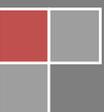




LIPIDOMICA E SPORT



LIPIDOMICA E SPORT

Introduzione

La consapevolezza che uno stile di vita corretto abbia un grande impatto sullo stato di salute dell'uomo ha subito un incremento enorme negli ultimi anni, grazie all'aumento degli studi sul metabolismo umano in diversi stati di salute sia fisiologici che patologici e di conseguenza all'aumento delle informazioni disponibili circa questo argomento. Difatti i mass media stessi ci trasmettono quotidianamente informazioni sull'importanza di adottare delle abitudini di vita sane e corrette, in particolar modo dal punto di vista delle scelte alimentari e dell'associazione di queste con un'adeguata attività fisica. L'alimentazione ha da sempre avuto una valenza culturale, etica, sociale e psichica. Il termine "dieta" non si riferisce soltanto al cibo, ma allo stile di vita in toto, inclusi la nutrizione e l'esercizio fisico. Per quanto riguarda il legame tra alimentazione ed attività fisica, già nel quinto secolo a.C. nel "Corpus Hippocraticum" si parla dell'importanza di questo connubio sulla salute dell'uomo: ***"La salute positiva presuppone la conoscenza della costituzione primaria dell'uomo – che oggi indichiamo come fattori genetici - e dell'adozione dei vari alimenti,... Ma l'alimentazione da sola non è sufficiente per la salute. Ci deve essere anche l'esercizio fisico, gli effetti del quale devono anch'essi essere noti. L'unione di questi due aspetti costituisce il regime – quello che oggi definiamo stile di vita- Se l'alimentazione o l'esercizio fisico sono carenti, il corpo si ammalerà."*** Secondo la ricercatrice Artemis Simopoulos, il concetto di salute positiva può essere rappresentato da un triangolo in cui fattori genetici, nutrizionali e attività fisica influenzano gli aspetti spirituale, mentale e fisico della salute (fig.1).

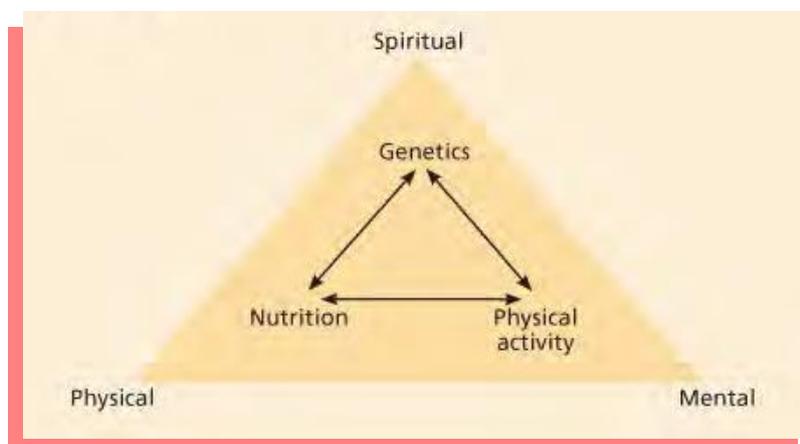


Figura 1. Simopoulos AP. In: *World Review of Nutrition and Dietetics* 2004, vol 94. Basel: Karger.

Questa concezione è attualissima, soprattutto dopo il cambiamento repentino che ha subito la nostra dieta negli ultimi 150 anni, in particolar modo per quanto riguarda la qualità e la quantità dei grassi ingeriti e anche la necessità di svolgere attività fisica svolta.

Membrana cellulare ed acidi grassi

Un punto di osservazione molto importante è la **MEMBRANA CELLULARE**, che è un compartimento cellulare con numerosi compiti strutturali e funzionali ben conosciuti, ma venuta ancor più alla ribalta per il suo ruolo di pacemaker metabolico [1]. Ovvero, l'assetto della membrana cellulare e degli acidi grassi in essa presenti definisce in modo molto preciso la regolazione dell'attività di tutta la cellula, i segnali che vengono recepiti per l'avvio di vie metaboliche e sintesi proteiche, fino all'influenza sull'informazione genetica delle predisposizioni familiari. E' proprio in anni recenti che è stato chiarito come le predisposizioni contenute nel codice genetico possano essere influenzate in modo decisivo dall'ambiente e dallo stile di vita dell'individuo, e la membrana ricopre proprio il ruolo centrale di raccolta ed invio delle informazioni di regolazione.

La membrana è composta essenzialmente da lipidi e proteine e l'organizzazione della membrana è tenuta dai fosfolipidi, nella cui struttura gli **ACIDI GRASSI** provenienti sia dalla biosintesi che dall'alimentazione ricoprono il ruolo di elementi principali per le proprietà ed il funzionamento. Ecco perché tutto ciò che l'individuo fa per consentire alla membrana di avere il giusto apporto di acidi grassi può risultare nel funzionamento ottimale a livello metabolico e cellulare.

Gli acidi grassi possono essere classificati in 2 categorie principali, in base alla presenza o meno di doppi legami: saturi (**SFA**) e insaturi. Tra gli insaturi si possono distinguere altre 2 categorie di molecole lipidiche: i monoinsaturi (**MUFA**), ovvero acidi grassi con un solo doppio legame, e i polinsaturi (**PUFA**), caratterizzati dalla presenza di 2 o più doppi legami. La presenza di doppi legami influenza le proprietà strutturali delle membrane cellulari in termini di fluidità e di permeabilità. I PUFA si distinguono a loro volta in: **OMEGA-3 (n-3)**, di cui il capostipite è l'acido alfa-linolenico (ALA), ed **OMEGA-6 (n-6)**, con l'acido linoleico (LA) come capostipite. Questi acidi grassi sono definiti essenziali in quanto possono essere assunti solo attraverso l'alimentazione, ovvero l'uomo non possiede gli enzimi richiesti per la loro sintesi ex-novo, come avviene invece per i saturi. Grazie a specifici enzimi presenti nei mammiferi, dai capostipiti verranno sintetizzati gli acidi grassi a lunga catena che caratterizzano l'una o l'altra pista di PUFA, come l'acido arachidonico (20:4, AA) come prodotto finale della pista omega-6, e l'acido docosaesaenoico (22:6,

DHA) come prodotto finale di quella omega-3. In generale, la pista omega-6 è definita **INFIAMMATORIA** perché da essa si forma l'acido arachidonico (AA), dal quale si liberano numerosi mediatori dell'infiammazione. La pista omega-3 è invece definita **ANTI-INFIAMMATORIA** poiché si ha la produzione di molecole ad attività anti-infiammatoria. In realtà, è più corretto affermare che all'interno della stessa pista omega-6 è presente l'attività sia infiammatoria che quella anti-infiammatoria in quanto dall'acido diomo-gamma-linolenico (20:3, DGLA), precursore dell'AA, si ha la liberazione di prostaglandine ad attività anti-infiammatoria, oltre che l'inibizione dell'attività della fosfolipasi A₂; quest'ultima determina infatti la liberazione di AA dalle membrane cellulari (fig.2), incrementando ulteriormente un eventuale processo infiammatorio in corso [2].

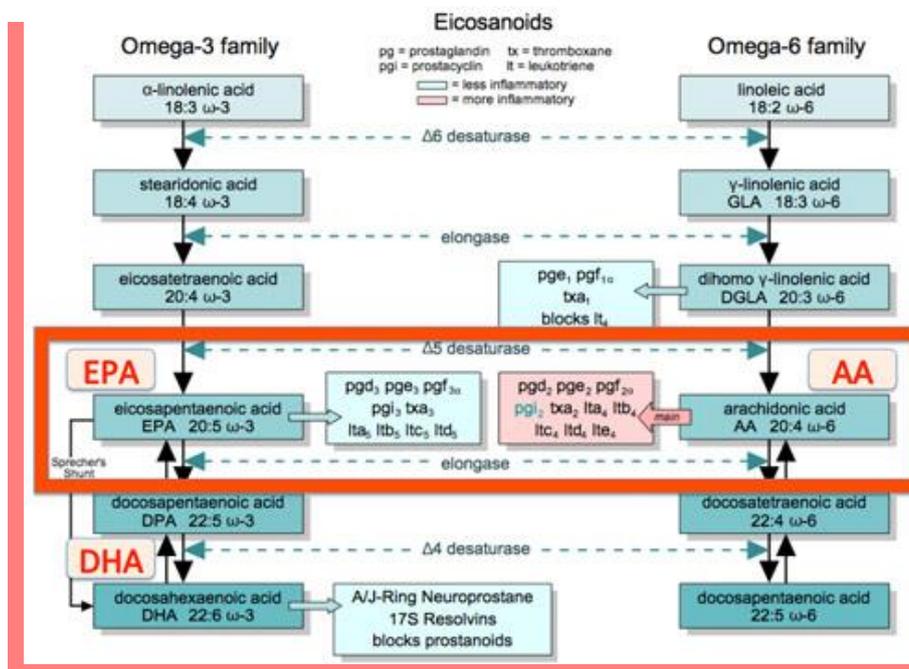


Figura 2. Le piste di PUFA omega-6 (dx) e omega-3 (sx).

Nelle società industrializzate l'uomo vive in un ambiente ricco dal punto di vista nutrizionale ed in seguito all'occidentalizzazione delle proprie abitudini ha adottato uno stile di vita fortemente sedentario e molto lontano da quello per cui il nostro assetto genetico è stato selezionato. L'attuale dieta ha difatti determinato un cambiamento radicale sul consumo degli acidi grassi, con un incremento dell'apporto di PUFA della serie omega-6, a discapito della componente PUFA omega-3 (fig.3). Di conseguenza, l'attuale rapporto n-6/n-3 si è innalzato fino a 20 volte; dai dati presenti in letteratura è stato stabilito che il rapporto n-6: n-3 ideale dovrebbe essere pari a **4-5**, mentre nella dieta dei nostri antenati tale rapporto era pari a 1 circa.

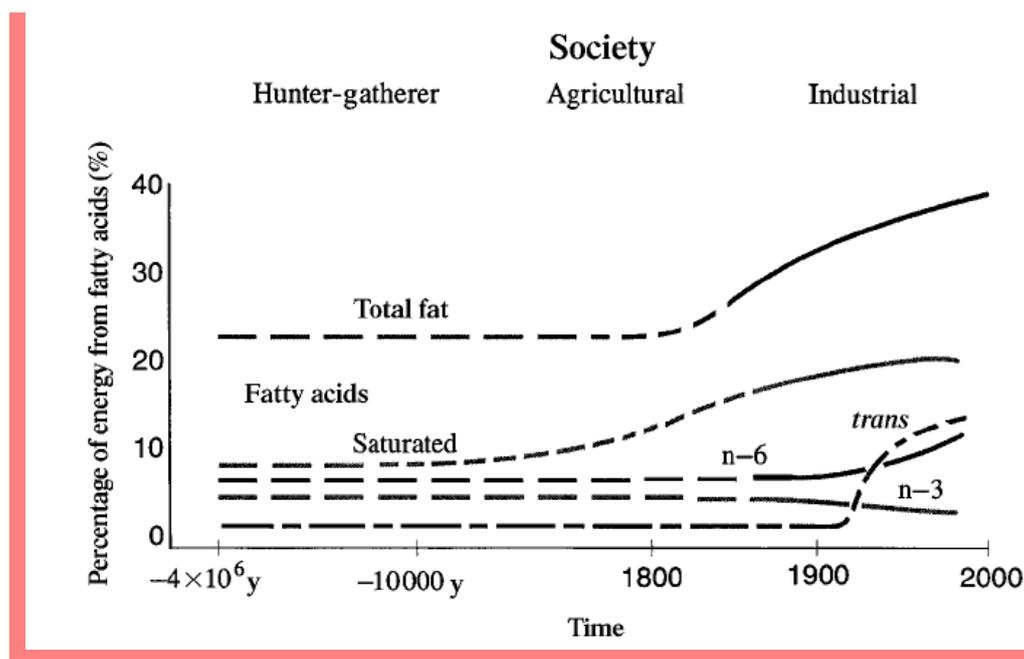


Figura 3. Simopoulos AP. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 70, 560S–569S.

Entrambe le categorie di acidi grassi poliinsaturi giocano un ruolo essenziale per assicurare un corretto sviluppo di tutte le funzioni dell'organismo, difatti un loro squilibrio si traduce in svariate condizioni patologiche, come: CVD, ipertensione, diabete, artrite, cancro e altre patologie infiammatorie e autoimmuni.

Influenza della dieta sugli acidi grassi che compongono la membrana muscolare

Il muscolo scheletrico è il tessuto essenziale che contribuisce al metabolismo dell'energia corporea totale, inclusi l'uptake di glucosio insulina-dipendente e l'ossidazione degli acidi grassi. La composizione in acidi grassi della membrana del tessuto muscolare è stata correlata alla sensibilità periferica all'insulina e all'obesità. In generale, è stato rilevato che un incremento nell'insaturazione degli acidi grassi della membrana muscolare è associato ad un miglioramento nella sensibilità all'insulina; in particolare, la composizione in acidi grassi omega-3 sembra avere un ruolo benefico sulla responsività del muscolo all'insulina (fig.4) [3]. Nel 1997, durante la decima edizione della Conferenza Internazionale sulla Biochimica dell'Esercizio fisico, si è dibattuto sul fatto che una dieta caratterizzata da un basso rapporto PUFA/SFA sembra essere un fattore causale dell'iperinsulinemia [4]. Un'elevata percentuale di insaturazione difatti incrementa l'attività delle GLUT 4, proteine fondamentali per il trasporto del glucosio all'interno del muscolo durante

l'attività fisica. Inoltre maggiore è la fluidità, maggiore sarà la fuoriuscita di protoni dalla cellula, quindi anche il tasso metabolico ne risulterà aumentato, in modo da sostenere in maniera ottimale le esigenze del tessuto muscolare durante l'esercizio fisico [5]. A tal proposito, in uno studio effettuato da Piers e colleghi nel 2003 sull'obesità, è stato osservato che una dieta ricca in acidi grassi insaturi, rispetto ad una dieta ricca in SFA, determina una discreta perdita di peso in individui obesi, associata anche ad una attività fisica quotidiana [6].

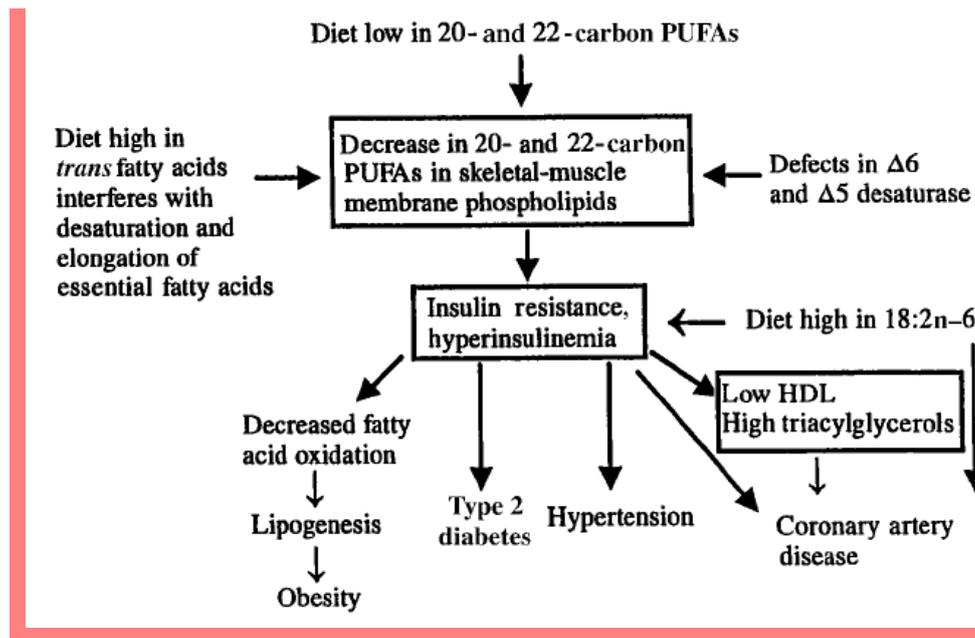


Figura 4. Simopoulos AP. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 70, 560S–569S.

La composizione dei fosfolipidi di membrana è un sistema dinamico, dai meccanismi non completamente compresi. Sia fattori genetici che legati allo stile di vita, inclusi la dieta e l'attività fisica, sembrano giocare un ruolo nella determinazione della composizione dei fosfolipidi della membrana muscolare.

In uno studio svolto nel 2002 da Andersson e colleghi è emerso che la composizione di acidi grassi dei fosfolipidi di membrana muscolare in uomini e donne sani viene influenzata dalla dieta [7]. Questi risultati confermano l'impatto di un'alimentazione corretta ed equilibrata sul mantenimento della composizione dei tessuti.

Anche l'esercizio fisico, oltre alla dieta, ha delle notevoli ripercussioni sulla composizione dei fosfolipidi muscolari nell'uomo. Difatti vi sono alcune evidenze sul fatto che l'attività fisica possa fungere da possibile mediatore della composizione dei fosfolipidi della membrana muscolare. A tal proposito, nel 1998, Andersson ed altri ricercatori hanno dimostrato che 6 settimane di esercizio fisico a bassa intensità determinava cambiamenti significativi nella composizione degli acidi grassi

che costituiscono i fosfolipidi della membrana muscolare, con un significativo aumento di acido oleico ed un decremento di AA (fig.4). Il conseguente aumento del rapporto MUFA/SFA ed il decremento del rapporto omega-6/omega-3 può essere compatibile con un aumento della fluidità di membrana, a sua volta associabile al riscontrato miglioramento nella sensibilità del muscolo all'insulina. Questo studio ha dimostrato per la prima volta l'effetto di un'attività fisica regolare sulla composizione degli acidi grassi che compongono i fosfolipidi della membrana muscolare nell'uomo [8].

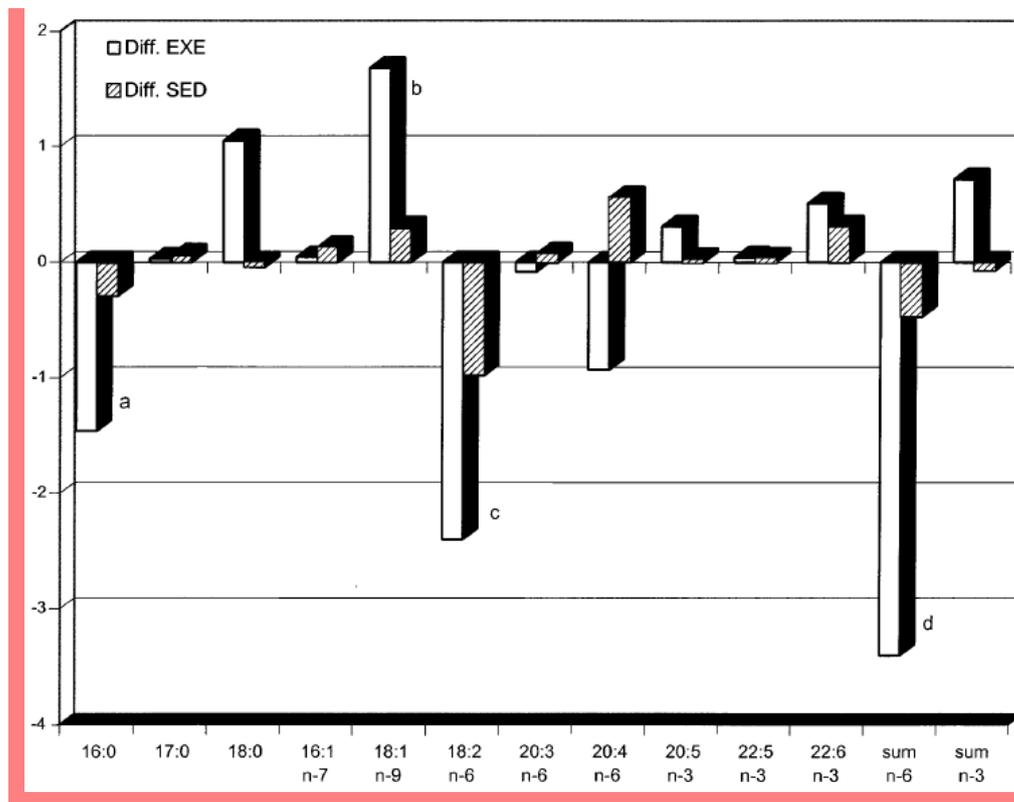


Figura 5. Effetti dell'attività fisica sulla composizione (%) di acidi grassi dei fosfolipidi della membrana muscolare. Gruppo EXE: soggetti sottoposti a regolare attività fisica. Gruppo SED: soggetti con stile di vita sedentario. Andersson A. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **1998**, 274, E432-E438.

In un altro studio è stato dimostrato che un allenamento regolare induce una risposta adattativa a livello della composizione degli acidi grassi dei fosfolipidi della membrana muscolare. 7 uomini hanno eseguito un allenamento sul muscolo estensore di una gamba per 4 settimane; l'altra gamba, non sottoposta ad attività fisica, fungeva da controllo. Dopo 4 settimane, nella membrana del muscolo allenato è stato riscontrato (fig.6):

1. un aumento nel contenuto di acido oleico e di DHA;
2. un aumento di acido vaccenico;
3. una riduzione del rapporto n6/n3;
4. un incremento del rapporto oleico/palmitico in seguito all'esercizio muscolare, suggerendo un incremento nell'attività delle Δ -9 desaturasi indotto dall'allenamento e un reclutamento preferenziale di acido oleico durante e dopo l'esercizio.

In conclusione, da questo studio è emerso che **una regolare attività fisica è in grado di influenzare la composizione dei fosfolipidi della membrana muscolare** [9].

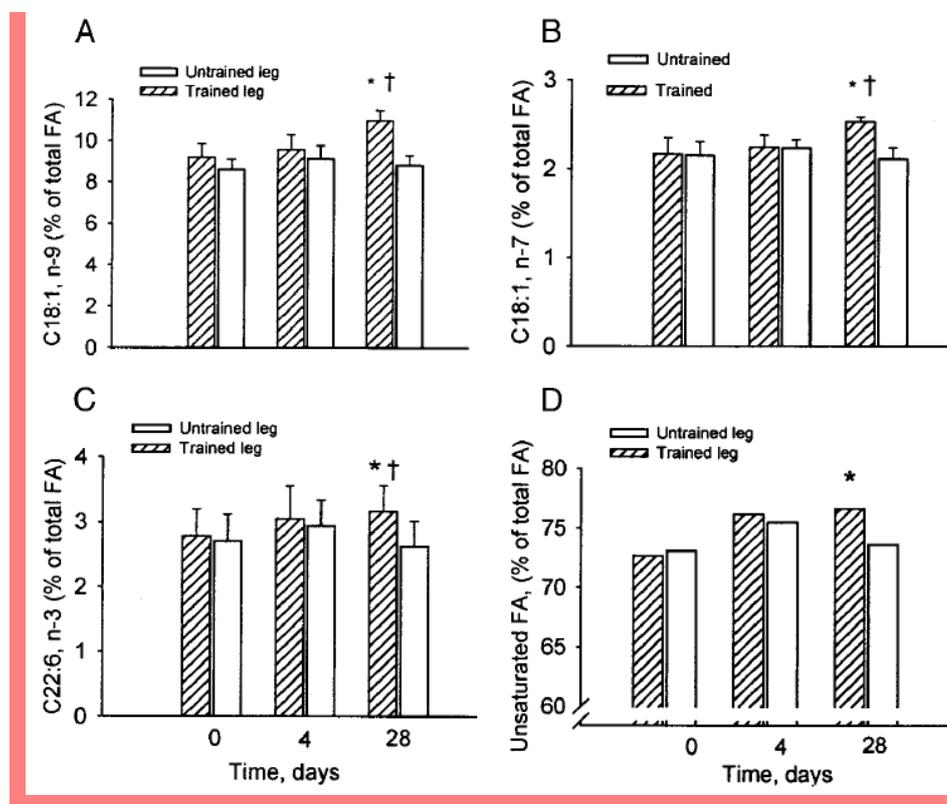


Figura 6. Contenuto di acido oleico, vaccenico, DHA e somma degli acidi grassi insaturi nel muscolo di una gamba allenata e di una non allenata prima e dopo 4-28 giorni di regolare attività fisica su una sola gamba. Helge JW. *J. Appl. Physiol.* **2001**, *90*, 670–677.

L'attività fisica e l'importanza degli omega-3

Negli ultimi anni si è affermato un crescente e continuo interesse nei confronti degli effetti sortiti dall'attività sportiva sulla salute dell'uomo, infatti sono stati pubblicati moltissimi lavori a riguardo. Simopoulos ha raccolto le principali informazioni emerse durante le edizioni della Conferenza Internazionale sulla Nutrizione e il Fitness (1989-2005) in cui è stato confermato che **l'esercizio fisico e l'attività sportiva sono associati ad un minor rischio di incorrere in patologie cardiovascolari, ipertensione, obesità e diabete** [10-18].

Nello specifico, l'attività fisica abbassa la pressione sanguigna, i trigliceridi, il colesterolo LDL e incrementa i livelli di colesterolo HDL, da cui consegue un abbassamento nel rischio di sviluppare patologie cardiache, ipertensione, obesità e diabete.

Nel mondo dell'atletica, gli acidi grassi della serie omega-3 sono essenziali per la salute in toto dell'atleta. La maggior parte degli effetti sortiti dagli omega-3 e dall'attività fisica sono opposti a quelli determinati dal processo di invecchiamento naturale [19]. Ad esempio:

- incrementano l'ossidazione degli acidi grassi.
- incrementano la produzione di enzimi antiossidanti endogeni, come la catalasi, la glutazione perossidasi e la superossido dismutasi.
- aumentano la sensibilità all'insulina e prevengono l'iperglicemia, prevenendo di conseguenza l'insorgenza del diabete.
- aumentano il trasporto di ossigeno al muscolo cardiaco, in modo che il cuore non debba essere sottoposto ad uno sforzo eccessivo per ottenere l'ossigeno di cui ha bisogno per lavorare.
- Gli omega-3, a differenza dell'attività sportiva, determinano la riduzione della broncocostrizione indotta dall'esercizio fisico (EIB) negli atleti, e questo effetto è verosimilmente attribuito alle proprietà anti-infiammatorie di EPA e DHA. L'elevata incidenza di EIB negli atleti può essere giustificata dall'iperventilazione durante l'esercizio fisico, dall'esposizione prolungata ad allergeni ed irritanti bronchiali, ed eccessiva inalazione di aria fredda e secca. Sembra che la temporanea deidratazione delle vie aeree attivi il rilascio di mediatori dell'infiammazione, come istamina, neuropeptidi e metaboliti dell'AA, leucotrieni e prostaglandine dalle cellule respiratorie, risultando nella contrazione della muscolatura liscia bronchiale. L'esercizio continuo e molto intenso può contribuire direttamente allo sviluppo di EIB attraverso il rilascio di citochine proinfiammatorie.

La maggior parte degli effetti benefici dell'esercizio fisico è dovuta all'incremento nell'utilizzazione della massa grassa.

Table 1. Comparison of the effects of omega-3 fatty acids and exercise on risk factors for chronic diseases

Risk factors	Omega-3 fatty acids	Exercise	Aging
Depression	Decrease	Decrease	Increase
Heart rate variability	Increase	Increase	Decrease
Bleeding time	Increase	Increase	Decrease
Fibrinogen	Decrease	Decrease	Increase
Platelet aggregation	Decrease	Decrease	Increase
Plasma viscosity	Decrease	Decrease	Increase
Arrhythmias	Decrease	Decrease	Increase
Erythrocyte deformability	Increase	Increase	Decrease
Nitric oxide production	Increase	Increase	Decrease
Triglycerides	Decrease	Decrease	Increase
High-density lipoprotein cholesterol	Increase	Increase	Decrease
Brachial artery dilation and blood flow	Increase	Increase	Decrease
Exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes	Decrease	Increase	?
Inflammation and inflammatory markers	Decrease	Increase	Increase
Blood pressure	Decrease	Decrease	Increase
Basal metabolic rate	Increase	Increase	Decrease
Insulin sensitivity	Increase	Increase	Decrease
Fat mass	Decrease	Decrease	Increase
Risk of metabolic syndrome	Decrease	Decrease	Increase
Fatty acid oxidation	Increase	Increase	?
Fatty acid-binding protein	Increase	Increase	?
ω 6: ω 3 ratio in phospholipids	Decrease	Decrease	?

?—uncertain of effect.

Simopoulos AP. *Current Sports Medicine Reports* 2007, 6, 230–236.

Esercizio fisico e stress ossidativo

Le cellule producono continuamente radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno (ROS) come normali componenti dei processi metabolici. Queste molecole sono neutralizzate da un elaborato sistema di difesa antiossidante costituito da una serie di enzimi, quali la catalasi, la superossido dismutasi ed anche molecole non enzimatiche, come le vitamine A, E e C, i flavonoidi e il glutathione. La connessione tra attività fisica, consumo elevato di O₂ per sostenere il muscolo e produzione di radicali liberi è stata valutata da tempo. È stato stimato che ogni 25 molecole di O₂ ridotte dalla respirazione normale, viene prodotta una molecola di radicale libero. Unito al fatto che la percentuale di O₂ corporeo consumato durante l'esercizio fisico può aumentare da 10 a 15 volte,

e che il flusso di O_2 in un muscolo attivo può incrementare di 100 volte, è facile capire come un incremento nel metabolismo durante l'esercizio può incrementare ulteriormente la produzione di radicali liberi [20]. La duplice natura dell'ossigeno venne indicata nel 1993 da Jenkins come il "paradosso dell'ossigeno": "l'ossigeno elementare gassoso rappresenta un enigma in quanto è simultaneamente essenziale e potenzialmente distruttivo per la vita dell'uomo".

Negli ultimi anni è stato più volte dimostrato che un allenamento regolare è associato a numerosi effetti benefici sulla salute, come ad esempio la prevenzione primaria e secondaria di malattie croniche come diabete, cancro, ipertensione, obesità, osteoporosi e depressione, e morte prematura. Tuttavia gli effetti benefici dell'esercizio fisico si perdono in caso di attività fisica particolarmente intensa [21]. In quest'ultimo caso, infatti, si genera uno sbilanciamento tra la produzione di specie ad azione pro-ossidante ed il consumo delle riserve antiossidanti; questa condizione è nota come **STRESS OSSIDATIVO**. Quando le proteine e i lipidi diventano ossidati, diminuisce la produzione di forza muscolare e sopraggiunge la fatica. Tutto ciò può portare ad una condizione di stress fisico intenso o incrementare il danno ossidativo a livello cellulare attraverso l'incremento nella produzione di ROS (fig.7).

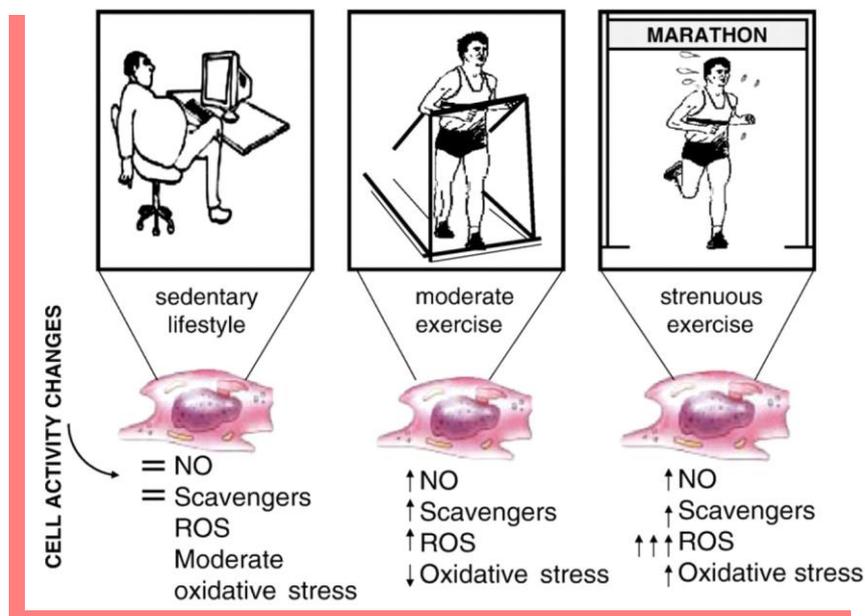


Figura 7. Aumento della produzione di ROS con l'intensificarsi dell'esercizio fisico.

Durante l'esercizio muscolare, difatti, si ha un incremento della produzione del radicale superossido (O_2^-) nel doppio strato lipidico dei mitocondri muscolari, con conseguente danneggiamento del muscolo stesso. Infatti, un'eccessiva formazione di radicali e il danneggiamento durante esercizi

molto intensi portano ad uno stato di infiammazione, il cui effetto peggiora a causa dell'incremento dell'apporto di acidi grassi omega-6 attraverso la dieta occidentale. L'olio di pesce, ricco in DHA ed EPA, viene usato per controbilanciare gli effetti dell'infiammazione [22].

Vi sono altri meccanismi attraverso cui può aumentare la produzione di radicali liberi in individui fisicamente attivi. Per esempio, una condizione di ipossia tissutale transiente durante un lavoro anaerobico particolarmente intenso può portare ad un aumento di ioni idrogeno che possono a loro volta reagire con anioni superossido per produrre ulteriori specie reattive dell'ossigeno. L'ipossia tissutale può inoltre portare alla liberazione di metalli di transizione, come il ferro ed il rame, dai loro trasportatori. Questi metalli possono ulteriormente catalizzare le reazioni radicaliche. **Durante l'attività fisica aumenta l'ossidazione degli acidi grassi**, processo che può contribuire alla liberazione di radicali liberi. In particolare, gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), a causa della presenza di 2 o più doppi legami, risultano suscettibili alla perossidazione lipidica, da cui segue la formazione di composti ad azione pro-ossidante, tra cui i neuroprostani, una classe di lipidi perossidati in grado di supportare un ulteriore stress ossidativo, la morte cellulare per apoptosi e di conseguenza il danneggiamento dei tessuti. Questo inconveniente può essere superato con la supplementazione di specifici antiossidanti e neutralizzatori (o "scavengers") di radicali liberi. .

Vi sono evidenze crescenti che la presenza continua di un piccolo stimolo come una bassa concentrazione di ROS è in grado di indurre l'espressione di enzimi antiossidanti ed altri meccanismi di difesa [23]. La base di questo fenomeno può essere inglobata dal concetto di **ormesi**, ovvero una particolare relazione dose-risposta in cui una determinata sostanza risulta stimolatoria a basse dosi e inibitoria a dosi elevate [24]. In questo contesto i radicali possono essere considerati benefici a dosi soglia in quanto agiscono da molecole segnale per incrementare le difese, e deleteri per la cellula quando questi raggiungono concentrazioni elevate [25]. Nel muscolo scheletrico, ad esempio, il perossido di idrogeno a concentrazione bassa è in grado di incrementare il rilascio di ioni Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico e la produzione di forza muscolare, mentre un incremento massivo di questa specie ossidante si concretizza in un netto decremento di forza generata [26]. Nei mammiferi vi sono svariati pathway di segnale sensibili allo stress ossidativo; questi giocano un ruolo importante nel mantenimento dell'equilibrio tra specie ossidanti ed antiossidanti a livello cellulare. Uno dei più importanti coinvolge il fattore di trascrizione nucleare NF-kB. Molti enzimi antiossidanti presentano dei siti di legame ad NF-kB nella regione del promotore, come la manganese-superossido dismutasi (MnSOD), l'ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS), e la glutatione perossidasi (GPx). Di conseguenza, questi possono fungere da potenziali target per la regolazione attivata dall'esercizio fisico attraverso la via di segnalazione di NF-kB (fig.8).

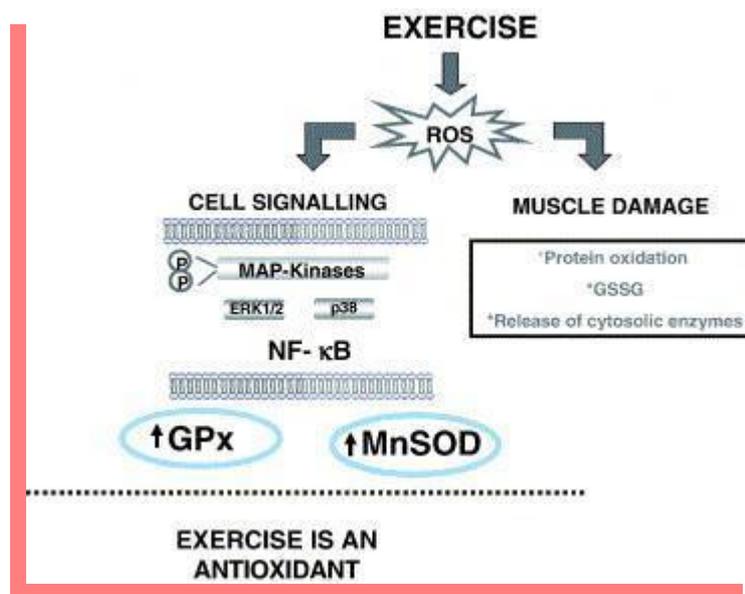


Figura 8. Meccanismo attraverso cui l'esercizio fisico stesso funge da antiossidante. Gomez-Cabrera MC. *Free Radical Biol. Med.* 2008, 44, 126–131.

Utilizzo degli antiossidanti nel mondo dello sport

Nel mondo dello sport è da sempre in voga l'utilizzo di antiossidanti per migliorare le performance degli atleti. Esistono svariati antiossidanti naturali, assunti tramite l'alimentazione; le vitamine E e C sono gli antiossidanti naturali che da sempre hanno suscitato maggior interesse da parte dei ricercatori. Tuttavia i dati presenti in letteratura in merito a questo argomento sono controversi e addirittura vi è un numero crescente di lavori in cui si dimostra l'effetto deleterio della somministrazione di antiossidanti. Recentemente Gomez-Cabrera e collaboratori hanno scritto una review in cui sono state raccolte le principali conoscenze sugli effetti della somministrazione di antiossidanti sulle performance fisiche degli sportivi [23]. Tra queste:

- ✓ nel 1971 è stato riportato che una supplementazione di vitamina E (400 IU/die per 6 settimane) non sortiva effetti benefici in nuotatori adolescenti, ma addirittura risultava sfavorevole sulla durata della performance sportiva.
- ✓ Nel 1996 e 1997 due lavori hanno mostrato gli effetti deleteri dell'ubiquinone-10 nella performance di sportivi dopo un programma di allenamento intensivo.
- ✓ Due anni dopo Nielsen e colleghi hanno dimostrato che nessun effetto deriva dalla supplementazione di antiossidanti in triatleti al massimo utilizzo(uptake) di ossigeno.

- ✓ Recentemente Close et al hanno riportato che una supplementazione di acido ascorbico (1g per 14 giorni) non attenua i crampi muscolari post-esercizio in seguito a esercizi molto intensi tali da danneggiare il muscolo stesso, ma al contrario ritarda il tempo di recupero.
- ✓ In un lavoro recente si è cercato di dare una spiegazione molecolare a tutti questi dati ed è stato dimostrato che la supplementazione con vitamina C (0.5 g /die) ed E (400 IU /die) inibisce il rilascio di interleuchina 6 dal muscolo scheletrico contratto. L'IL-6 è una citochina che facilita il turnover dei lipidi, stimola la lipolisi come anche la β -ossidazione ed essendo prodotta anche a livello muscolare è stata definita "miochina".
- ✓ L'unica supplementazione con antiossidanti che sembra sortire effetti benefici è l'utilizzo del donatore di cisteina NAC che infatti incrementa la sintesi di glutatione endogeno. In questi studi è stato peraltro dimostrato un miglioramento nella tolleranza dell'uomo nei confronti di diversi tipi di esercizio fisico.

Un'ultima considerazione riguarda le notizie sugli acidi grassi e sui radicali liberi che hanno invaso i media e raggiunto il vasto pubblico, anche tramite pubblicità. Le notizie hanno contribuito a diffondere l'idea che l'assunzione di antiossidanti e acidi grassi (i famosi omega-6, omega-3 ed omega-9) possa avvenire senza alcun problema di dosaggi e di scelta, poiché si tratta di composti naturali. La situazione si è complicata dal gran numero di aziende che offrono supplementi, integratori e cibi funzionali, e ciò ha contribuito ad aumentare la confusione del mercato. Il medico oppure l'operatore nel campo della salute si trovano quindi in una condizione di indecisione, se non di scetticismo, sulla necessità e validità di questi prodotti supportata anche dalle numerose ricerche scientifiche che dimostrano quanto l'uso inadeguato o eccessivo degli integratori e supplementi sia inefficiente, se non deleterio, per la salute.

L'esperienza di ricercatori nel campo dei radicali liberi, membrane e metabolismo cellulare può essere utile per ricondurre la situazione entro parametri scientifici e controllabili, facendo uso della diagnostica molecolare ovvero della lipidomica, che diviene quindi uno strumento importante per il medico e per la sicurezza del paziente.

Perché il controllo lipidomico nello sport?

L'attività sportiva coinvolge apparati fondamentali quali quello cardiovascolare, ma anche altri organi quali fegato e pancreas, e tutto ciò si riflette sulla biosintesi e metabolismo lipidico. Da ricerche scientifiche e studi effettuati da molti gruppi di lavoro [27-29] e dai ricercatori CNR

(studio CNR-FIP, 2008/2009) è emerso che l'attività sportiva incrementa la tendenza infiammatoria, e consuma alcuni acidi grassi polinsaturi ad attività antiinfiammatoria e protettiva per il sistema nervoso e cardiovascolare. Ciò si combina con altri studi ben affermati su come l'attività aerobica sportiva incrementi lo stato ossidativo e consuma le difese antiossidanti, incrementando il livello dei radicali liberi nei tessuti. L'attuazione di un'attività sportiva bilanciata ed un'alimentazione adeguata contribuiscono a mantenere il benessere e ridurre effetti negativi. Tuttavia, le condizioni individuali variano con il tempo, l'età e lo stato fisico, pertanto si può facilmente scivolare in uno stato di squilibrio.

E' da considerare che nel campo dell'attività sportiva, l'uso di vitamine e coadiuvanti della forma fisica è molto diffuso [30;31], tant'è che sono disponibili in commercio linee di prodotti proprio per il settore sportivo. Visto il contrastante effetto prima descritto dato da diverse formulazioni antiossidanti e senza voler demonizzare il ricorso a questi prodotti, vi è un parametro indispensabile che deve essere inserito in questo contesto rappresentato dal concetto di **REALE NECESSITA'**, ovvero la determinazione di quali e quanti supplementi sono realmente necessari per quell'individuo. In altre parole, è necessaria la **PERSONALIZZAZIONE** dell'intervento su misura delle individuali esigenze metaboliche e ciò richiede di effettuare un'indagine **PRIMA** di scegliere la formulazione da supplementare, come anche prima di apportare alla propria alimentazione le modifiche opportune. Nel caso dello sport ciascun individuo può depauperarsi di alcuni componenti ed è quindi importante inquadrare il caso specifico, senza approssimazioni. Ciò aiuta anche il medico, oppure l'operatore della salute, che è interessato a mirare all'intervento adatto per migliorare lo stato del suo paziente/cliente.

Allo stato attuale, la risposta analitica può giungere dalle nuove tecniche "omiche" che hanno permesso di raggiungere il livello molecolare necessario per determinare il fabbisogno individuale.

In particolare per la membrana cellulare la risposta è la **LIPIDOMICA**, che consente di fotografare lo stato della membrana cellulare e conoscere le sue necessità così da mirare esattamente ai bisogni individuali [32]. Le metodiche analitiche per la lipidomica della membrana cellulare richiedono un livello di esperienza che i ricercatori CNR possono garantire nel **LABORATORIO DI LIPIDOMICA** fondato dall'**azienda LIPINUTRAGEN**, nata come spin-off del CNR di Bologna. Inoltre, le conoscenze dei ricercatori nel campo dei radicali liberi in biologia e medicina consentono di raggiungere un panorama comprensivo dello stato della membrana includendo lo stress radicalico, e quindi è stato messo a punto uno strumento di diagnostica molecolare completo che è il **FAT PROFILE®**.

Cosa è il FAT PROFILE® ?

L'analisi lipidomica della membrana eritrocitaria è stata introdotta al pubblico dai ricercatori CNR con il nome di FAT PROFILE®. Si tratta dell'analisi lipidomica con cui si può evidenziare lo stato della membrana eritrocitaria, che è in connessione con lo stato di altre membrane e con il metabolismo lipidico dell'individuo, a sua volta in collegamento con familiarità, stato di salute, alimentazione e condizione generale metabolica del soggetto. Lo scopo dell'indagine è di fornire un quadro della situazione del soggetto, ovvero personalizzata alla condizione metabolica individuale. La composizione di acidi grassi è caratteristica per ciascun tessuto così che la membrana del globulo rosso, che è la cellula utilizzata in questo esame, avrà la sua particolare distribuzione percentuale di acidi grassi. Essa è peraltro molto significativa, poiché presenta sia i lipidi sintetizzati a livello endogeno, sia quelli di provenienza esogena, ovvero dietetica, compresi gli acidi grassi essenziali. Un allontanamento dai valori normali può indicare, anche in modo **PREVENTIVO**, una situazione di difficoltà cellulare, ovvero senza che si siano manifestati evidenti sintomi di deficienza enzimatica o dietetica riguardanti gli acidi grassi. Inoltre, anche i rapporti proporzionali tra le varie famiglie di acidi grassi devono mantenersi ottimali, pertanto con gli "indici di squilibrio lipidico" e con un particolare algoritmo sviluppato dalle ricerche CNR, si può verificare se la membrana si trovi in una condizione di squilibrio (**Membrane Unbalance Index = MUI**), che precocemente evidenziata, consente di intervenire con supplementazione e dieta a riparare il disagio cellulare.

Il medico sportivo che desidera far acquistare ai propri clienti uno stato di benessere e desidera che lo sport li mantenga in forma, sia fisicamente che mentalmente, magari associando anche un controllo dell'alimentazione, può fare ricorso al FAT PROFILE® per vari motivi:

- Controllare a livello "molecolare" la situazione individuale verificando l'effetto dello stile di vita e attività sportiva sul mantenimento dell'equilibrio di membrana;
- Evidenziare precocemente carenze sulle quali intervenire in modo mirato per recuperare lo stato ottimale e l'equilibrio funzionale;
- Verificare l'effetto dello stress da radicali liberi, evitando di prescrivere specificamente sostanze antiossidanti o eccedere nelle dosi, tanto da sopprimere alcuni importanti processi di difesa organica;
- Associare un'alimentazione idonea, che contenga proprio il cocktail giusto di nutrienti per sostenere e migliorare la performance del fisico e della mente dei soggetti.

Bibliografia

1. Else PL, Hulbert AJ. “Membranes as metabolic pacemaker.” *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2003**, *30*, 559–564
2. Ferreri C, Chatgialloglu C. “Membrana cellulare e lipidomica. La salute dalla medicina molecolare.” CNR (Roma), **2011**
3. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. “The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids.” *N. Engl. J. Med.* **1993**, *328*, 238–244
4. Rowlands DS. “Muscles, Membranes and Exercise. 10th International Conference on the Biochemistry of Exercise.” *Sportscience News* **1997**,
<http://www.sportsci.org/news/news9709/crepssx.htm>
5. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. “Polyunsaturated fatty acids membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity.” *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **1998**, *1*, 559–563
6. Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O’Dea K. “Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men.” *Br. J. Nutr.* **2003**, *90*, 717–727
7. Andersson A, Nälsén C, Tengblad S, Vessby B. “Fatty acid composition of skeletal muscle reflects dietary fat composition in humans.” *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *76*, 1222–1229
8. Andersson A, Sjödén A, Olsson R, Vessby B. “Effects of physical exercise on phospholipid fatty acid composition in skeletal muscle.” *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **1998**, *274*, E432–E438
9. Helge JW, et al. “Training affects muscle phospholipid fatty acid composition in humans.” *J. Appl. Physiol.* **2001**, *90*, 670–677
10. Simopoulos AP. “Proceedings of the First International Conference on Nutrition and Fitness.” *Am. J. Clin. Nutr.* **1989**, *49*, 909–1124
11. Simopoulos AP, Pavlou KN. “Volume I. Nutrition and fitness for athletes. Proceedings of the Second International Conference on Nutrition and Fitness.” In: *World Review of Nutrition and Dietetics*. **1993**, *71*. Basel: Karger

12. Simopoulos AP. "Volume II. Nutrition and fitness in health and disease. Proceedings of the Second International Conference on Nutrition and Fitness." In: *World Review of Nutrition and Dietetics* **1993**, 72. Basel: Karger
13. Simopoulos AP. "Volume I. Nutrition and fitness: evolutionary aspects, children's health, policies and programs. Proceedings of the Third International Conference on Nutrition and Fitness." In: *World Review of Nutrition and Dietetics* **1997**, 81. Basel: Karger
14. Simopoulos AP, Pavlou KN. "Volume II. Nutrition and fitness: metabolic and behavioral aspects in health and disease. Proceedings of the Third International Conference on Nutrition and Fitness." In: *World Review of Nutrition and Dietetics*, **1997**, 82. Basel: Karger
15. Simopoulos AP, Pavlou KN. "Volume 1. Nutrition and fitness: diet, genes, physical activity and health. Proceedings of the Fourth International Conference on Nutrition and Fitness." In *World Review of Nutrition and Dietetics* **2001**, 89. Basel: Karger
16. Simopoulos AP, Pavlou KN. "Volume 2. Nutrition and fitness: metabolic studies in health and disease. Proceedings of the Fourth International Conference on Nutrition and Fitness." In: *World Review of Nutrition and Dietetics* **2001**, 89. Basel:, Karger
17. Simopoulos AP. "Volume I. Nutrition and fitness: obesity, the metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer. Proceedings of the Fifth International Conference on Nutrition and Fitness." In: *World Review of Nutrition and Dietetics* **2005**, 94. Basel: Karger
18. Simopoulos AP. "Volume II. Nutrition and fitness: mental health, aging, and the implementation of a healthy diet and physical activity lifestyle. Proceedings of the Fifth International Conference on Nutrition and Fitness." In: *World Review of Nutrition and Dietetics* **2005**, 95. Basel: Karger
19. Simopoulos AP. "Omega-3 fatty acids and Athletics." *Curr. Sports Med. Rep.* **2007**, 6, 230–236
20. Kanter M. "Free radicals, exercise and antioxidant supplementation." *Proc. Nutr. Soc.* **1998**, 57, 9–13
21. Thirumalai T, Therasa SV, Elumalai EK, David E. "Intense and exhaustive exercise induce oxidative stress in skeletal muscle." *As. Pacific J. Trop. Dis.* **2011**, 63–66
22. Goransson U, et al. "The "Are" sport nutrathrapy program: the rationale for food supplements in sports medicine." *World Rev. Nutr. Diet* **1997**, 82, 101–121

23. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. “Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training.” *Free Radical Biol. Med.* **2008**, *44*, 126–131
24. Calabrese EL, Baldwin LA. “Hormesis: the dose–response revolution.” *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2003**, *43*, 175–197
25. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. “Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway.” *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, *1067*, 425–435
26. Andrade FH, Reid MB, Westerblad H. “Contractile response of skeletal muscle to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation.” *FASEB J.* **2001**, *15*, 309–311
27. Ji LL, Leichtweis S. “Exercise and oxidative stress: Sources of free radicals and their impact on antioxidant systems.” *Age* **1997**, *20*, 91–106
28. Dekkers JC, van Doornen LJP, Kemper HCG. “The Role of Antioxidant Vitamins and Enzymes in the Prevention of Exercise-Induced Muscle Damage.” *Sports Med* **1996**, *21*, 213–238
29. Sjodin T, Westing YH, Apple FS. “Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise.” *Sports Med.* **1990**, *10*, 236–254
30. Clarkson PM. “Antioxidants and physical performance.” *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **1995**, *35*, 131–141
31. Goldfarb AH. “Nutritional antioxidants as therapeutic and preventive modalities in exercise-induced muscle damage.” *Can. J. Appl. Physiol.* **1999**, *24*, 249–266
32. Ferreri C, Chatgililoglu C. “Membrane Lipidomics and the Geometry of Unsaturated Fatty Acids : from Biomimetic Models to Biological Consequences.” In: *Lipidomics, Vol. 1: Methods and Protocols* Armstrong, D., Ed, Humana Press:New York, **2009**, 391–412



LIPINUTRAGEN S.r.l.

Laboratorio Lipidomica – Area di Ricerca CNR

Via P. Gobetti 101 – 40129 Bologna

E-mail: info@lipinutragen.it

Tel: +39 051 639 8298/8317 – Fax: +39 051 6398350

Web: www.lipinutragen.it

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta per qualsiasi motivo e in qualsiasi forma, elettronica o meccanica, comprese le fotocopie, senza il permesso di Lipinutragen Srl