dermatologiche e uro-genitali.

È stato eliminato il limite di caffeina.

**4 Erbe ad azione immunostimolante e antiossidante.** Ne fanno parte le seguenti sostanze: Echinacee, Thè verde, Ginko biloba, Pino marittimo e Propoli.

**a. Echinacea:** pianta erbacea perenne diffusa negli stati meridionali degli Stati Uniti. Tre specie officinali → *E. pallida*, *E. angustifolia*, *E. purpurea*. Si utilizzano i fiori, e le radici, che contengono diversi principi attivi: polifenoli derivanti dall'acido caffeico, alcaloidi, polisaccaridi, lattoni sesquiterpenici. Ha proprietà immunostimolanti: stimolazione aspecifica delle reazioni di difesa con aumento della reattività delle cellule immunocompetenti. I responsabili dell'attività stimolante il sistema immunitario sono i polisaccaridi. Azione antinfiammatoria: inibizione della ciclo-ossigenasi e della lipo-ossigenasi. Azione cicatrizzante: le parti aeree dell'echinacea purpurea sono consigliate per accelerare la guarigione delle ferite e nelle ulcere croniche. L'azione antivirale è stata dimostrata sia per estratti acquosi che per estratti alcolici.

I conseguenti usi clinici sono prevenzione e trattamento delle malattie da raffreddamento, antinfiammatorio e cicatrizzante, antivirale. Le precauzioni per l'uso sistemico sono non superare i due mesi consecutivi di utilizzo: può favorire tossicità da paracetamolo (riduce glutazione) e può provocare risposta allergica.

**b. Ginkgo biloba:** una delle piante più antiche della terra (200mln anni). È molto diffusa in Francia, in quanto pianta molto presente nelle ex-colonie francesi. Prende il nome dalla forma delle foglie, a ventaglio e nervate, divise in due lobi. È una pianta molto longeva, anche 1000 anni di vita.

La parte interna del seme è commestibile, la parte esterna contiene sostanze tossiche come l'acido ginkgolico e l'alcaloide 4-O-metil-piridossina. Si utilizzano le foglie, che contengono i seguenti principi attivi: lattoni terpenici detti Ginkgolidi (A, B, C, J, M), sesquiterpeni come il bilobalide, ginkgoflavonoidi (quercetina, kempferolo, catecholo).

Le azioni rilevanti ai fini terapeutici sono tre: vasodilatazione dei capillari con aumento del flusso ematico cerebrale; antagonismo nei confronti del PAF (Fattore Attivante Piastrinico), attività antiossidante e di scavenger con effetto neuroprotettivo (protegge il cervello e il sistema nervoso dai danni provocati dai radicali liberi, e ciò può aiutare a controllare gli effetti dell'invecchiamento). In Germania è utilizzata per: deficit cognitivi (diminuzione della memoria demenza vascolare e degenerativa, difficoltà di concentrazione), difficoltà motorie (claudicatio intermittens), vertigini e ronzio auricolare (tinnitus). In cosmetica il ginkgo biloba si usa per la regolarizzazione della secrezione sebacea, pelle secca e devitalizzata. È necessario sospendere il suo impiego almeno 36 ore prima di un intervento chirurgico: aumento del rischio di emorragie nel postoperatorio. Interazione con farmaci: aumenta l'azione degli anticoagulanti orali, inibisce il metabolismo degli antiipertensivi calcioantagonisti, i semi contengono una neurotossina che può



provocare convulsioni, attenzione quindi nei soggetti epilettici. Il tasso di mortalità di questa tossina è del 27% negli adulti.

**c. Pino marittimo:** ha azione antiossidante → aumento sintesi enzimi antiossidanti (catalasi, superossido dismutasi); azione scavenger; azione antiinfiammatoria → inibizione di fattori ed enzimi coinvolti nell'infiammazione; azione inibitoria degli enzimi che degradano elementi strutturali della pelle e dei vasi (ialuronidasi, elastasi); azione antiaggregante piastrinica; effetti sulla resistenza sportiva → l'attività fisica intensiva aumenta dal 10 al 20% la produzione di radicali liberi nell'organismo: gli atleti che prendono il pycnogenolo hanno mostrato un aumento del 21% della loro resistenza, facendo un esercizio controllato su pedana mobile.

**d. Propoli:** materiale resinoso raccolto dalle api sui germogli delle piante e poi da esse elaborato. La composizione varia a seconda del periodo stagionale e dell'origine vegetale. Composizione: flavonoidi (3%), idrossiadi aromatici, olii essenziali (10%), cere (30-40%), resine (50-60%). È indicato per la prevenzione di malattie da raffreddamento, attività antibatterica, attività antinfiammatoria e attività immunomodulante. Esiste una forma spray → estratto alcolico di propoli al 5-20% contenente olii essenziali (noce moscata e chiodi di garofano) per infezioni dentarie dolorose.

*Articolo: Gli integratori fitoterapici nello sport: uso ed abuso. Luciano CAPRINO*



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri



## ADATTAMENTI METABOLICI E MUSCOLARI INDOTTI DALL'ESERCIZIO FISICO E FARMACI ESERCIZIO-MIMETICI

L'esercizio fisico ha, come il farmaco, la sua dose (il carico). Si definisce attività fisica qualsiasi forma di movimento che induce un aumento del fabbisogno metabolico (lavoro, attività ricreative e competitive). L'esercizio è invece la componente volontaria dell'attività fisica totale. Il training (fisico) è infine un programma di attività fisica regolare allo scopo di ottenere un risultato (ad es. miglioramento della fitness cardiorespiratoria): allo scopo di migliorare le prestazioni atletiche, ma anche a scopo preventivo, terapeutico o riabilitativo. I quattro principi del training sono: specificità, sovraccarico, adattamento individuale, reversibilità.

La fitness (prestanza/efficienza) fisica è la capacità di svolgere le attività abituali con vigore, attenzione, senza fatica ingiustificata, di praticare attività ricreative e rispondere ad emergenze inattese. Componenti della fitness sono la resistenza cardiorespiratoria ( $VO_{2max}$ : massimo consumo possibile di ossigeno da parte dell'organismo; può essere migliorata con il training), la fitness muscolare (forza + resistenza) e la flessibilità.

L'adattamento cardio-respiratorio è l'aumentata capacità del cuore e dei polmoni e del sistema circolatorio di fornire ossigeno e substrati energetici ai muscoli in attività: si misura con la valutazione del  $VO_{2max}$ .

Effetti del training aerobico a livello muscolare: miglior perfusione (aumento capillari), incremento fibre ossidative, incremento numero e dimensioni mitocondri (adattamento istologico), induzione enzimatica (enzimi della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi e della glicolisi). Il training migliora l'utilizzazione del glucosio e l'azione dell'insulina (sensibilità all'insulina), migliora i parametri lipidici riducendo i trigliceridi e aumentando il colesterolo HDL, quindi riducendo il tessuto adiposo viscerale (fondamentale per la sensibilità all'insulina), riduce la FC (e quindi il consumo di ATP da parte del cuore) e la pressione arteriosa.

### Sistemi energetici:

- Shuttle della fosfocreatina (maggior donatore di energia nei primi 8-12 sec.
- La glicolisi anaerobica è poco efficiente (solo  $3\text{mol}_{ATP}/1\text{mol}_{glucosio}$ ) e produce acido lattico: interviene all'inizio dell'esercizio, quando le catecolamine attivano la glicogenolisi muscolare.
- La fosforilazione ossidativa è il meccanismo di produzione energetica (ATP) più efficiente per il rapporto moli di ATP prodotte e moli di glucosio utilizzate:  $37\text{mol}_{ATP}/1\text{mol}_{glucosio}$ . Alla glicolisi aerobica partecipano, oltre a glicogeno intracellulare e FFA in prima battuta e glucosio circolante in seconda, anche gli amminoacidi ramificati (per il 5%) che hanno valenza energetica. Il glucosio è ossidato a  $CO_2$  e  $H_2O$ . La cinetica temporale di utilizzo degli FFA (Free Fatty Acid) è più lenta di quella dei CHO, per questo nelle attività fisiche sub-massimali ( $> 80\% VO_{2max}$ ) l'energia deriva principalmente dai CHO. A livello mitocondriale i passaggi sono preparazione substrati, ciclo di Krebs, catena di trasporto elettroni. La produzione di ATP è però limitata dall'apporto di  $O_2$ .

La scelta del substrato energetico è determinata dall'intensità dell'esercizio fisico.

La fatica è l'incapacità di mantenere un determinato livello di forza muscolare durante contrazioni persistenti o ripetute. Nell'attività anaerobica la fatica è dovuta all'esaurimento di PCr e accumulo di acido lattico. Nell'attività aerobica: attività sostenibile per  $<60-90$  min è dovuta a deplezione glicogeno muscolare; attività sostenibile  $>90$  min (ad es. maratona): deplezione glicogeno e CHO in tutto l'organismo (ipoglicemia!).

Gli effetti in figura (ellissi) sono conseguenza dell'adattamento al training, comprendenti biogenesi mitocondriale, ossidazione FFA, aumento delle fibre lente. La base dell'adattamento, inizialmente, non è aumentare le scorte, ma migliorare l'efficienza del sistema energetico, quindi aumentare il numero di fibre ossidative.

**E**ffetti dell'esercizio. L'AMPK è un enzima chinasi AMP dipendente, ovvero aumenta quando aumenta l'AMP in seguito alla defosforilazione dell'ATP (rottura legame di 1 fosforo → energia). L'AMPK ha quindi funzione catabolica, in quanto determina glicolisi, ossidazione FFA e il trasporto di glucosio in modo insulino-indipendente fino a un 30% del glucosio ematico totale al fine di ricostituire ATP. Quanto più il muscolo si contrae, tanto più si produce AMP e quindi si attiva l'AMPK, che aumenta il trasporto di glucosio in modo insulino-indipendente/indotto dalla contrazione → esercizio fisico importante per omeostasi glicidica. Inoltre in un muscolo allenato aumenta il **GLUT-4**, trasportatore del glucosio → migliorata captazione del glucosio e migliorata sensibilità all'insulina. L'aumento del **Malonyl-CoA** permette di aumentare gli FFA all'interno dei mitocondri.

Lo stress insulinico elevato (stimolazione cellule  $\beta$ ) conseguente al consumo eccessivo di dolci causa il diabete.

I **PPAR- $\delta$**  sono recettori nucleari attivati da alcuni lipidi: animali privati del gene di espressione del PPAR- $\delta$  non sono stati in grado di aumentare le loro fibre ossidative in seguito ad allenamento aerobico. Gli FFA sono ligandi endogeni della cellula, che legati a un cofattore determinano modificazioni geniche. I PPAR sono attivati dalla AMPK.

I PPAR- $\delta$  sono come un interruttore: dopo l'ossidazione del glucosio (inizio dell'esercizio) permettono di passare alla  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi. Cavie private dei PPAR- $\delta$  andavano solo a glucosio e non riuscivano ad avere un'efficienza termogenetica, in quanto i PPAR- $\delta$  hanno come obiettivi cellulari espressioni geniche che gestiscono il tessuto adiposo bruno. Aumentano le creste mitocondriali sulle quali c'è il citocromo-C che permette la formazione di ATP e aumenta le percentuali di ST. Ci fosse un farmaco in grado di attivare i PPAR- $\delta$  si potrebbe combattere l'obesità, aumentare l'HDL, ridurre il glucosio ematico, aumentare le capacità di endurance e incrementare la capacità contrattile del cuore, ma non essendoci (in via di sperimentazione) bisogna stimolare i PPAR- $\delta$  con l'esercizio fisico. Sarebbero farmaci utili per chi impossibilitato a fare l'esercizio fisico (grandi obesi, amputati), mentre svilenti per persone in condizioni di potersi muovere, in quanto l'esercizio fisico ha anche ripercussioni sull'aspetto psicologico dell'individuo e non solo su quello biologico.

**E**sercizio mimetici: attivano farmacologicamente gli enzimi prima analizzati (AMPK, PPAR- $\delta$  e altri ancora). Sono ancora incerti gli effetti su metabolismo e muscoli. Si distinguono in due macro-categorie: attivatori dell'AMPK e agonisti PPAR- $\delta$ .

**Attivatori dell'AMPK:** metformina e glitazonici (stimolanti insulina), analoghi sintetici dell'AMP (Amino-Imidazol-Carbossi-Amide-Ribofuranoside → AICAR) → solo per via parenterale.

Il farmaco **PPAR- $\delta$  agonista/attivatore** GW1516, associato all'esercizio, permette un miglioramento della prestazione superiore del 70% rispetto a chi fa solo esercizio. L'attivazione farmacologica dell'AMPK con AICAR (5 giorni) è sufficiente per aumentare la resistenza di un sedentario del 40%. Sono farmaci sperimentali, che comunque la WADA ha inserito, nel 2012, nella categoria S4 degli ormoni e modulatori metabolici (PPAR e AMPK agonisti). L'AICAR può essere assunto solo per via parenterale (contenendo un gruppo glicidico aumenta la produzione di lattato e acidi urici); il GW1516 può essere somministrato anche per via orale.

Le conclusioni dello studio di Narkar V.A. et al. (Cell 134, 405, 2008) sugli "esercizio-mimetici" sono state: il GW1516 aumenta l'espressione genica, ma non la capacità di endurance in un individuo sedentario; rimodella la muscolatura se associato ad esercizio fisico; associato all'esercizio aumenta l'endurance del 70%; l'AMPK aumenta l'attivazione per trascrizione del PPAR- $\delta$ ; un trattamento farmacologico di 5 giorni per attivare l'AMPK è sufficiente per incrementare la capacità di endurance (+44%) in soggetti non allenati. Qui a fianco si possono osservare gli adipociti in vivo (A e B) e schematizzati: con il trattamento sono più piccoli e più numerosi.

## DIABETE MELLITO E IL SOGGETTO DIABETICO

**Aspetti fisiologici del diabete mellito.** Oltre i **160-170 mg/dl** di plasma il glucosio viene eliminato per via renale, attraversando (diabaino → diabete) il nefrone e venendo eliminato per via urinaria. Lo scopo del mantenimento dell'omeostasi glicidica è quello di fornire ai tessuti ed in particolare al tessuto nervoso, in condizioni di mancato apporto alimentare, la quantità di glucosio sufficiente per la sua vitalità. Il tessuto nervoso è infatti strettamente glucosio-dipendente, tant'è vero che il cervello consuma 150g di glucosio al giorno, contro i 50g consumati dai muscoli: quando si fa attività fisica viene invece ridotto l'apporto glucidico cerebrale per aumentare il rifornimento muscolare. In condizioni fisiologiche il livello di glucosio ematico (glicemia) è finemente controllato, oscillando tra 80 e 90 mg/dl a digiuno, per aumentare fino (e non oltre) i 120 - 140 mg/dl nella prima ora dopo il pasto, e ritornare quindi ai valori basali entro due ore dal termine dell'assorbimento dei carboidrati.

I principali neurotrasmettitori e ormoni coinvolti nell'omeostasi glicemica sono glucagone, adrenalina, cortisolo e GH da una parte e insulina e incretine (ormoni prodotti a livello gastrointestinale, GLP e GIP) dall'altra. In condizioni normali i due ormoni che intervengono sono insulina e glucagone, mentre cortisolo, adrenalina e GH intervengono in situazioni di stress quali digiuno prolungato o esercizio fisico intenso.

L'individuo incapace di assorbire il glucosio è più debole e l'eccessiva glicemia è dannosa per le cellule che andranno incontro ad alterazioni. Il sensore della glicemia è a livello epatico.

L'**insulina** è contenuta in vescicole composte da 6 molecole (esameri) legate tra loro dallo zinco. Il processo di liberazione è consentito dal calcio che entra nella  $\beta$ -cellula; liberata, va nella vena porta e raggiunge il fegato. Si distingue una prima fase (fase precoce: 1-2min) e una seconda tardiva (circa 30 min). Perché avvenga l'esocitosi bisogna che si chiuda il canale del K iper-polarizzante e ciò avviene perché aumenta la quantità di ATP, in conseguenza dell'aumentata glicemia rilevata dal sensore  $\beta$ -pancreatico glicidico.

La procedura è quindi la seguente: arriva glucosio nella cellula attraverso il GLUT-2, viene sintetizzato ATP la cui concentrazione aumenta nella cellula, di conseguenza si chiudono i canali del potassio ATP-sensibili, la  $\beta$ -cellula si iper-polarizza, vengono aperti i canali voltaggio-dipendenti per il Calcio, il quale stimola le vescicole a rilasciare per esocitosi l'insulina.

Nei momenti interprandiali intervengono gli ormoni contro-regolatori, azione bilanciata da un livello basale di insulina.

Lo stimolo alla secrezione insulinica può derivare dal SNC ( $\beta$ 2-adrenergico e colinergico del nervo vago → stimolano;  $\alpha$ 2-adrenergico → inibisce), da nutrienti (glucosio, aminoacidi e acidi grassi) e da peptidi gastro-intestinali come glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e il peptide inibitore gastro-intestinale.

Il **diabetico** ha valori di IGF-1 minori e quindi una massa muscolare ridotta. Nel soggetto non compensato con iperglicemia cambia la sensibilità all'esercizio fisico → si aggiungono stimoli alla mobilitazione del glucosio quindi l'iperglicemia peggiora: no esercizio fisico a chi non si è iniettato l'insulina (2 ore prima). Se invece un soggetto è compensato bisogna stare attenti a valutare la sommazione degli effetti di terapia + esercizio fisico per evitare l'ipoglicemia (no esercizio fisico quando i livelli plasmatici di insulina sono alti).

Tutto ciò che viene oltre i 160-5 mg di glucosio per decilitro di sangue non viene recuperato ed eliminato per via urinaria → glicosuria; per osmosi lo zucchero porta dietro molta acqua → poliuria. Si può misurare la presenza di glucosio nelle urine con semplici striscette o, come in antichità, lasciando l'urina in un bicchiere e vedere se attira le mosche, ghiotte di zucchero.

Celso, nel *De re medica*, parla del diabete come di una malattia caratterizzata da poliuria, mancanza di dolore, debolezza. Areteo di Cappadocia (II sec a.C.) scrive "... *La vita è breve, disgustante e dolorosa. [...] Il paziente non può bloccare l'eccessiva sete o l'eccessiva diuresi. Se limita l'apporto idrico causa dopo un breve intervallo la morte*".

Oggi, la definizione di diabete è: "Disordine cronico del metabolismo caratterizzato da elevati livelli di glucosio plasmatici a digiuno (iperglicemia), da diuresi abnorme (poliuria) con presenza di glucosio nelle urine (glicosuria); è conseguente alla carenza o al mancato utilizzo dell'insulina".



**126 mg/dl** di sangue è il limite a digiuno per identificare il diabete; lo stesso dicasi per valori superiori a 200 mg/dl 2 ore dopo OGTT (carico orale di glucosio). Comporta il rischio di complicanze acute (coma iperglicemico) e croniche (microangiopatia, neuropatia e macroangiopatia).

L'**iper-glicemia** non è una malattia di per sé, ma un fattore di rischio: la perdita di glucosio e acqua con le urine causa poliuria, polidipsia (sete), disidratazione, alterazioni del sensorio; l'abbondanza di glucosio extra-cellulare facilita invece infezioni genitali e disturbi transitori della vista. Il difetto di insulina a causa di un mancato utilizzo del glucosio/neosintesi di glucosio dalle proteine/lipolisi determina dimagrimento, iperfagia (attiva centri della fame) e astenia; attraverso l'eccesso di chetoni con acidosi causa polipnea e chetonuria, il primo passo verso il coma iperglicemico. Il cuore che riceve poco glucosio tende ad ipertrofiarsi, in modo però non utile/funzionale.

L'**emoglobina glicosilata** è nella norma tra il 4 e il 6% del totale, mentre nel diabetico può arrivare fino al 10%, con conseguente aumento di rischio per patologie macro e micro-vascolari (problemi scambio circolo capillare arterioso-venoso → piede del diabetico). L'emoglobina glicosilata è indice dell'andamento medio della glicemia degli ultimi 3-4 mesi (i globuli rossi hanno una vita di 90-120 giorni circa): 8% → glicemia media degli ultimi tre mesi = 160 mg/dl (valore % x 20).

Altra possibile complicanza per cui il diabete è un fattore di rischio è l'aterosclerosi, prevenibile con una regolare camminata quotidiana di almeno 30 minuti. Sono fattori di rischio per l'aterosclerosi anche obesità e dislipidemia, spesso associati/conseguenti al diabete.

**Classificazione clinica.** Si distingue un diabete primario e uno secondario: quello secondario è conseguente (secondario) a patologie, anomalie e farmaci e non verrà trattato. Il diabete mellito primario, invece, si distingue in tipo 1 (insulino-dipendente → autoimmune e idiopatico, causato da distruzione immuno-mediata delle cellule  $\beta$ , genetico) o diabete giovanile, e tipo 2 (non-insulino dipendente, ma insulino-resistenza associata a una lieve insulino-insufficienza oppure forme con difetto di secrezione insulinica associata o meno a insulino-resistenza) o diabete dell'anziano. Il tipo 2 interessa il 90% degli obesi. Il tipo 1 colpisce 1.000 persone all'anno, il tipo 2 fa invece registrare un'incidenza di 150.000 casi/anno.

Fino ai tempi moderni l'uomo si è sempre dovuto cercare il cibo, che scarseggiava, quindi lo stimolo a ricercare cibo è sicuramente più resistente di quello del digiuno o alimentazione controllata.

Il soggetto con diabete di tipo 1 tenderà al magro, con diminuita prestazione fisica e astenia in quanto mobilizzerà maggiormente le riserve adipose. Il soggetto di tipo 2 è invece tendenzialmente obeso.

Il tipo 1 ha esordio prima dei 20 anni, spesso prima dei 5: i primi sintomi (modalità di esordio acuta → chetoacidosi) sono poliuria, polidipsia, polifagia e calo ponderale. Il tipo 2 ha invece esordio tardivo (dopo i 50 anni) e subdolo, in quanto non ci si accorge della glicemia che a digiuno si aggira di poco oltre i 126 mg/dl e quindi può rimanere scompensato anche per 10 anni durante i quali si accumulano gli effetti negativi.

**Farmacoterapia e farmaci antidiabetici.** Due gruppi: le insuline esogene per insulino-penici (distinte per la loro farmacocinetica/durata d'azione in ultra-rapida, rapida, intermedia, lunga) e gli ipoglicemizzanti ed euglicemizzanti orali.

Le insuline esogene vengono iniettate a livello sistemico (sottocutaneo) e non nella vena porta e non mimano la secrezione bifasica. Tra gli ipoglicemizzanti orali, gli insulino-secretagoghi bloccano i canali del K e quindi lasciano aperti quelli del Ca determinando rilascio di insulina dalle cellule  $\beta$ . Ci sono poi gli insulino-sensibilizzanti (biguanidi → metformina) e i riducenti l'assorbimento intestinale di amido.

**Insuline esogene.** La terapia per il tipo 1 si basa su: insuline esogene, dieta, esercizio fisico, in questo ordine di importanza.

Un tempo erano disponibili preparazioni di insulina di origine animale, bovina e suina (differiscono da quella umana per alcuni aminoacidi delle due catene). Attualmente sono disponibili insuline umane di origine ricombinante. Le preparazioni di insulina sono classificate in base al



tempo d'inizio e durata della loro azione (dipendente dalla cinetica di solubilizzazione dell'ormone dai complessi in cui è inclusa). L'insulina umana è infatti solubile in ambiente un po' acido ed è composta da una catena A e una catena B legate da due ponti disolfuro. Va iniettata in zone poco vascolarizzate, come la zona peri-ombelicale, la coscia e il braccio: si diffonde poi attraverso lo strato adiposo. Le vie di somministrazione, oltre a quella sottocutanea, possono essere intramuscolare, endovenosa e continua sottocutanea con microinfusori (solo per insulina rapida).

La **rapida** si faceva  $\frac{1}{2}$  prima del pranzo (effetto in 30'), l'ultra rapida invece si fa (**Aspart** e **Lispro**) in concomitanza con lo stesso. La durata dell'azione e l'intensità dell'effetto massimo della rapida aumentano all'aumentare della dose. L'intermedia e lunga garantiscono invece il livello basale. La rapida durava per 5-7 ore, mentre l'ultra-rapida dura 2-3 ore, dopo le quali è possibile effettuare esercizio fisico. Oggi, tutti i diabetici sono trattati con l'ultra-rapida. La pasta fresca (tra cui anche la pizza) ha un doppio picco di assorbimento, di cui il secondo non viene tamponato, quindi sono alimenti sconsigliati ai diabetici che devono mangiare pasta di grano duro e pane integrale.

L'**ultra-rapida** è un analogo dell'insulina umana ottenuto con tecnica ricombinante: insulina Lispro (Humalog) e insulina aspart (Novolog). Si somministrano ai pasti, 5 minuti prima del pasto, agiscono per 3-4 ore. Poiché si somministrano ai 3 pasti, coprono circa 12 ore di fabbisogno insulinico: è necessaria quindi una copertura delle restanti 12 ore.

L'insulina **intermedia** si distingue a sua volta in due tipi: l'insulina protamina neutra **Hagedorn** (Neutral Protamine Hagedorn, **NPH**) o sospensione di insulina isofano, in complesso contenente zinco e protamina in tampone fosfato, che riducono la solubilità; l'insulina **lenta**, una miscela di insulina cristallizzata (ultra-lenta) e insulina amorfa (semi-lenta) in tampone acetato, che riduce al minimo la solubilità dell'insulina.

L'insulina ad azione **lunga** è in soluzione solubile, ma precipita a pH 7.4 (quello corporeo) degradandosi lentamente → per la notte. Si distingue un'insulina **ultra-lenta** (insulina umana cristallizzata), l'insulina **Detemir** (delezione di treonina in B30 + acido miristico in posizione B29 → l'acido miristico si lega per il 98%, in modo reversibile, all'albumina tissutale e plasmatica, prolungando così la durata d'azione), l'insulina **Glargine** (solubile a pH acido e meno solubile a pH fisiologico → iniettata a pH 4, è neutralizzata a livello sottocutaneo dove forma dei micro-precipitati, ritardandone l'assorbimento dalla sede di iniezione e prolungandone la durata di azione).

Riassumendo, la terapia prevede 3 iniezioni di ultra-rapida durante i pasti e 1 iniezione di ultra-lunga (Glargina) intorno alle 22.00. Lo scopo della terapia insulinica è mimare la secrezione insulinica basale (a digiuno, inter-prandiale o notturna) e post-prandiale.

Il necessario per il diabetico è: 2 penne di insulina, zucchero, fiala di glucagone (per ipo-glicemia, da tenere in frigo), glicometro.

Un'unità internazionale (UI) di insulina può abbassare la glicemia di 10-20 mg/dl. La posologia è personalizzata in funzione della necessità (controllare la glicemia prima della somministrazione).

Ogni 3 mesi si controlla l'emoglobina glicata (HbA1c), riducendo la quale soltanto dell'1% si riducono di molto diversi fattori di rischio (morte per diabete, complicanze micro e macro vascolari). Il glucosio presente nel sangue entra nei globuli rossi e si complessa con l'emoglobina in modo irreversibile dando luogo a emoglobina glicata. Nel campione di sangue prelevato, il 50-60% della Hb si è formato nei 30 gg precedenti l'esame, il 30-40% tra i 30 e i 60 gg prima e solo un 10% più di 60 giorni prima. Nel sano i livelli medi di glicemia ematica sono 80-100 (Hb → 4-5%), mentre nel diabetico 130-160 (Hb → 7-8%).

Fattori che influenzano l'assorbimento dell'insulina sono il sito di iniezione (addome > braccio), il tipo di insulina, il flusso ematico sottocutaneo, l'attività muscolare locale (sito di iniezione), il volume e la concentrazione di insulina iniettata, la profondità dell'iniezione (efficacia i.m. > s.c.).

Le complicanze della terapia possono essere l'ipoglicemia causata dal sovradosaggio o dal ritardo nell'assunzione del pasto, disordini immunologici come allergia, lipodistrofia immuno-mediata e lipoipertrofia nel sito di iniezione; inoltre è un farmaco poco maneggevole e in mano a minorenni

instabili può essere usato per un facile suicidio. Le insuline a lunga durata, in caso di problemi, possono causare un'ipoglicemia prolungata. I sintomi dell'ipoglicemia si distinguono in:

- Sintomi dovuti al s. simpatico: tremori, tachicardia, ansia, eccitabilità.
- Sintomi dovuti al sistema parasimpatico: sudorazione, senso di fame, formicolii, parestesie.
- Carenza di glucosio a livello del sistema nervoso centrale: debolezza, stato soporoso, stordimento/senso di instabilità, confusione mentale, convulsioni, coma.

Il trattamento dell'ipoglicemia prevede, con soggetto cosciente, la somministrazione di bevande contenenti zucchero, mentre con soggetto incosciente la somministrazione di 1 mg di glucagone (Glucojet) sotto cute o intra-muscolo.

**Diabete tipo I e sport.** In condizioni di riposo il muscolo utilizza soprattutto acidi grassi liberi provenienti dal tessuto adiposo (NEFA); in condizione di esercizio moderato vengono utilizzati sia i NEFA che il glucosio intramuscolare (depositi di glicogeno) ed extramuscolare (di origine epatica). All'inizio il glucosio deriva soprattutto dai depositi di glicogeno dei muscoli attivi, che gradualmente si riducono (la concentrazione di glicogeno muscolare è di 120 mmol/Kg nell'adulto, 70mmol/Kg nel bambino). Durante un esercizio prolungato il glucosio di origine epatica non è più sufficiente a soddisfare le richieste periferiche; intervengono allora i NEFA, derivanti dalla lipolisi.

Durante l'esercizio è necessario il rilascio di una maggiore quantità di glucosio in circolo per soddisfare le aumentate richieste metaboliche, per questo aumentano tutti gli ormoni contro-regolatori: quindi un soggetto con glicemia > 250 mg/dl rischia dopo ½ ora di avere 300 (chetoacidosi). Ugualmente non bisogna iniziare l'attività con glicemia < 100 mg/dl (rischio ipoglicemia): bastano 10-20g di zucchero per arrivare alla norma di 130-40 mg/dl per poter cominciare gradualmente. L'ultra-rapida può essere fatta anche senza il pasto, ad esempio se prima di iniziare l'attività fisica si ha 250 mg/dl; nonostante la correzione, si consiglia di astenersi per evitare l'effetto altalena (sport stimola contro-regolatori che rialzerebbero in poco tempo: abbasso, alzo, poi abbasso → meglio di no).

È da più di un secolo che si sottolinea l'importanza dell'attività fisica: nel 1882 Trosseau sottolineava l'importanza dell'attività fisica nella cura del diabete mellito; nel 1921 viene isolata l'Insulina; nel 1926 Lawrence sperimentò l'effetto favorevole dell'associazione insulina + esercizio, rispetto alla sola insulina, sulla riduzione dei livelli glicemici; nel 1953 Joslin inserì nella terapia dell'IDDM l'esercizio fisico, accanto alla terapia insulinica e a una corretta alimentazione. Nel 1991 L'American Diabetes Association affermò che i pazienti affetti da Diabete tipo I da un lato non devono essere esclusi a priori dall'attività fisica, dati i benefici che ne possono trarre, dall'altro non dovrebbero essere esposti a danni derivanti da prestazioni che non sono in grado di affrontare.

Il rischio maggiore è l'ipoglicemia, mentre i benefici comprendono: aumentata sensibilità all'insulina, miglioramento del profilo lipidemico, miglioramento della condizione fisica, miglioramento della forza e della flessibilità, riduzione del rischio cardiovascolare, benessere psicologico; miglioramento della qualità di vita, aumento dell'autostima. Il miglioramento del profilo lipidemico consiste nella riduzione di colesterolo LDL e trigliceridi, normalmente alti nel diabetico.

L'esercizio aerobico svolto regolarmente 3-4 volte alla settimana migliora l'efficacia dell'insulina, cosicché la richiesta di insulina di un paziente allenato è minore di quella di un paziente sedentario, a parità di valori glicemici. L'**orario ideale per svolgere attività fisica è tra le 16.00 e le 19.00**, quando c'è un aumento fisiologico della glicemia basale.

Per prevenire le complicanze indotte dall'esercizio si può agire su due fattori: l'apporto di carboidrati e la terapia insulinica. Prima di un'attività leggera bisogna ridurre l'insulina esogena del 10-20%, -50% per attività pesante. Durante l'esercizio assumere 15-30 g di carboidrati semplici (succhi di frutta, barrette, frutta) ogni 30 minuti, non fare attività in ore serali (ne conseguirebbe un'ipoglicemia notturna causata dal picco insulinico post-esercizio conseguente alla secrezione di ormoni contro-regolatori durante l'esercizio) e luoghi isolati; dopo un prolungato allenamento ridurre la dose di insulina per prevenire l'ipoglicemia ritardata (v. disegno sopra). Il mantenimento dell'omeostasi glicemica durante esercizio è un traguardo non facile da raggiungere nel paziente





con IDDM. Si ottiene solo se l'attività muscolare viene effettuata quando le concentrazioni plasmatiche di insulina esogena sono in decremento, per simulare la fisiologica riduzione della secrezione insulinica.

In conclusione, in condizione di buon controllo metabolico, con adeguato aggiustamento della terapia insulinica e dietetica, i pazienti con IDDM possono praticare, anche a livello agonistico, la maggior parte delle attività sportive; gli unici sport sconsigliati al paziente con IDDM sono quelli che possono creare situazioni di pericolo non risolvibili quali un'improvvisa, imprevista ipoglicemia: Diving, Free Climbing, Paracadutismo.

**I** **poglicemizzanti ed euglicemizzanti orali.** I glinidi sono più rapidi ma a durata inferiore rispetto alle sulfoniluree. L'exenatide non viene degradato e assume la struttura del GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1), facilmente attaccato dalle dipeptidasi → aumenta attività delle incretine.

Gli insulino-sensibilizzanti sono importanti per recuperare la sensibilità all'insulina: non sono ipoglicemizzanti, ma euglicemizzanti.

La prima generazione di ipoglicemizzanti avevano azione troppo lunga.

**Sulfoniluree (SU).** Stimolano la secrezione di insulina, determinano una riduzione della glicemia a digiuno di 60-70 mg/dl e una riduzione di HbA1C dell'1-2%. Gli effetti avversi sono ipoglicemia e incremento ponderale.

**Gliazidi o glinidi.** Meccanismo d'azione analogo a quello di SU. Effetto rapido ma di breve durata, farmaco adatto per il controllo della glicemia postprandiale del soggetto con diabete di tipo 2. Da assumere immediatamente prima del pasto. Pericolo di ipoglicemia se il pasto viene ritardato. Determinano una riduzione della glicemia di 60-70 mg/dl, una riduzione di HbA1C dell'1-2% e una riduzione del picco post-prandiale di glucosio.

**Incretino mimetici.** Le incretine, tra cui il GLP-1, aumentano la secrezione di insulina e riducono quella di glucagone (inibendo l'enzima DPP-4, riducono la produzione di glucagone), promuovono la rigenerazione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche, inducono sazietà, riducono il tempo di svuotamento gastrico e la secrezione acida gastrica. Durante il pasto la produzione di insulina è coadiuvata dalla produzione del GLP-1 (un' incretina) a livello intestinale; ci sono addirittura teorie che ritengono il diabete una patologia intestinale più che epatica. Il GLP-1 ha emivita brevissima in quanto inattivato rapidamente dalle dipeptidasi. Dal Gila Monster si estrae un peptide che stimola i recettori del GLP-1, ma non è attaccato dalle dipeptidasi → Exenatide (analogo del GLP-1) = 2,4 ore di emivita: uno dei farmaci più importanti per il trattamento del diabete 2. I fenomeni gastroipotalamici sono senso di sazietà e rallentamento svuotamento gastrico.

Insulino-secretagoghi,  $\beta$ -cellula-protettivi, riduzione appetito → 3 effetti principali delle incretine.

Altra categoria è quella dei DPP-4 inibitori: i DPP-4 inibiscono la produzione di GLP-1, responsabile dall'aumentata secrezione insulinica e ridotta produzione di glucagone; inibendo i DPP-4 si ridurrà quindi la glicemia.

**Biguanidi.** Questa categoria rientra negli euglicemizzanti o insulino-sensibilizzanti. Il più importante è la Metformina: aumento della sensibilità all'insulina, aumento del trasporto di glucosio periferico, aumento della glicogenosintesi, riduzione della produzione epatica di glucosio. La Metformina ha anche azioni extraglicemiche: riduce insulinemia, peso corporeo, trigliceridi, LDL e aumenta HDL. Uno degli effetti meno desiderati della Metformina è l'aumentata produzione di lattato (acidosi lattica); altre reazioni avverse sono disturbi gastrointestinali e riduzione dei livelli di vitamina B12.

**Tiazolidinedioni (TZD) o glitazonici.** Interagiscono con il recettore nucleare PPAR- $\gamma$  e attivano la trascrizione di geni specifici coinvolti nella adipogenesi, lipogenesi e omeostasi glucidica (GLUT4) e lipidica. Questa categoria di farmaci determina una riduzione della glicemia a digiuno di ~35-40 mg/dl, una riduzione di HbA1C di ~0.5-1.0% e hanno un effetto massimo dopo 6 settimane. Effetti negativi sono epatotossicità (troglitazone), aumento ponderale (per aumento grasso sottocutaneo e ritenzione di liquidi), espansione del volume plasmatico, cefalea, anemia.



**Inibitori dell'α-glucosidasi:** fanno ben poco da soli. Vengono infatti spesso associati alle terapie per insulino-dipendenti e non, in quanto permettono un migliore controllo dell'iperglicemia post-prandiale. L'α-glucosidasi è un enzima sull'orletto dei villi dell'intestino tenue che idrolizza oligosaccaridi, disaccaridi e trisaccaridi in glucosio e altri monosaccaridi. L'inibizione di quest'enzima determina una riduzione della velocità di digestione dei carboidrati complessi.

In conclusione, con gli attuali farmaci antidiabetici la sopravvivenza e la qualità della vita del paziente diabetico ha subito nell'ultimo decennio miglioramenti significativi. Numerosi studi clinici hanno permesso di sostenere il beneficio dell'associazione di ipoglicemizanti con molecole efficaci nella riduzione del danno d'organo diabetico (antiipertensivi anti-angiotensinici, beta-bloccanti, ipolipemici statinici).

**Diabete tipo II e sport.** L'esercizio fisico è responsabile della riduzione della glicemia e della Hb glicosilata, aumentata tolleranza al glucosio, migliorata risposta insulinica ad un carico orale di glucosio, aumentata sensibilità all'insulina, miglioramento del profilo lipidico, riduzione della pressione arteriosa negli ipertesi, riduzione del peso corporeo negli obesi, riduzione del rischio cardiovascolare (conseguenza delle 3 precedenti), senso di benessere, aumento dell'autostima.

L'esercizio raccomandato per il NIDDM prevede un lavoro aerobico al 60-90% FCmax o 50-85% VO<sub>2max</sub>, della durata di 20-60 minuti per 3-5 volte a settimana.

Per ottenere l'idoneità all'attività agonistica il diabetico deve sottoporsi a esami clinici per valutare: glicemia a digiuno e post-prandiale, emoglobina glicosilata, fruttosamina, assetto lipidico, glicosuria e proteinuria, dosaggio beta-2 microglobulina urinaria. Viene quindi eseguito il classico test da sforzo massimale al cicloergometro, e in aggiunta esami di secondo livello (annuali e non semestrali) per valutare il fondo oculare, ecocardiogramma, visita neurologica per neuropatia periferica e autonoma. Necessita del certificato del medico diabetologo (Specialista) o del Centro diabetologico di Stato di malattia diabetica compensata in controllo metabolico e in assenza di Complicanze (tale certificazione è necessaria ma non sufficiente all'ottenimento della dichiarazione di idoneità che rimane comunque sotto la diretta e personale responsabilità del medico sportivo).

L'idoneità è semestrale in presenza di buon compenso metabolico e in assenza di: retinopatia 2° stadio, nefropatia con proteinuria, neuropatia autonoma, cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa. Gli accertamenti a secondo livello vengono eseguiti annualmente.

Sport vietati al diabetico: sport solitari (volo, deltaplano, paracadutismo, nuoto in mare, vela, motonautica, canoa fluviale), sport che implicano responsabilità di gruppo (alpinismo), sport motoristici, sport di combattimento (arti marziali, pugilato, lotta), sport che richiedano prontezza di riflessi (bob, slittino, discesa libera, salto con sci da trampolino, tuffi), sport subacquei, sport di durata variabile dove l'effettivo impegno non sia facilmente prevedibile (tennis, ping pong, alcuni sport di squadra) da valutare nei singoli casi, sport isometrici con sovraccarico cardiovascolare.

Si parla di malattia compensata con tali valori: Glicemia 80-120, post-prandiale 80-160, Hb glicosilata +/- 2 AS, Colesterolo totale < 200, Colesterolo HDL > 40, Trigliceridi < 150, Pressione Arteriosa < 140/90.



## IPERTENSIONE ARTERIOSA

**Definizione:** si definisce ipertensione arteriosa un aumento stabile ( $> 140/90$ ) nel tempo della pressione arteriosa (PA) con cui il sangue circola nelle arterie del corpo umano. Non è una malattia vera e propria, ma un *killer silenzioso*; il diabete è invece un *killer cialtrone*, in quanto lento e con segni manifesti. È però un fattore di rischio per malattie cerebrovascolari, cardiopatia ischemica (infarto miocardio), scompenso cardiaco, vasculopatie periferiche, insufficienza renale.

**Fisiopatologia.** La pressione del sangue è la pressione generata dal cuore quando pompa sangue nelle arterie e il sistema circolatorio: sistolica  $\rightarrow$  pressione mentre il cuore è contratto, diastolica  $\rightarrow$  mentre il cuore è rilassato. Le variabili che influiscono sulla pressione sono l'elasticità arteriosa, la densità del sangue (ematocrito) e la funzionalità della pompa cardiaca. Più le arterie sono elastiche, più la pressione si riduce.

**Misurazione.** Pressione sistolica quando il cuore si contrae, pressione diastolica quando il cuore si decontrae. Lo strumento di misurazione è lo sfigmomanometro; quelli digitali hanno uno scarto di 5 nella minima e 10 mmHg nella massima. La misurazione può essere fatta da seduti o sdraiati (raramente in ortostatismo), dopo un periodo di alcuni minuti di riposo. Solitamente si misura sul braccio sinistro, ma la misurazione bilaterale può essere utile per evidenziare problemi dei tronchi arteriosi superiori dell'emisoma destro (se differenza  $> 3-4$  mmHg, la normalità). Quando si valutano i valori pressori è necessario lasciare il paziente seduto per alcuni minuti in una stanza tranquilla prima di iniziare la procedura di rilevazione pressoria; eseguire almeno due misurazioni intervallate da 1 o 2 minuti e una misurazione aggiuntiva se le prime due sono molto diverse tra loro; usare un bracciale standard (12-13 cm di altezza e 35 cm di lunghezza), ma disporre di bracciali più grandi e più piccoli nel caso rispettivamente di soggetti obesi e magri. Usare bracciali pediatrici nei bambini; posizionare il bracciale a livello del cuore qualunque sia la posizione del paziente. Misurare la pressione arteriosa in entrambe le braccia in occasione della prima visita per identificare eventuali disparità legate a una vasculopatia periferica. In questa situazione considerare il valore più alto come quello di riferimento nel caso si impieghi la tecnica auscultatoria; misurare la pressione arteriosa dopo 1 e 5 minuti dall'assunzione dell'ortostatismo nei soggetti anziani, nei pazienti diabetici e in altre condizioni in cui può essere frequente o sospettata ipotensione ortostatica. Holter (misurazione nelle 24 ore)  $\rightarrow$  nel caso di eccessiva variabilità.

La pressione varia continuamente in relazione a stress fisici o mentali, nonché climatici (durante il periodo caldo la PA media diminuisce leggermente grazie alla vasodilatazione necessaria alla dispersione del calore), per questo non ci sono parametri precisi che distinguano un normoteso da un iperteso. Inoltre, i valori di normalità sono diversi a seconda della metodica utilizzata: pressione clinica 140/90, monitoraggio 24h 125/80, auto-misurazione a casa 135-85.

Iperteso è considerato l'individuo con valori superiori alla normalità stabili nel tempo ( $> 140-90$ ) ovvero che assuma farmaci ipotensivi. È una condizione patologica definita arbitrariamente e dovuta al concorso di fattori sia genetici che ambientali. L'ipertensione è ritenuta un *silent killer* in quanto non ci sono sintomi evidenti: può verificarsi mal di testa, oscuramenti della visione, irascibilità, tensione psicologica, dolore toracico e frequente minzione notturna.

Dal momento che la pressione arteriosa = portata cardiaca x resistenze periferiche totali, i meccanismi ipertensivi possono agire mediante: aumento delle resistenze periferiche o aumento della portata cardiaca. Il sistema simpatico con liberazione di adrenalina aumenta la gittata cardiaca, ma anche le resistenze periferiche. Angiotensina  $\rightarrow$  regola il tono vasale, attivata dal rene mediante il rilascio della renina; aldosterone  $\rightarrow$  recupera il sodio a livello renale.

**Ipertensione primaria.** L'ipertensione può essere primitiva (primaria/essenziale) o secondaria. La primaria è multifattoriale: una delle cause è genetica (ereditarietà poligenica), l'altra i fattori ambientali. I principali meccanismi patogenetici sono:

- effetto omeostatico del sodio: i reni non espellono sodio a sufficienza, che quindi fa riassorbire liquidi.
- Aumentata reazione dei vasi periferici come conseguenza di un difetto ereditario della muscolatura liscia dei vasi → incremento resistenze periferiche.
- Sistema nervoso simpatico → vaso-costringe, tachicardia di riflesso, aumenta gittata sistolica → aumenta la pressione.
- Secrezione di renina elevata o inappropriata (v. RAA).
- Sindrome metabolica.

I fattori di crescita (IGF-1, GH e anabolizzanti androgenici come il testosterone) fanno crescere la tonaca media, riducendo l'elasticità dei vasi.

Sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA). La renina prodotta dal rene agisce sull'angiotensinogeno prodotto dal fegato, producendo l'angiotensina 1 (inattivo) convertito da un enzima in angiotensina 2 (attiva) che agisce sui recettori arteriolarari AT<sub>1</sub>.

Il sistema RAA ha un ruolo primario nel controllo a lungo termine della pressione arteriosa; è responsabile della regolazione del bilancio del sodio, della regolazione della volemia e delle resistenze periferiche. È stimolato da riduzione PA, riduzione volume circolante, deplezione di sodio. Ciascuna di queste alterazioni stimolano la liberazione di renina da parte dell'apparato iuxtaglomerulare. L'Angiotensina II è un potente vasocostrittore, ormone antidiuretico, stimolo per la liberazione di aldosterone dalle ghiandole surrenali. Anche l'Aldosterone è un potente antinatriuretico. L'Angiotensina II è inoltre un potente fattore ipertrofizzante per i cardiomiociti e le cellule muscolari lisce delle pareti delle arteriole.

Durante l'attività fisica la pressione aumenta in quanto aumenta il tono del sistema nervoso simpatico.

La prevalenza dell'ipertensione aumenta con l'età ed è massima (20% ca.) tra i 55 e i 64 anni per le donne e tra i 65 e i 75 per gli uomini. Nelle donne fattori che aumentano la PA sono: contraccettivo, gravidanza, sovrappeso, menopausa, appartenenza etnia afro-americana.

Fattori ambientali che favoriscono lo sviluppo dell'ipertensione sono: l'obesità (1kg = +1mmHg), l'insulino-resistenza, l'eccessiva assunzione di alcol o sodio, l'invecchiamento, la vita sedentaria, lo stress, il basso apporto di potassio o di calcio.

Gli organi maggiormente colpiti dall'ipertensione sono la retina (ha un sistema di raffreddamento basato sulla vicinanza di arteriole e venule: l'iper-tensione distanzia i vasi, riducendo l'azione di dispersione del calore), cuore e vasi, encefalo e reni. Gli edemi malleolari nell'iperteso sono segno di ristagni di sangue (una delle complicazioni). Fattori di rischio sono ereditarietà, fumo, sodio, iperalimentazione con obesità e distress.

**Epidemiologia.** Il rischio legato all'ipertensione è stato dimostrato, tra gli altri, dallo studio di Framingham. Esiste una relazione diretta, continua, costante e indipendente da fattori fra la pressione e gli eventi cardiovascolari e/o la mortalità. Il rischio di danno cardiovascolare e renale legato alla pressione è in pratica irrilevante se la pressione è < 115/75 mmHg, per poi aumentare in modo esponenziale con l'incremento della pressione. L'ipertensione è direttamente o indirettamente responsabile di più del 20% dei casi di morte.

**Aterosclerosi:** indurimento progressivo dei vasi arteriosi. L'arteriopatia aumenta negli ipertesi e ancor di più nei fumatori ipertesi; un fumatore non iperteso ha lo stesso rischio maggiorato di un iperteso. Avere 105 di diastolica significa avere un rischio di arteriopatia 5 volte superiore a un individuo sano.

**Ictus** è una parola latina che significa colpo. L'ictus, che viene detto anche *stroke* (termine inglese che significa anch'esso colpo) è il venire meno improvviso di una funzione del nostro corpo, più



spesso la capacità di muovere un braccio o una gamba, dovuto alla morte di una parte delle cellule del cervello. Su 10.000 persone, 6 normotesi vengono colpiti da ictus, contro 48 ipertesi, quindi il rischio degli ipertesi è 8 volte superiore.

La **valutazione del rischio** non deve basarsi solo sul livello di pressione arteriosa, ma sulla stima del rischio cardiovascolare globale del paziente. Le procedure diagnostiche sono rivolte a:

1. Stabilire i livelli di pressione arteriosa.
2. Identificare cause secondarie di ipertensione.
3. Valutare il rischio cardiovascolare globale ricercando la presenza di altri fattori di rischio, di danno d'organo, di patologie concomitanti (diabete) e condizioni climatiche associate.

Fattori di rischio utilizzati per la stratificazione sono: livello di pressione sistolica e diastolica, età (maschi > 55 aa, femmine > 65 aa), fumo, dislipidemia, CT > 250 mg/dL o LDL-C > 155 mg/dL o HDL-C < 40 M, < 48 F; storia familiare di malattia cardiovascolare precoce (55aa M, 65 aa F); obesità addominale circonferenza addominale > 102cm nei M, > 88 cm nelle F.

**La sindrome metabolica** → costellazione di fattori di rischio maggiore. È una costellazione di fattori di rischio maggiori, stili di vita, fattori di rischio emergenti. Elevata prevalenza nei soggetti con cardiopatia ischemica. Il carattere distintivo è una struttura corporea con aumento della circonferenza addominale.

**Epidemiologia Italia.** Il 33% degli italiani è iperteso (PA > 160/95 o in trattamento farmacologico), ma non si sentono malati (non lo sanno), quindi non si curano e si verificano le morti improvvise. 60% degli italiani > 65 anni è affetto da ipertensione arteriosa. Prevalenza > nell'uomo (33% vs 27%) fino a 50 anni, successivamente più alta nelle donne. I soggetti di colore hanno una prevalenza superiore a quella dei bianchi (38% vs 29%). Metà degli ipertesi non sa di esserlo. 50% in trattamento ma la “compliance” alla terapia è bassa.

**Epidemiologia nel mondo.** Nel 2000 il 27% della popolazione era iperteso; nel 2005 i soggetti colpiti erano 1 miliardo, di cui 350 mln nei paesi sviluppati e 650 mln nei paesi in via di sviluppo. Cosa si può fare? La pressione si può solo controllare e non curare (v. sotto).

**Prevenzione e trattamento non farmacologico.** La prevenzione e trattamento non farmacologico dell'ipertensione avviene tramite attività fisica, abolizione del fumo, perdita di peso, ridotto consumo di alcol, gestione del distress, dieta iposodica, incremento dell'apporto alimentare di frutta e verdura e riduzione dell'assunzione di grassi totali e saturi.

#### **Programma esercizio fisico:**

- Designare come obiettivo una frequenza cardiaca compresa tra 60% e 80% della frequenza cardiaca max (220 – l'età del paziente).
- Iniziare con un basso livello (fino al 60-70% del massimo teorico) e progredire nell'arco di 4-6 settimane fino al 80%.
- L'esercizio deve durare complessivamente 30-60 minuti, deve essere effettuato 4-6 volte la settimana, meglio se quasi tutti i giorni.
- Deve comprendere sedute aerobiche (come marcia, jogging, bicicletta o aerobica in acqua), comprese le fasi di riscaldamento e defaticamento.
- Le attività di forza, come gli esercizi con piccoli pesi, devono essere utilizzate con frequenza inferiore (meno di 2-3 volte la settimana).

**Prescrizione.** Pazienti a rischio lieve: idoneità per attività sportive ad impegno cardiovascolare minimo-moderato. In pratica, attività caratterizzate da attività di pompa a ritmo costante, FC sottomassimali e caduta delle resistenze periferiche (caccia, canoa turistica, ciclismo in pianura, golf, jogging, nuoto, pattinaggio, podismo o marcia in pianura, sci di fondo, trekking), oppure attività con impegno cardiovascolare “neurogeno” e incrementi della frequenza da minimi a moderati (bocce, pesca, bowling, curling, tiro a segno, tiro al volo, tiro con l'arco).

Pazienti a rischio elevato: idoneità ad attività sportive leggere a scopo ludico-salutare che possono essere valutate di volta in volta da un cardiologo e da un medico dello sport.



**Valutazione capacità funzionale.** L'intensità dell'esercizio può essere calcolata sulla stima del consumo energetico, se vengono utilizzati come riferimento i METs: 1 MET è uguale al consumo di ossigeno dell'organismo di una persona a riposo (3,5 mlO<sub>2</sub>/kg/min). La scala di intensità prevede:

- < 3 METs: attività fisica leggera
- 3-6 METs: attività fisica moderata
- > 6 METs: attività fisica intensa

**Prevenzione e trattamento farmacologico – Farmaci antipertensivi.** La terapia antiipertensiva è *ad vitam* e prima si inizia (quando necessaria), meglio è. La decisione di iniziare un trattamento antipertensivo si basa su due criteri: il livello di rischio cardiovascolare globale; il livello di pressione sistolica e diastolica.

Il primo obiettivo è ridurre i fattori di rischio cardiovascolari e dunque il rischio cardiovascolare globale. Nei diabetici e nefropatici bisogna portare la pressione sotto gli 80/130mmHg, mentre negli altri basta 90/140.

Con i **diuretici** si eliminano gli edemi tipici degli arti inferiori. I diuretici dell'ansa sono i più potenti (Lasix) e vanno usati in acuto; in cronico si usano invece i tiazidici, che agiscono sul tubulo distale. Il meccanismo d'azione antipertensiva si basa sulla natriuresi (riduzione volemia e gittata cardiaca) e sulla vasodilatazione (riduzione resistenze periferiche, dovuta a aumento sintesi prostaglandine, riduzione Ca intracellulare e riduzione reattività vasale).

Gli **anti-angiotensinici** si distinguono in ACE-inibitori e Sartani.

I **simpatico-litici** possono agire sul tronco encefalico, sui gangli spinali, sul neurone adrenergico o sui recettori  $\alpha$  e  $\beta$  degli organi bersaglio.

Dei **calcio antagonisti** fanno parte Diidropiridine, Fenilalchilamine e Benzodiazepine (BDZ).

I  **$\beta$ -bloccanti** hanno azione antipertensiva in quanto hanno determinano riduzione gittata cardiaca (gittata sistolica e frequenza), resettaggio barocettoriale, attività antireninica, azione diretta sul SNC, aumento prostaglandine.

**Dati a sostegno della terapia.** Dopo uno stroke il rischio di recidiva varia da 10 a 15% il primo anno e da 4 a 9% per ogni anno nei primi 5 anni; uno su sei soggetti che ha avuto uno stroke rischia di averne un altro entro due anni; un soggetto che ha avuto uno stroke è 10 volte più a rischio di un altro di pari età e sesso che non ne abbia avuti.

Quando si riduce la pressione con un diuretico si ha un effetto di rimbalzo sul sistema RAA, sommando i due effetti. Gli inibitori Sartanici (finiscono tutti in -ano) sono molto più tollerati degli ACE-inibitori (finiscono tutti in -il). I calcio-antagonisti non sono invece efficaci, tant'è che oggi la terapia è basata su diuretici e ACE-inibitori. Se questi due tipi non funzionano si inseriscono (si sommano) anche  $\beta$ -bloccanti (es. Atenololo  $\rightarrow$   $\beta$ 1-selettivo e Propanololo  $\rightarrow$  non selettivo), che riducono il lavoro cardiaco, anti-reninici e anti-angiotensinici. In conclusione i diuretici, i calcio-antagonisti e i sartani sono cerebro-protettivi, gli ACE-inibitori sono meno cerebroprotettivi dei diuretici, i  $\beta$ -bloccanti non sono cerebroprotettivi.

La terapia va fatta bene, va continuata (mai interrotta) e mai sottovalutata, va costantemente sentita il medico e associata all'esercizio fisico. In caso di crisi ipotensive va corretta la dose e d'estate va ridotta a priori.

## METABOLISMO DEL FERRO E TERAPIA MARZIALE DEGLI STATI FERRO-CARENZIALI (ANEMIA SIDEROPENICA)

L'eritropoietina blocca tutti i fattori di morte cellulare (effetto anti-apoptotico), favorendo lo sviluppo/maturazione della linea CFU, ovvero di eritroblasti (cellule con nucleo) e poi reticolociti; altro elemento fondamentale per la maturazione è il  $\text{Fe}^{2+}$  (forma attiva che capta l'ossigeno → forma funzionale/Fe organico/ferro-eme/ferro bivalente), fondamentale perché l'emoglobina possa captare l'ossigeno. Se per difetti cellulari nell'emoglobina c'è ferro in forma trivalente/ferrica/ossidata ( $\text{Fe}^{3+}$  → meno reattivo), l'emoglobina non sarà in grado di legare ossigeno. Il Fe, per essere immesso in circolo, invece, deve essere ossidato nella forma trivalente; non è libero nell'organismo, ma concentrato nella mioglobina (riserva di ossigeno) e nel midollo osseo e veicolato dalla transferrina, che prende il nome di apo-transferrina nel momento in cui non è legata al Fe. Un recettore cellulare permette alla transferrina di cedere ferro alle cellule che ne necessitano: il recettore si stacca dalla membrana, si lega alla transferrina e questo complesso viene internalizzato in una vescicola (endosoma), nella quale il Fe viene modificato nella forma bivalente; il  $\text{Fe}^{2+}$  viene quindi rilasciato tramite una proteina canale (ferroportina) e potrà raggiungere i mitocondri.

Quando l'eritrocita termina i suoi 120gg di vita, il Fe viene recuperato e, nel caso di abbondanza, depositato nella proteina ferritina. Quando il valore di ferritina è basso, si è davanti a un deficit di Fe, in quanto si usa quello di riserva; quando invece la ferritina è elevata, questa forma complessi ancora più grandi, pericolosi per la cellula, chiamati emosiderina → patologia: emocromatosi. Superati i limiti, il ferro può trovarsi libero, incrementando la possibilità di tumori epatici.

**Molecole contenenti Fe.** Il 60% del Fe è contenuto nei globuli rossi (emoglobina), il 5% nelle cellule muscolari (mioglobina), l'1% nei citocromi ed enzimi, lo 0,02% nel plasma legato in forma ferrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ) alla transferrina (Tf), proteina prodotta dal fegato che lo veicola e lo trasporta ai tessuti. Il 15-30% restante è nei depositi: fegato, milza, midollo osseo legato alla proteina ferritina (Ft) e ai suoi aggregati (emosiderina); la ferritina ha funzione di accumulare Fe e cederlo ai tessuti quando necessario. Nella milza avviene l'emocateresi (= distruzione eritrociti ad opera dei macrofagi).

**Apporto di Fe.** Il ferro viene recuperato dalle emoproteine, ovvero dalle carni rosse; anche nei vegetali è presente, ma spesso in forma non organica (ferro non eme), quindi difficilmente assorbibile dagli uomini. Il ferro viene assorbito a livello duodenale e da parte dello stomaco, quindi chi ha problemi a tali zone incorre in sideropenia. La barriera dell'enterocita si è sviluppata nel corso dell'evoluzione in modo da ridurre l'assorbimento di ferro, molto abbondante negli alimenti, mentre il fabbisogno giornaliero è di appena 10-15mg, che aumenta negli sportivi, durante la gravidanza e per le donne fertili in generale (perdita di sangue dovuto al flusso mestruale). Dei 10-15mg solo il 20% viene assorbito. Una dieta priva di carne non permette al vegetariano il sufficiente apporto di Fe organico.

1mg di Hb assicura 4,2 ml di  $\text{O}_2$ . Il monossido di carbonio si lega avidamente al ferro, molto di più dell' $\text{O}_2$ , ecco perché il fumo di sigaretta riduce la prestazione aerobica. L'ambiente acido (metabolismo anaerobico lattacido) favorisce il rilascio di  $\text{O}_2$  da parte dell'Hb a favore della mioglobina. Nell'individuo dopato con Eritropoietina il Fe diminuisce, in quanto utilizzato in grande quantità per la sintesi di nuovi eritrociti → carenza di Fe deve fare ipotizzare doping ematico.

**Analisi del sangue.** La sideremia (= Fe plasmatico circolante legato alla Tf) è nella norma per valori tra 50 e 160 mcg/100ml. La transferrina (Tf → glicoproteina sintetizzata nel fegato) è saturata al 30% con  $\text{Fe}^{3+}$ , nell'anemico meno del 16% e i valori di riferimento sono 200-360 mg/dl. L'anemico aumenta il numero Tf, nel tentativo di accumulare più ferro.

La ferritina (Ft) è una proteina costituita da 24 subunità; la sua funzione è quella di accumulare il ferro intracellulare, come ossido, costituendo una riserva di Fe rapidamente utilizzabile. Valori normali sono di 20-200 mcg/dl.



**Protagonisti della distribuzione e del metabolismo del Fe** sono: l'enterocita, l'epatocita, i globuli rossi (GR) e l'emoglobina (Hb), i macrofagi (demoliscono GR), la transferrina (Tf) il recettore solubile della transferrina (sTfR), la ferritina (Ft) e vari trasportatori e proteine modulatrici dell'assorbimento del ferro.

**Malattie da carenza di ferro → clorosi con anemia microcitica ipocromica (anemia sideropenica = riduzione dell'Hb)**, colpisce il 20% delle donne adulte. La carenza di ferro è la principale forma di malnutrizione nel mondo soprattutto nei paesi in via di sviluppo; colpisce circa 1 miliardo di persone ed in particolare donne in età fertile e bambini. Nei paesi industrializzati, dove spopola la nutrizione con integratori proteici che però non contengono Fe organico, è frequente l'anemia conseguente a mal nutrizione cronica.

Le principali cause sono diminuito apporto (regimi nutrizionali ipocalorici protratti per lunghi periodi conseguenti a malnutrizione/anoressia, insufficiente consumo di cibi proteici animali → vegetariani), aumentato fabbisogno (per aumentata sintesi di Hb conseguente a gravidanza, allattamento, prima infanzia o adolescenza), ridotto assorbimento intestinale (conseguente a patologie gastrointestinali come gastrectomia, alterazioni della mucosa intestinale) e aumento delle perdite (in seguito a emorragie palesi o occulte come flussi mestruali abbondanti, sanguinamenti intestinali, donazioni di sangue).

L'esame emocromocitometrico o emocromo è fondamentale per lo tipizzazione diagnostica dell'anemia e ci informa: sulla quantità degli eritrociti e sulla loro dimensione, forma, volume corpuscolare medio (MCV) dei globuli rossi, colore (cromia) e sul loro contenuto di emoglobina (non basta sapere il numero; se il numero è ridotto potrebbe esserci stata un'emorragia); sulla quantità totale di reticolociti e sui vari tipi di leucociti; sulla quantità delle piastrine; sull'ematocrito (Hct), ovvero il rapporto tra la massa di tutte queste cellule e il volume della parte liquida.

Dopo esercizio fisico l'Hct diminuisce, in quanto viene attivato l'asse renina-angiotensina-aldosterone per recuperare i liquidi persi → diluizione ematica. Se i reticolociti sono più del 2,5% e il numero di GR è normale, c'è qualche cosa che non funziona perché i reticolociti sono alti quando è attivo il processo di produzione di GR. Nel dopato aumenta C Hb corp media (MCHC), valori normali di 32-36% (Hb/Ht) perché aumenta il numero totale di GR e non l'Hb presente nel singolo GR.

**Diagnosi.** Quantitativamente l'anemia è la riduzione del 20% di emoglobina (Hb) rispetto ai valori di riferimento, ossia < di 12g% nella donna o < 13g% nell'uomo. Valori normali (g/100 ml) = 14-18 (M) e 12-16 (F). Si preferisce riferirsi alla Hb, piuttosto che al numero di GR, in quanto esistono anemie microcitiche (deficit di Fe e talassemie) in cui i GR sono normali come numero. Talassemie → anemie mediterranee da Hb anomala. Sideropenica → da ridotta sintesi di Hb.

Altro parametro per la diagnosi è l'MCV, ovvero il volume corpuscolare medio dei GR: < 80 micron → anemia microcitica; 80-100 micron → anemia normocitica; > 100 micron → anemia macrocitica. I reticolociti sono giovani GR con tracce di RNA e costituiscono lo 0,5-2,5% della parte corpuscolata del sangue.

La classificazione fisiopatologica delle anemie prevede: anemie da ridotta produzione di eritrociti (aplasia midollare, infiltrazione neoplastica del mid. Osseo, carenza di vit. B12 e folati, mielodisplasie); da ridotta sintesi di Hb o Hb anomala (sideropenica, da disordini cronici, infiammazioni, infezioni, neoplasie), talassemie, Hb abnormi, insuff. renale cronica, endocrinopatie; da aumentata distruzione eritrocitaria → (1) emolitiche da causa intra-corpuscolare (alterazione membrana, glicolisi anaerobia, deficit shunt esosofosfati, alterazioni qualitative Hb), (2) emolitiche da cause extra- corpuscolare (cause meccaniche, malattie emolitiche autoimmuni, da farmaci).

Una prima diagnosi si fa osservando la cute (deve essere colorita) e la mucosa congiuntivale (deve essere ben irrorata).

La carenza di ferro, indipendentemente dall'effetto dell'anemia, può influenzare negativamente: l'apprendimento (apatia), il ritmo sonno/veglia (insonnia), la regolazione della temperatura corporea (brividi di freddo), l'aspetto della cute (pallore) e delle mucose (distrofia/atrofia), il *Ferro: metabolismo e anemia*





metabolismo muscolare sul trasporto e rilascio dell'ossigeno a livello tissutale e quindi il rendimento muscolare. Questo effetto sul muscolo deriva dalla riduzione dell'attività degli enzimi mitocondriali Fe-dipendenti. La sintesi di dopamina e noradrenalina hanno nella loro catena bisogno di Fe: i primi sintomi di carenza marziale sono stanchezza e irritabilità croniche e il colore delle mucose.

Tra le indagini diagnostiche per la valutazione della carenza di ferro c'è la sideremia, che indica la concentrazione del ferro nel siero, ovvero la quantità di  $\text{Fe}^{3+}$  legato alla transferrina. È però un parametro molto variabile, con limitato valore diagnostico, in quanto si abbassa marcatamente solo quando i depositi di Fe sono già molto diminuiti. Diminuzione → stato di grave carenza di Fe, trattamento con eritropoietina, malattie infiammatorie croniche e neoplastiche. Aumento → malattie da sovraccarico di ferro.

La concentrazione di transferrina (Tf) esprime la capacità di trasporto del ferro nell'organismo. Aumento → anemia sideropenica, gravidanza, somministrazione di estrogeni. Diminuzione → sovraccarico di Fe, malnutrizione, condizioni infiammatorie. Utile per l'analisi differenziale dell'anemia sideropenica e infiammatoria.

La concentrazione di ferritina sierica (Ft) è strettamente correlata all'entità dei depositi di Fe: valuta l'entità dei depositi di Fe, è un indice precoce e sensibile di carenza di Fe. Diminuzione → sideropenia. Aumento → sovraccarico di Fe, processi infiammatori ed infettivi, epatopatie, neoplasie. È importante ricordare che l'esercizio fisico induce aumento di ferritina sierica. Ciò è dovuto ad una fuoriuscita dalla ferritina dal muscolo; va quindi dosata nell'atleta solo dopo almeno 3 giorni di riposo dall'allenamento.

**Trattamento stati ferro-carenziali.** Il trattamento degli stati ferro-carenziali può prevedere 2 strade: adeguato apporto alimentare o terapia marziale.

Il 90% del Fe alimentare si trova nella forma inorganica, sotto forma di ossido (Fe ferrico,  $\text{Fe}^{3+}$  → non-EME), contenuto in legumi, cereali, verdura, frutta, uova, latte e derivati. Il 10% del Fe alimentare è invece presente nella forma organica come Fe ridotto (Fe ferroso,  $\text{Fe}^{2+}$  → EME) facilmente assorbibile → contenuto nella carne nel pesce dove rappresenta circa il 40% del Fe totale.

L'assorbimento del Fe può avvenire in qualsiasi tratto del tenue, ma è attivo soprattutto a livello del duodeno. L'assorbimento si modifica con l'età, lo stato di salute e lo stato delle riserve dell'organismo. Soggetti carenti ne assorbono di più rispetto a soggetti con riserve di Fe integre.

La biodisponibilità del ferro è la quantità di nutriente che viene assorbito, trasportato al sito d'azione e convertito nella forma biologicamente attiva. È influenzata da fattori dipendenti dall'organismo e da fattori legati all'alimento contenente il principio attivo.

Il ferro inorganico ha una bassissima biodisponibilità, in quanto deve essere, per essere assorbito, solubilizzato, chelato, ionizzato dal succo gastrico e ridotto nella forma più solubile di Fe ferroso (il pH acido dello stomaco favorisce la reazione di riduzione). Sostanze capaci di chelare il Fe sono gli aminoacidi, le proteine, gli zuccheri e l'acido ascorbico → favoriscono quindi l'assorbimento. Il Ferro organico (Fe-eme) è molto più biodisponibile del Fe inorganico ed il suo assorbimento è poco influenzabile; il Fe organico rappresenta circa il 30% del ferro assorbito.

I polifenoli inibiscono l'assorbimento di Fe-non-EME, mentre aminoacidi e acido ascorbico lo promuovono.

Fabbisogno: 18mg/die → donne fertili; 10mg/die → uomini e donne in menopausa. La dieta tradizionale occidentale fornisce 6 mg di ferro/1.000 kcal ingerite, purchè si assuma Ferro organico. Per gli atleti in cui l'apporto calorico varia da 3000 a 5000 kcal, l'apporto di Fe (18-30 mg/die) è quindi garantito. Ciò nonostante, per prevenire le possibili carenze di ferro spesso vengono prescritti agli atleti preparati farmacologici o integratori che contengono ferro senza effettuare i necessari controlli ematici. La supplementazione a base di ferro in atleti sani non solo è inutile, ma può addirittura causare accumulo di ferro (emosiderosi): questo perché la quantità assorbita è ben definita e limitata.

Nelle forme lievi e precoci un adeguato apporto alimentari arricchito con cibi carnei risulta in genere efficace nel ripristinare i depositi di ferritina. Nelle forme croniche di modesto e ancor più grave entità con anemia conclamata è indispensabile invece un trattamento con composti contenenti ferro (Terapia marziale).

Terapia marziale. La somministrazione orale di Sali di  $Fe^{2+}$  è scarsamente tollerata in quanto cattivo gusto e causa di gastriti. A causa dei disagi gastrointestinali si consiglia la somministrazione durante i pasti, sebbene l'assorbimento sia maggiore a stomaco vuoto. I Sali possono essere sostituiti da altri composti meglio tollerati, ma ugualmente efficaci. La durata della terapia orale è in genere di alcuni mesi, in quanto le scorte di ferro del corpo si ricostituiscono abbastanza lentamente. L'efficacia della terapia va valutata dopo un mese in termini di incremento di Hb (+ 1-2 g/100 ml → obiettivo della terapia).

La terapia per via parenterale con  $Fe^{3+}$  ha un rapporto effetto/rischio maggiore (reazioni avverse nel 2-25% dei casi) ed è una terapia esclusivamente ospedaliera: deve essere presa in considerazione solo se non è possibile un'adeguata somministrazione orale, in casi di mal assorbimento intestinale del Fe o per ripristinare più rapidamente i depositi di Fe. Si ricorda che la capacità di legame della Tf è limitata e il  $Fe^{3+}$  libero è tossico e può indurre la formazione di neoplasie epatiche.

In caso di tossicità cronica (ad es. in seguito a ripetute trasfusioni di Fe) è necessaria una regolare terapia con deferrossamina → chelante, somministrato per via intra-gastrica al fine di legare il Fe presente nel lume intestinale e impedirne l'assorbimento. Altra via di somministrazione è i.m. o e.v. Il complesso Fe-deferrossamina è escreto con l'urina.

**Anemia da sport: pseudo-anemia da emo-diluizione.** A partire dagli anni '70 il mondo dello sport, in particolare quello delle discipline aerobiche, ha dedicato molta attenzione al metabolismo del Fe e al possibile manifestarsi di una condizione di anemia degli atleti. Oggigiorno si sostiene che l'anemia da sport sia un necessario fenomeno di adattamento dell'organismo quando è sottoposto ad allenamenti intensi e prolungati. Molti atleti che manifestano un quadro di anemia da sport sono soggetti ben allenati che presentano un quadro ematologico specifico definito "pseudo-anemia da emodiluizione" che non ha nulla a che vedere con un'effettiva carenza di ferro.

L'allenamento induce un aumento del volume totale del sangue che interessa inizialmente e prevalentemente la parte liquida e successivamente quella corpuscolata. Effettuando un prelievo nella prima parte della condizione fisiologica gli elementi corpuscolati appaiono in quantità minori (emo-diluizione).

Possibili cause dell'anemia da sport sono:

- regime alimentare inadeguato: il metabolismo del Fe è strettamente connesso al tipo di alimentazione. Difetti di introduzione di fe sono molto frequenti nelle atlete → triade delle atlete: amenorrea, anemia, osteoporosi.
- Emodiluizione: (trattata in precedenza) avviene sempre all'inizio di un programma di allenamento: la perdita di liquidi legata alla sudorazione provoca, infatti, l'intervento ripetuto del sistema renino-aldosterone.
- Emolisi: nell'atleta si ha un turn-over accelerato di GR. La prima causa di questo processo è l'emolisi periferica, particolarmente accentuata nei podisti. Anche in altri sport si ha emolisi: si presuppongono modifiche indotte dall'esercizio sulla membrana eritrocitaria.
- Perdite nel sudore: la sudorazione in genere comporta perdite molto ridotte di Fe. La quota di fe che viene perduta mediante il sudore è trascurabile. Aumenta però la desquamazione cutanea e quindi la perdita di Fe contenuto nelle cellule epiteliali. Aumento di perdite urinarie nei podisti.
- Perdite gastrointestinali: durante allenamenti intensi vi possono essere perdite di sangue dal tubo gastroenterico. Si è registrata una perdita di 4,6-6,6 mg di Fe durante l'allenamento intenso dei podisti. Le cause per le perdite GI possono essere micro-sanguinamenti intestinali: trauma prodotto dall'impatto ripetuto delle pareti intestinali; ridotto flusso ematico che viene dirottato ai muscoli; assunzione di analgesici (FANS).