

U. CORNELLI¹, B. BERRA²,
N.G. FREGA³

I modulatori fisiologici

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 12, N. 2, 99-105, 2010

TITLE
Physiological modulators

KEY WORDS
Physiological modulators, essential
nutrients

PAROLE CHIAVE
Modulatori fisiologici, nutrimenti
essenziali

Lettura a ricordo del caro amico e stimato scienziato Prof. Bruno Berra, con il quale avevamo iniziato a cercare di delineare e costruire il concetto di modulatori fisiologici... con molta fatica e scetticismo, ma anche con entusiasmo e dedizione, come era del resto naturale per Bruno.

Summary

Physiological modulators are natural products belonging to a variety of chemical entities with the characteristics to modulate biological process. The concept was conceived by JA Olson in 1996 and reported in the Congress of the US National Society of Nutrition entitled "The pro-oxidant activity of antioxidants". Antioxidants can be considered as a prototype of physiological modulators because the excessive intake (as in the common believe that "what is good and natural cannot hurt") at the opposite generates severe diseases or precipitated can worsen chronic diseases ending up with death or cancer. Different types of natural product of common use, such as fish oil or phytosterols need to be taken in appropriate amount that have to be determined through clinical trials aimed to the proof of concept in specific diseases. Consequently, the paradigm of physiological modulators can be defined as "the right products, for the right disease, at the right moment in the right amount."

Riassunto

I modulatori fisiologici sono sostanze naturali appartenenti a varie entità chimiche ed hanno la caratteristica di modulare i processi biologici. Il concetto è stato concepito da JA Olson nel 1996 e riportato nel Congresso della Società di Nutrizione USA dal titolo "L'azione pro-ossidante degli antiossidanti". Gli antiossidanti infatti possono essere considerati i prototipi dei modulatori fisiologici, in quanto una loro eccessiva assunzione, come spesso avviene nel credo che "quello che è buono e naturale non può far male", può generare all'opposto disturbi gravi, o far precipitare malattie croniche sino al decesso o allo sviluppo di tumori. Diversi tipi di prodotti naturali di uso comune, come oli di pesce o fitosteroli devono essere assunti in quantità appropriate che devono essere determinate in seguito ad esperienze cliniche che abbiano lo scopo di dimostrare la relazione tra concetto e validità clinica in specifiche malattie. Come conseguenza, il paradigma dei modulatori fisiologici può essere definito come "il prodotto giusto, per la malattia giusta, al momento giusto e nella dose giusta"

¹Loyola University School of
Medicine

²Università di Milano, Facoltà di
Farmacia

³Università Politecnica delle Marche,
Facoltà di Agraria

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Umberto Cornelli
E-mail: umbertocornelli@cornelliconsulting.it

Introduzione

Un modulatore fisiologico (MF) è un composto che ha azione “regolatoria” (ovvero modulante) di una o più funzioni importanti per l’organismo umano ed è di origine “naturale” (ovvero fisiologico).

Il primo a coniare il termine di modulatore fisiologico è stato nel 1996 JA Olson (uno dei ricercatori più prestigiosi su Vitamina A e beta-carotene) (1), il quale ha riqualificato il ruolo di molte altre sostanze ad azione vitaminica e non vitaminica partendo dagli antiossidanti.

Per chiarire tale concetto, si riporta di seguito la tabella esemplificativa di Olson, tratta direttamente dal suo articolo (Tab. 1) (1).

Come si può osservare, gli esempi di MF sono diversi e facenti parte di una variegata serie di composti, ai quali di volta in volta se ne aggiungono altri in funzione delle ricerche svolte; mi riferisco ad esempio agli oli di pesce, ai chitosani, ai policosanoli, ecc.

Il concetto di MF è emerso come fondamentale in particolare nella relazione con lo stress ossidativo (SO) ma, in realtà, la genesi di tale concetto si deve far risalire agli “alimenti/elementi” essenziali.

Quando si parla di elementi essenziali della nutrizione ci si riferisce a quelle sostanze, di qualsiasi natura esse siano (amminoacidi, vitamine, lipidi, metalli e metalli

Tabella 1 - Alcuni modulatori fisiologici esogeni

Fibre	Steroli	Boro	Carotenoidi
Nitrati	Flavonoidi	Fluoro	Vitamina A
Alcaloidi	Acidi fenolici	Ferro	Tocoferoli
Micotossine	Fitati	Rame	Tocotrienoli
Glicosidi cianogenici	Cumarine	Selenio	Vitamina C

di traccia, ecc) che l’organismo umano riesce ad ottenere attraverso l’alimentazione. In modo più organico un elemento per essere definito essenziale deve soddisfare 5 requisiti (2):

- 1) sostanza richiesta per crescita, salute, sopravvivenza;
- 2) la sua assenza o l’apporto inadeguato causano i segni caratteristici di carenza (SCC) sino al decesso;
- 3) gli SCC sono prevenuti dalla sostanza essenziale o da un suo specifico precursore e non da altre sostanze;
- 4) al di sotto di un livello critico la crescita dell’organismo e la gravità degli SCC sono proporzionali alle quantità assunte;
- 5) la sostanza non è sintetizzata dall’organismo ed è necessaria per alcune funzioni vitali.

Classicamente, ottemperano a queste caratteristiche un numero limitato di sostanze, una parte delle quali è riportata nella tabella 2. Tuttavia esistono condizioni per le quali altri elementi/alimenti diventano essenziali, come a esem-

pio l’acido glutammico nelle fasi di convalescenza, la cisteina nei fumatori, la cisteina e la tirosina nei prematuri, la colina nella nutrizione parenterale (2).

In modo ancor più esteso, qualsiasi elemento/alimento per un certo ambito di dose assume i criteri dell’essenzialità. Infatti, anche se si considerano alimenti complessi come le proteine, oppure i lipidi o i carboidrati, è palese che al di sotto di una certa quantità giornaliera non è possibile un equilibrio fisiologico corretto e la loro privazione, per periodi prolungati di tempo, causa malattia e morte.

È noto il paradigma nutrizionale (Figura 1) secondo il quale assunzioni limitate di un determinato alimento/elemento, qualsiasi sia la sua natura, sono causa di danno; allo stesso modo, quantitativi eccessivi dello stesso alimento/elemento, se prolungati nel tempo sono causa di danno.

È diventata conoscenza comune che i sovradosaggi di Vitamina E (3, 4) o di beta-carotene (5, 6) sono dannosi. Questo emerge in genera-

Tabella 2 - Alcuni elementi essenziali

Categoria	Sostanze
Acqua	
Aminoacidi*	fenilalanina, istidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina, triptofano, valina
Vitamine	acido ascorbico, Vitamine A, D, E, K, tiamina (B ₁), riboflavina (B ₂), niacina (B ₃), acido pantotenico (B ₅), piridossina (B ₆), acido folico (B ₉), cobalamina (B ₁₂), biotina (B ₇)
Lipidi	acido linoleico, acido α linolenico
Minerali	calcio, cromo, fosforo, ferro, iodio, magnesio, manganese, molibdeno, rame, selenio, zinco
Elettroliti	cloro, potassio, sodio
Sorgenti energetiche	carboidrati, lipidi, proteine

* si identificano facilmente ricordando la frase: LE TRE LIME FELICI VANNO TRISTI alle ISole (leucina, treonina, lisina, metionina, fenilalanina, valina, triptofano, istidina, isoleucina)

le da una vasta serie di studi epidemiologici (7) nei quali si dimostra che gli stessi alimenti/elementi, per i quali sono definite delle RDA, devono essere assunti in dosi adeguate e non devono essere somministrati in megadosi.

Se a volte l'uso di megadosi ha dimostrato effetti positivi, questo non può essere attribuito all'azione vitaminica o antiossidante, ma a ritmi farmacologici differenti, per lo più ignoti.

Questo rapporto tra la dose e il beneficio/danno continua ad affi-

narsi in seguito alle più recenti ricerche sperimentali/epidemiologiche e si sta delineando in modo evidente anche il concetto più raffinato di modulazione fisiologica, che è definibile come: *presenza nell'organismo di quantità di alimenti/elementi che sono ottimali per un determinato soggetto in una determinata condizione clinica.*

Visto nell'ottica degli antiossidanti, si può dire che poiché buona parte degli antiossidanti si assume con l'alimentazione, non sorprende che in un certo contesto geo-

grafico/culturale si possano osservare effetti che in altri contesti non si osservano. Pertanto, i risultati della supplementazione in USA non possono essere paragonati a quelli del Giappone o dell'Italia. Se la tendenza generale è quella di usare dosi elevate di una determinata vitamina ad azione antiossidante, in un contesto dove già l'assunzione di base è elevata, si può facilmente sfociare nell'effetto opposto.

Pertanto, diventa importante poter misurare lo SO, oppure, in assenza di tale misura, si devono limitare i dosaggi e rivolgersi al contesto più ampio possibile di correzione della rete antiossidante (RAO).

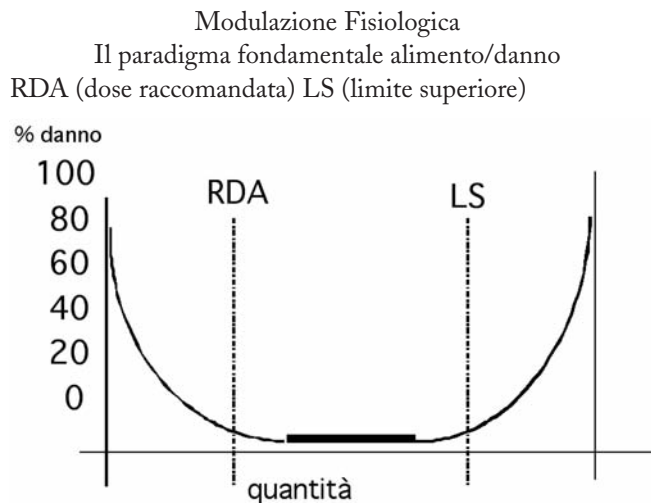
Il concetto di modulazione fisiologica ha preso consistenza in particolare con la valutazione dello SO e si è ben delineato con l'impiego di antiossidanti di varia natura.

Se lo SO è una condizione predisponente una certa malattia (in realtà a più di una) e diventa possibile determinarlo e controllarlo, significa che è possibile operare una modulazione fisiologica.

I più noti MF sono, oltre alle comuni vitamine, tutti i prodotti che compongono la RAO; questi devono essere però impiegati in associazioni adeguate al contesto clinico da affrontare.

Se, in condizioni di SO, il soggetto è sottoposto ad un abbattimento dello stesso con l'impiego di un antiossidante indiretto come il

Figura 1 - Il paradigma alimentare



Questo è lo schema generale che si impiega nel definire le cosiddette RDA (dosi giornaliere raccomandate) che corrispondono a quantità ben definite. Meno noto è il versante della sovra-dose (LS o limite superiore), ovvero dei quantitativi che possono essere tossici.

cortisone (in assoluto il più potente degli antiossidanti indiretti), non si risolverà il problema con l'equilibrio della RAO, ma con l'ottundimento della reattività. A volte potrà anche essere necessario operare in questi termini, ma non si tratta certamente di modulazione fisiologica.

Pertanto, la modulazione fisiologica nel contesto dello SO, *consiste in un riequilibrio della rete antiossidante, per mezzo di sostanze che comunemente si possono assumere con l'alimentazione, ma che devono essere associate con opportune modalità.*

È noto che la Vitamina E se non è rigenerata, diventa pro-ossidante. Per questo si ritiene che associando la Vitamina E e la Vitamina C, quest'ultima possa rigenerare la Vitamina E e quindi ne eviti la pro-ossidazione. Tuttavia, non è molto noto che la Vitamina C ossidata, dopo aver ceduto il suo idrogeno (elettrone) alla Vitamina E, diventa anch'essa pro-ossidante e, se presente in quantità elevata, può tranquillamente ossidare una proteina con il processo noto con il nome di carbonilazione.

Allo stesso modo, gli omega 3 e omega 6 sono rappresentati come

antiossidanti, in realtà essendo degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) essi sono molto facilmente ossidabili. Infatti, la somministrazione di PUFA genera SO (8, 10). Se i soggetti trattati con oli di pesce non hanno la RAO ben funzionante, essi entrano in SO e possono perdere il vantaggio derivante dagli effetti positivi di questi ultimi. In particolare, nella nutrizione parenterale, questi polinsaturi sono inseriti per rendere ottimale il bilancio nutrizionale, ma molto spesso si ossidano ancor prima di essere impiegati. Pertanto, sembrerebbe più conveniente somministrare questi lipidi con un corredo di antiossidanti (9).

Questo porta a programmare delle associazioni di sostanze, evitando assolutamente dosaggi elevati di qualsiasi componente, per escludere l'evento della svolta pro-ossidante.

Per i minerali di traccia, i dosaggi devono essere mantenuti nell'intorno della RDA; per quelli che non dispongono di RDA i dosaggi devono consentire di raggiungere i livelli fisiologici (modulazione fisiologica), che solitamente sono sufficientemente definiti, oppure devono essere somministrati nell'intorno delle quantità assunte/eliminate giornalmente.

Nel caso non esistano dei riferimenti alimentari per un determinato prodotto, come avviene per gli xenobiotici tipo Ginkgo biloba,

devono comunque essere impiegati dei dosaggi limitati, per evitare possibili effetti indesiderati o un “sopruso di attività” che nulla avrebbe a che vedere con la modulazione fisiologica.

Non ha senso assumere una certa tipologia di antiossidante con estratti che contengono “la quantità di 20 tazze di tè” o di “2 litri di vino rosso”, perché si andrà a sovraccaricare in modo sbilanciato la RAO... meglio a questo punto usare del cortisone.

La modulazione fisiologica è l'opposto di questo modo di procedere.

Tutte le esperienze epidemiologiche attuate con potenziali MF, siano essi di derivazione alimentare o supplementare, hanno dimostrato che il loro dosaggio deve essere limitato (7). Inoltre, anche quando tali esperienze si focalizzano su un particolare modulatore (es Vitamina E, beta-carotene, Vitamina C, polifenoli,) in realtà i risultati, nonostante le correzioni biometriche, contengono sempre una sommaria di effetti; siano essi positivi o negativi.

Tutto questo rende ragione del concetto di modulazione fisiologica.

Un ulteriore concetto importante legato alla modulazione fisiologica è la compartizione.

L'organismo si “ammala” secondo compartimenti, ovvero il cuore, il tratto gastrointestinale, il rene, il

cervello ecc. Pur fatto salvo il principio di una ripercussione dell'organo o apparato danneggiato sul resto dell'organismo, in linea di massima è quell'organo/apparato l'indirizzo principale della malattia.

Questo contesto apre il concetto di compartizione dello SO, per il quale lo sbilanciamento della RAO può essere locale. In altri termini, uno SO cerebrale è diverso da quello della cute o dei muscoli e quindi ha necessità di una modulazione fisiologica indirizzata a quell'organo/apparato.

Un esempio potrà chiarire meglio il tema.

L'antiossidante più fisiologico e completo della cute è lo squalene (che rappresenta il 15% della secrezione delle ghiandole sebacee), mentre l'antiossidante certamente più concentrato nel cervello è la carnosina (un diaminioacido concentrato sino a 20 mM nel tessuto cerebrale). Entrambi i prodotti quindi hanno le caratteristiche di MF.

Tuttavia, per operare una necessaria modulazione fisiologica, non è pensabile affrontare lo SO cerebrale senza l'ausilio della carnosina, mentre serve a ben poco somministrare in questi casi lo squalene; all'opposto se si deve trattare l'invecchiamento cutaneo sarà più utile fornire localmente alla cute lo squalene che non la carnosina.

Si è molto spesso sentito parlare

della papaia fermentata da usare nelle malattie degenerative cerebrali, in ragione delle sue qualità antiossidanti specifiche. Fatto salvo il principio che il melone e la cioccolata contengono esattamente le stesse potenzialità antiossidanti della papaia, dovute alla presenza di polifenoli e sostanze correlate, è vero che tutti questi MF contenuti nella papaia, nel melone e nella cioccolata fondente hanno una selettività per i vasi/tessuti cerebrali, allo stesso modo dei flavonoidi e terpeni del Ginkgo biloba.

La differenza sostanziale sta nel fatto che questi ultimi hanno dimostrazioni cliniche molto più consistenti (11-13) del melone, della papaia fermentata e della cioccolata fondente.

Per inciso, la cosiddetta fermentazione altro non fa che conglobare dei polifenoli senza modificarne il potere antiossidante, ma rende maggiore l'ingombro delle molecole che più difficilmente passeranno la BBB nel caso si debba affrontare uno SO cerebrale.

Questo indica che i MF devono essere dotati di evidenze cliniche e sperimentali.

Proprio nel tentativo di far emergere l'azione clinica degli antiossidanti nel contesto di varie patologie è diventato evidente che esistono antiossidanti indiretti, ovvero che riducono lo stress ossidativo senza esercitare attività di tipo diretta (scavenger ecc.) e questi

possono essere sia di natura sintetica (steroidi, ACE inibitori, statine) oppure fisiologica (es poliglucosamine o altre fibre) le quali tutte hanno in comune la caratteristica di far risparmiare GSH (glutazione ridotto) sia *in vitro* che *in vivo*.

Il GSH è un elemento importante nel contesto della modulazione fisiologica in quanto la sua riserva cellulare è importante, perché significa potenzialità riducente.

Criterio di fondo per la modulazione fisiologica è quello di mantenere elevati o ripristinare i livelli di GSH dove necessario.

Il GSH è il terminale antiossidante di molti enzimi, ma può anche esistere in quantità consistenti in forma libera, partecipando ai processi di detossificazione per coniugazione (14, 15). La sua caratteristica peculiare è che, una volta ceduto l'H, esso si unisce ad un altro GSH che ha ceduto il suo H a formare il GSSG (glutazione ossidato). Il rapporto GSH/GSSG intracellulare deve essere mantenuto entro limiti stabiliti dalla fisiologia cellulare, tanto che un eccessivo contenuto di GSSG induce un blocco del consumo di ATP con conseguenze deleterie per la cellula. Il GSSG deve essere rigenerato dal NAD(P)H, oppure deve essere attivamente esportato fuori dalla cellula (per mantenere l'equilibrio tra forma ossidata e ridotta). Tuttavia, in entrambi i ca-

si, il riequilibrio GSH/GSSG consuma ATP e può portare ad esaurimento o depauperamento della riserva energetica cellulare. Pertanto, diventa importante poter disporre di equivalenti riducenti che non consumino energia, oltre che non necessitino di energia per essere esportati; compito svolto, a esempio, da alcuni polifenoli che fanno parte della RAO.

Nel contesto della farmacologia clinica e della clinica, l'equilibrio della RAO si valuta agevolmente con l'analisi dello SO (valutazione degli isoprostani, delle proteine ossidate, del DNA ossidato, degli idroperossidi, dei tocoferoli ossidati), della capacità antiossidante dell'organismo potenziale antiossidante biologico [TAC o total antioxidant capacity; BAP o biological antioxidant potency, SAT o soluble antioxidant test] oppure, cosa molto più complicata e imprecisa, valutando le singole componenti antiossidanti (vitamine, polifenoli, carotenoidi).

In sintesi, il concetto di modulazione fisiologica si declina anche come armonizzazione della rete antiossidante, nel contesto dove si svolge lo SO, con l'impiego di dosaggi fisiologici di MF. Se tutto questo è ottenibile con degli integratori, ebbene... ben vengano.

Considerando l'integrazione, quando necessaria ed obiettivamente, non si possono dimenticare i tanti detrattori. Si tratta di coloro

i quali asseriscono che "una mela al giorno toglie il medico di turno". A costoro si ricorda che l'uomo e la donna sono già stati buggerati da una mela (Genesi 3, 7). Per una più attuale informazione dovrebbero analizzare la letteratura, dove è ben indicato che il contenuto di certi antiossidanti in frutta e vegetali può variare anche di 300 volte. Pertanto se insistono sul concetto sarebbe necessario che indicassero dove si deve comperare la mela.

Tornando infine alla terminologia, non tutto ciò che è naturale (fisiologico) fa bene per definizione. E' necessaria una valenza scientifica e critica, da parte del medico anche all'uso di ciò che è naturale. Nell'Apocalisse 22, 2 è riportato che "le foglie dell'albero servono a guarire le nazioni"; come noto, i Colombiani hanno interpretato male tale suggerimento biblico e senza la dovuta critica medica si sono messi ben al di fuori della modulazione fisiologica.

Bibliografia

1. Olson JA. Benefits and liabilities of Vitamin A and carotenoids. J Nutr 1996; 126: 1208S-1212S.
2. Carpentier K, Harper A. Evolution of the knowledge of essential nutrients. Modern Nutrition in Health and disease. X edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
3. Tafazoli, et al. Proxidant and antioxidant activity of Vitamin E analogues

- and troglitazone. *Chem Res Toxicol* 2005; 18: 1567-74.
4. Miller ER, et al. Meta-analysis: high dosage of Vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Inter Med* 2005; 142.
 5. Törnwall ME, Vitamo J, Korkkonen PA, et al. Effect of α -tocopherol and β -carotene supplementation on coronary heart disease during 6-years post-trial follow up in the ABTC study. *Europ Heart J* 2004; 25: 1171-8.
 6. Onmen GS, Goodman Ge, Thornquist MK, et al. Effect of combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *NEJM* 1996; 334: 1150-5.
 7. Cornelli U, Iorio E. *Antiossidanti Aspetti terapeutici e diagnostici*. Ed Guna Milano, 2007.
 8. Puiggros C, Chacon P, Armandas LI, et al. Effects of oleic-rich and omega-3-rich diet on serum lipid pattern and lipidic oxidation in mildly hypercholesterolemic patients. *Clin Nutr* 2002; 21: 79-87.
 9. Accinni R, Rosina M, Bamonti F, et al. Effects of combined dietary supplementation on oxidative and inflammatory status in dyslipemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 121-7.
 10. Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, et al. Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solution. *Nutrition* 2003; 19: 784-8.
 11. Chabrier PE, Roubert P. Effect of Ginkgo biloba extract on the hematoencephalic barrier. *Presse Med* 1986; 15: 1498-501.
 12. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278: 1327-32.
 13. Santos RF, Galduròz JC, Barbieri, et al. Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36:127-33.
 14. Alhamdani MSS. Impairment of glutathione biosynthetic pathway in uremia and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 124-8.
 15. Reid M, Badaloo A, Forrester T, Jahoor F. In vivo rates of erythrocytes glutathione synthesis in adults with sickle cell disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E73-E79.