

XIV° Convegno medico-scientifico di Nutrizione e metabolismo

“Lo stress ossidativo: cause, effetti, diagnosi e terapie”.

Nutraceutica e nutrigenomica; Inquinamento e danno da stress ossidativo, dalla sofferenza cellulare all'ipossia

Bologna, Sabato 12 settembre 2009 ore 9.00
SANA - 21° Salone Internazionale del Naturale
Palaffari, Sala Topazio

h11.20 Dott. Attilio SPECIANI MD
specialista in allergologia e immunologia clinica
componente CTS di Medicina Complementare Regione Lombardia
Milano, via Vegezio 12 – 20148 Milano
Tel 0248008454 Fax 0248195685 sma@eurossalus.com
www.eurossalus.com www.dietagift.it

Stress ossidativo: causa ed effetto di allergie ed infiammazioni. Integrazione e comportamenti alimentari per interrompere il circolo vizioso e guidare la guarigione.

LEGAMI SEMPRE PIU' STRETTI TRA BILANCIO OSSIDATIVO E INFIAMMAZIONE

Da qualche anno stanno diventando sempre più evidenti i legami di stretta reciprocità tra infiammazione a bassa intensità (low-grade inflammation), stress ossidativo, integrazione nutrizionale, citochine infiammatorie, produzione di adipochine, comportamenti alimentari, attività fisica, effetti ormonali e metabolici correlati ed immunoflogosi. Un'azione su ognuno di questi settori determina interazioni anche su tutti gli altri. Il vero problema è che fino a qualche anno fa non lo si andava a misurare mentre oggi la frequente inadeguatezza nell'affrontare patologie croniche da parte della medicina con target solo farmacologico, ha portato all'approfondimento di studi sempre più interessanti che colgono la stretta relazione tra i diversi elementi responsabili della omeostasi individuale.

Significa che integrando comportamenti alimentari ad effetto ormonale, stili di vita con riflessi sulla regolazione glucidica, integrazioni alimentari con effetto sul pattern ossidativo e uso ragionato di supplements per mantenere alcuni equilibri sistemici, si possono ottenere effetti sulla salute fino a poco tempo fa pensabili solo attraverso l'uso di farmaci.

ASMA E STRESS OSSIDATIVO

Un lavoro molto recente pubblicato da Fitzpatrick (1) su JACI nel 2009 ha messo ad esempio in evidenza nei bambini una stretta dipendenza delle condizioni asmatiche dallo stress ossidativo. Tutti sappiamo che una condizione di infiammazione immunologica favorisce uno stato di ossidazione, ma gli autori americani hanno documentato una alterazione della regolazione omeostatica del bilancio ossido-riduttivo come concausa importante della sollecitazione che facilita la reazione immunologica. La alterazione del pattern di ossidazione può cioè favorire ed indurre una reazione allergica, sovrapponendosi in un certo senso alla infiammazione a bassa intensità che mantiene una condizione di stimolo sulle cellule immunitarie attraverso l'azione di alcune citochine.

In particolare, nel lavoro citato sono stati valutati i subset enzimatici tra soggetti asmatici e controlli sani, trovandoli sovrapponibili, mentre i bambini con asma severo avevano un livello molto inferiore di glutazione ridotto e un livello molto più alto di glutazione ossidato.

Il fluido epiteliale di superficie era negli asmatici ricco di isoprostani e di altre sostanze ossidate (H₂O₂ ad esempio) con una ridotta potenzialità riducente del glutathione stesso. Siamo quindi di fronte ad una sorta di circolo vizioso (loop) eziopatogenetico. Un forte stress ossidativo è in grado di indurre un fenomeno allergico (asma ad esempio) e questa stessa condizione patologica determina ulteriore stress ossidativo nel sistema.

ASPETTI PRATICI DI TERAPIA

Dal punto di vista terapeutico si ha quindi una base razionale importante e diventa ipotizzabile trattare i bambini allergici, come probabilmente gli adulti, con una integrazione alimentare o con microelementi e vitamine idonei a controllare lo stato di ossidazione. Ridurre la presenza di metalli pesanti nell'organismo, controllare le allergie alimentari ritardate, controllare la produzione di adipochine, modulare la loro azione immunoflogistica, orientare la dieta attraverso diversi rapporti tra i nutrienti, utilizzare sostanze a documentata azione antiossidante, impostare una corretta attività fisica sono tra gli strumenti pratici a disposizione di tutti per equilibrare l'omeostasi ossidativa e aiutare il recupero della salute e dello stato di benessere..

Traduciamo in pratica queste informazioni: mangiare il più possibile naturale, controllare le intolleranze alimentari, usare antiossidanti naturali alimentari come frutta e verdura, integrare l'alimentazione con antiossidanti di riequilibrio (come Cellfood ad esempio ha documentato di essere), attivare il movimento fisico, sono tutte azioni che consentono di ridurre gli stimoli negativi immunologici e possono aiutare, sotto controllo medico ad arrivare alla cura non solo farmacologica di forme immunologiche ed allergologiche anche complesse.

ALTRE CONNESSIONI TRA INFIAMMAZIONE STRESS OSSIDATIVO E PATOLOGIE CRONICHE

Fin dal 2006 un interessantissimo lavoro di Bazar, pubblicato su Medical Hypotheses (2) ha messo in stretta connessione cinque forme patologiche croniche come depressione, cancro, cardiopatia, allergia, obesità e diabete, evidenziando una concausa comune dovuta ad infiammazione a bassa intensità e resistenza insulinica.

In questi ultimi anni i lavori scientifici che continuano a evidenziare questo tipo di realtà sono in vertiginosa crescita e non possono che orientare le scelte di prevenzione e di terapia delle patologie croniche verso una modalità che tenga conto anche dell'omeostasi ossidativa e infiammatoria di ogni organismo.

Pensiamo ad esempio a come l'infiammazione allergica possa essere concausa della angiogenesi tumorale; sono stati dimostrati da Pollard nel 2006 (3) su Cancer Research e da Lin (4) nel 2007 sulla stessa rivista, macrofagi attivati e cellule correlate, dipendenti quindi da fenomeni infiammatori cronici, indispensabili per l'induzione della angiogenesi e della metastatizzazione. E vale la pena ricordare che nel novembre del 2007, anche Medscape ha inviato come ECM per tutti i medici americani un lavoro di Lago pubblicato sul National Clinical Practice Rheumatology (5) che correla l'induzione di artrite reumatoide e il mantenimento della stessa alla produzione di adipochine correlate ai diversi equilibri alimentari, a come cioè una persona mangia. Significa cioè che la scelta di produrre con il diverso rapporto tra carboidrati e proteine presenti in un singolo pasto adipochine favorevoli (leptina, adiponectina) o sfavorevoli (resistina) può addirittura indurre la nascita di forme artritiche autoimmuni. La scelta terapeutica deve partire anche dal riequilibrio alimentare. E ancora come non parlare della fibromialgia e dei lavori che hanno documentato su Reumatismo (6) gli effetti positivi di un trattamento antiossidante gestito con Cellfood®. Il legame tra ossidazione, infiammazione e modulazione ormonale umana sembra stringersi sempre di più, fornendo delle soluzioni apparentemente più semplici di quanto si creda.

CAUSE DIVERSE DI INFIAMMAZIONE

Se quindi stress ossidativo e infiammazione a bassa intensità sono strettamente legati, è bene conoscere quali siano le cause più frequenti di stimolo immunologico a bassa intensità o di aumento dello stress ossidativo, su cui si può intervenire con modifiche dell'alimentazione, con apporto di integratori adatti, con cambi comportamentali. La conoscenza di questi elementi consente di affiancare i benefici della integrazione antiossidativa a quelli del cambio di comportamenti alimentari e di life style, per un benessere che non sia solo legato al farmaco e che abbia caratteristiche di solidità e continuità.

Allergie alimentari ritardate

È il nome delle intolleranze alimentari così come le ha ridefinite Sampson (7) fin dal 2003 a Vancouver, durante il congresso mondiale di Allergologia, e come oggi devono essere intese. Fenomeni immunologici ritardati che provocano un aumento della infiammazione e determinano reazioni sistemiche dell'organismo fino ad oggi parzialmente sconosciute. La ripetizione dietetica di alimenti verso cui si è creata una ipersensibilità ritardata porta all'aumento della infiammazione diffusa e dei fenomeni ad essa correlati. La terapia deve passare attraverso forme dietetiche di rieducazione alimentare che ricalchino lo svezzamento infantile e lo sviluppo di tolleranza immunologica, mediata dalla produzione di IL10.

Stress psicogeno

Come indicato dalla Montalcini, che ha ricevuto il Nobel per la Medicina nel 1986 per la scoperta dell'NGF (Nerve Growth Factor), la presenza di una forma di sofferenza emotiva particolare (cambi di priorità vitale) determina un aumento enorme di produzione di istamina ed alla immunoflogosi che contribuisce allo stress ossidativo complessivo.

Alimentazione e attivazione di adipochine

Come già segnalato dal lavoro di Lago (5), la possibilità di attivare la produzione di adipochine dipende strettamente dal tipo di alimentazione. Il bilanciamento tra proteine e carboidrati nel singolo pasto orienta la produzione di adipochine specifiche e l'insulino resistenza che deriva da un incremento di glicemia e dalla azione pro infiammatoria dell'insulina stessa è poi una delle cause delle alterazioni organiche che ne derivano.

Uso di diete ipocaloriche

Ogni impostazione ipocalorica determina una riduzione della produzione di leptina e tutti i fatti neuroormonali che ne derivano, con alterazione della regolazione ipotalamo ipofisaria (calo di TRH, calo di ACTH, calo di GH e di FSH/LH), come evidenziato negli ultimi anni in modo inequivocabile ad esempio da Chan (8), mentre Douyon (9) ha dimostrato fin dal 2002 che il trattamento del sovrappeso con diete ipocaloriche provoca un calo di FT3 e un incremento del rT3 (reverse T3), mentre il calo di GH determina perdita di massa muscolare. Pensando alla quantità di persone nel mondo che giornalmente iniziano diete ipocaloriche patendone gli effetti negativi, si comprende perché queste scelte alimentari vadano a livello sociale riequilibrate.

Attivazione di segnali di pericolo

La identificazione dei segnali di pericolo, chiariti da Attilio e Luca Speciani (10) nel loro ultimo libro "DietaGift dieta di segnale" ha spiegato perché l'epidemia di obesità a livello mondiale sia dovuta a inavvertiti ma continui segnali di pericolo che l'organismo percepisce e a cui reagisce con fenomeni di riduzione del metabolismo, induzione di insulinoresistenza e accumulo di grasso di scorta:

questo avviene per l'attivazione del riflesso primordiale rettiliano che ha guidato la nostra sopravvivenza evuzionistica nel corso dell'ultimo milione di anni, e che diventa però autolesionistico nelle condizioni sociali attuali.

Tra i vari segnali di pericolo ricordiamo le stesse intolleranze alimentari che determinano ingrassamento, come documentato da Zeyda (11) sul Journal of Obesity. L'immunoflogosi, anche quella determinata dalla ingestione di alimenti non tollerati, rappresenta un segnale di rischio, e attiva cellule macrofagiche del tessuto adiposo che inducono insulino resistenza. In quel caso la produzione di IL1 e IL6 è BMI correlata, a testimoniare la necessità per l'organismo in pericolo di accumulare grasso per difendersi da possibili situazioni di rischio. Questo lavoro del 2007 si affianca al lavoro del 2008 di Solt (12) che identifica come oggetto della immunoflogosi la attivazione di NF-kB da parte della IL1. Ecco quindi che si torna alla chiusura del circolo. Oggi sappiamo che NF-kB, (fattore nucleare leptino-insulino regolatore) è profondamente coinvolto nella attivazione della induzione tumorale. Si rilegge quindi ancora una volta il legame tra infiammazione, immunoflogosi, stress ossidativo, obesità, insulinoresistenza, malattia cardiovascolare e cancro. Anche altri comportamenti alimentari determinano comunque segnali di attivazione diretti su NF-kB. Ad esempio Zhang, della Università del Wisconsin (13) ha evidenziato nel 2008 su Cell, in accordo con la analisi evuzionistica dei fratelli Speciani, che l'eccesso di grasso alimentare (evento rintracciabile nel paleolitico solo alla fine di una caccia andata a buon fine) determina l'attivazione di NF-kB e lo stimolo alla ripetizione alimentare: fenomeno allora utile alla sopravvivenza mentre oggi porta all'obesità e alle patologie con questa correlate.

Una ulteriore evidenza della importanza dei segnali nell'organismo è stata confermata da De Castro (14) che ha documentato come la semplice scelta del fare una prima colazione abbondante provoca una riduzione dei fenomeni compulsivi alimentari durante il giorno, o all'opposto, non facendola, una loro accentuazione. Si può dire che quanto più è ricca la prima colazione tanto minore sarà la quantità calorica dell'intera giornata e viceversa. Moltissimi italiani, purtroppo, non fanno la prima colazione senza sapere che in questo modo non solo ingrasseranno, ma attiveranno segnali che faciliteranno le varie patologie correlate a stress ossidativo e degenerazione.

Assenza di attività fisica

Grazie all'amicizia con i professori Nicola Sponsiello (Università di Urbino) e Fabrizio Angelini (Università di Parma) componenti del direttivo della Sezione Nutrizione della Società Italiana di Alimentazione e Sport, posso oggi segnalare una serie di lavori scientifici che segnalano la attività antinfiammatoria dell'esercizio fisico. Contrariamente ad un tempo, in cui si obbligava la cessazione di qualsiasi attività fisica di fronte ad una patologia cronica, oggi anche in condizioni patologiche certe si può indurre con cautela la ripresa di attività fisica per valorizzarne lo scopo antinfiammatorio e antidegenerativo. È ovvio quindi che anche la presenza o l'assenza di attività fisica vadano ad inquadrarsi nei comportamenti che possono contribuire alla regolazione della low-grade inflammation e dello stress ossidativo.

La contrazione muscolare ad esempio determina una traslocazione del GLUT4 per un effetto che dura da 1,5 a 4 ore successive alla fine dell'esercizio, migliorando quindi i fenomeni di insulinoresistenza, come documentato da Wagenmakers (15) e Wright (16).

Il muscolo stesso, quando viene usato, produce delle miochine derivate dalla IL6 che hanno una importante azione antinfiammatoria, come confermato da Petersen (17).

Carlsohn (18) ha inoltre documentato che l'esercizio fisico regolare aumenta la capacità antiossidante in modo indipendente dalla nutrizione.

Presenza di metalli pesanti (mercurio, arsenico, piombo)

Nelle settimane appena passate (June 2009) Watanabe (19) ha documentato l'azione tossica del metilmercurio sulle cellule neuronali fetali, evidenziando comunque che una sostanza come la buthionine sulfoximine (BSO) che inibisce la sintesi del glutathione peggiora la tossicità del mercurio, mentre l'uso di alfa tocoferolo o di N-acetil cisteina incrementa la capacità di difesa delle cellule neuronali, anche se la somministrazione degli antiossidanti avviene 12 ore dopo la azione tossicologica del metilmercurio. Watanabe conclude dicendo che l'integrazione alimentare o la supplementazione di antiossidanti è in grado di ristabilire l'equilibrio ossidativo e di controllare l'azione tossica del mercurio. L'importanza dell'equilibrio omeostatico correlato allo stress ossidativo e alla produzione di glutathione era già stato comunque evidenziato fin dal 2005 da Shanker (20).

La pubblicazione solo pochi giorni fa di un importante lavoro sulla capacità di cibi e di integratori con funzione antiossidante nel controllare la mortalità da irradiazione richiama ancora una volta l'importante ruolo dello stress ossidativo nella salute umana. Lo studio di Wambi (21) del Dipartimento di Oncologia Radiologica di Philadelphia (University of Pennsylvania School of Medicine), pubblicato su Radiation Research, ha evidenziato che ove nei confronti di una dose letale di radiazioni poco c'è comunque da fare, nei confronti di una dose sub letale, l'assunzione di antiossidanti sia preliminare, sia continuativa post irradiazione determina un prolungamento significativo ed elevato della sopravvivenza con miglioramento evidente di molti parametri ematologici considerati. La miscela somministrata nel lavoro era composta da selenio, vitamina C, vitamina E, acido lipoico ed N-acetyl cisteina.

Ancora una volta quindi si evidenzia l'importanza del controllo dello stress ossidativo nella gestione della salute.

IMPORTANZA DELL'USO DI ANTIOSSIDANTI A BASSE DOSI

L'utilizzazione di bassi dosaggi di antiossidanti sembra avere una maggiore efficacia e sicurezza di quanto possano dare dosaggi elevati. Con questi ultimi infatti si rischia un effetto di reazione eccessiva che porta alla riproposizione del problema di partenza. Proprio nei confronti dei folati si è dimostrata questa azione rischiosa. L'utilizzo invece di basse dosi, come ho dimostrato con Accinni (22) attraverso un lavoro pubblicato su Artherosclerosis, può sicuramente essere più vantaggioso. Nel lavoro in questione, si è somministrato ferro a basso dosaggio (4,2 mg/die) ottenendo comunque il superamento dello stato anemico in soggetti malati. È stato evidenziato che il legame al vettore è fondamentale (i migliori essendo legami a piccoli aminoacidi o a di-tripeptidi e quello di soluzioni colloidali organiche), e che l'interazione con manganese, cobalto e zinco per l'assorbimento del ferro è indispensabile.

Già McKay (23) aveva documentato questo aspetto nei confronti dei livelli di omocisteina. In soggetti con valori elevati, una dieta a buon contenuto di folati aveva determinato un calo dei livelli di omocisteina, ma l'autore documentò un ulteriore calo di valori con integrazione minerale e vitaminica. Possiamo quindi caratterizzare l'importanza della azione multifattoriale per dosaggi minimi, che nel lavoro citato hanno evidenziato una alta significatività di differenza tra placebo e preparazione multiminerale ($p < 0,001$).

È per questo motivo che la scelta di soluzioni colloidali e a basso dosaggio per gli antiossidanti garantisce la possibilità di assorbire i microelementi per uno sviluppo certo di una azione di riequilibrio sulla omeostasi ossidativa e per il controllo dello stress ossidativo in modo efficace e sicuro.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Fitzpatrick AM et al, J Allergy Clin Immunol 2009;123:146-52
- 2) Bazar KA, Med Hypotes 2006;66(2):263-9
- 3) Pollard JW, Cancer Res. 2006 Dec 1;66(23):11238-46. Epub 2006 Nov 17
- 4) Lin EY, Cancer Res. 2007 Jun 1;67(11):5064-6.
- 5) Lago F et al, Nat Clin Pract Rheumatol. 2007; 3(12):716-724
- 6) Menza L, Marcolongo R et al, Reumatismo, Settembre 2007 Vol. 59 n. 3
- 7) Sampson H. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:805-19
- 8) Chan JL et al. – J. of Clin. Invest. 111; 2003 (The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short term starvation in healthy man)
- 9) Douyon L et al. – Endocr Metab Clin North Am 31; 2002 (Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion)
- 10) Speciani A e Speciani L. “Dieta GIFT dieta di segnale” Rizzoli ed. Milano 2009
- 11) Zeyda M et al, Int J Obes (Lond) 2007 Jun 26; [Epub ahead of print]
- 12) Solt LA et al, J Biol Chem. 2007 Mar 23;282(12):8724-33. Epub 2007 Jan 23. .
- 13) Zhang X et al, Cell. 2008 Oct 3;135(1):61-73
- 14) De Castro JM – Journal of Nutrition 2004; 134(1):104-11
- 15) Wagenmakers A. The biochemical basis of the health effects of exercise. Ed. Portland press – 2006
- 16) Wright D.C. 2007 Mechanisms of calcium-induced mitochondrial biogenesis and GLUT4 synthesis. Appl Physiol Nutr Metab. Oct;32(5):840-5. Review.
- 17) Petersen AL et al, Brain Behav Immun 2005; 19: 371-376
- 18) Carlsohn A et al, Ann Nutr Metab 2008; 53(2): 96-103
- 19) Watanabe J et al, J Toxicol Sci. 2009 Jun;34(3):315-25
- 20) Shanker G et al, Brain Res Mol Brain Res. 2005 Jun 13;137(1-2):11-22.
- 21) Wambi CO et al, Radiat Res. 2009 Aug;172(2):175-86
- 22) Accinni R et al, Artherosclerosis June 2007; 8(1): 67
- 23) McKay DL et al, J Nutr 2000 Dec; 130(12):3090-3096