

Bologna 12 Giugno 2009



Istituto di Medicina Naturale
Orizzonti



**Stress ossidativo nei disturbi dell'umore
e nella depressione**

Prof. Franco Canestrari



Università degli Studi
di Urbino "Carlo Bo"

“ Ho sempre ritenuto che l'unico problema della medicina scientifica sia proprio la sua insufficiente scientificità. La medicina diventerà scientifica solo quando medici e pazienti avranno imparato a mettere a frutto le forze dell'organismo e della mente che agiscono grazie al potere di guarigione della natura”

RENE' DUBOS, scopritore nel 1939
del primo antibiotico messo in
commercio



Breve storia della depressione



All'epoca di Ippocrate la bile, sia gialla che nera, era ritenuta strettamente collegata alle anomalie del comportamento



Discepolo di Platone (427-347 a.C.), che aveva considerato alcuni tipi di follia come un dono degli dei, Aristotele (384-322 a.C.) associò la melanconia alla genialità



Lucio Anneo Seneca, filosofo vissuto tra il I secolo a.C. ed il I secolo d.C., diede un'accurata descrizione della melanconia



Claudio Galeno (130-200 d.C.), tenace assertore della dottrina umoralista, attribuì la malinconia all'eccesso di bile nera, distinguendone tre differenti tipi



I medici arabi, all'epoca del massimo splendore di tale civiltà (primi secoli del II millennio d.C.), si occuparono della depressione, influenzati in genere dalle dottrine ippocratico-galeniche

Breve storia della depressione



Costantino l'Africano, vissuto nell'XI secolo tra il nord-Africa e l'Italia, fu autore del trattato De melanconia, uno dei primi testi medici interamente dedicati alla depressione



Tra il XVII e il XVIII comparvero alcune interpretazioni della sintomatologia depressiva che si discostavano dalla tradizionale attribuzione di responsabilità alla bile nera



Gli alienisti dei primi decenni del secolo XIX, influenzati dalla "psichiatria romantica" che imputava ad uno squilibrio dell'anima tutte le malattie mentali, fecero ricorso anche nella cura della depressione al cosiddetto "trattamento morale"

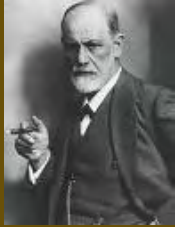


Verso la metà del secolo XIX, si cominciò a interpretare la malattia depressiva come un disturbo organico del cervello



Emil Kraepelin (1856-1926) nella sua classificazione delle malattie mentali associò mania e depressione nella "psicosi maniaco-depressiva"

Breve storia della depressione



Sigmund Freud (1856-1939) elaborò un'interpretazione psicodinamica della depressione; in Lutto e Melanconia (1917)



La psicoterapia si propose nella prima metà del Novecento come un trattamento innovativo nella cura della depressione



Attorno alla metà del secolo XX cominciarono ad essere usati due trattamenti che si rilevarono particolarmente efficaci nei confronti della depressione: la terapia elettroconvulsivante e gli psicofarmaci



Negli ultimi decenni del Novecento si svilupparono varie teorie biochimiche sulla genesi della depressione che evidenziavano il ruolo determinante dei neurotrasmettitori

La melanconia è passata così, nel giro di qualche migliaio d'anni, dall'influenza della nefasta bile nera, a quella del sinistro pianeta Saturno a quella infine delle, tuttora in parte oscure, leggi della neuroscienza.

L'origine della storia



**Insorgenza di
patologie**



Il seguito della storia



Evidenze

Sia nel CNS che nei linfociti, macrofagi ed anche nelle piastrine sono presenti recettori per: neurotrasmettitori – neuropeptidi- neurormoni- ormoni surrenalici

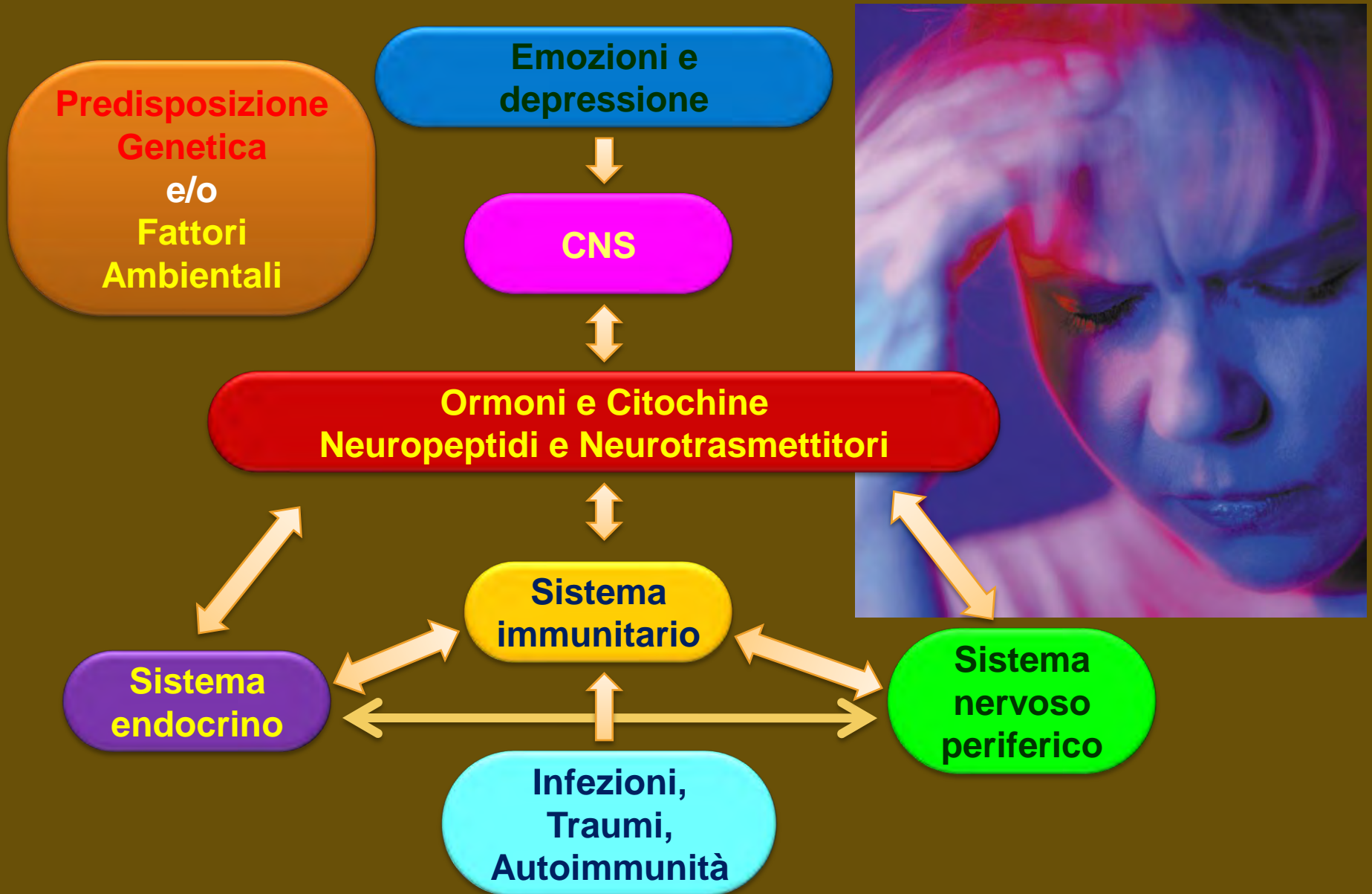
Conseguenze

Il sistema neuroendocrino e quello immunitario condividono mediatori e recettori

Ipotesi suggestive

Il cervello ha un ruolo immunoregolatore ed il sistema immunitario è il mezzo di rilevazione (sensore)

Lo schema del Network



Criteri per la Depressione Maggiore

- Turbe dell'umore
- Irritabilità
- Bassa stima di sé
- Sensi di colpa, disperazione, indegnità
- Difficoltà di concentrazione
- Diminuzione o incremento dell'appetito
- Perdita o aumento di peso
- Insonnia o sonnolenza
- Facile esauribilità energetica, fatica, agitazione
- Diminuito interesse agli stimoli
- Ricorrenti pensieri di morte e suicidio



Alcuni esempi di sottotipi depressivi

Depressione Melanconica

(endogena)

- Sintomi severi
- Preminenti anomalie neurodegenerative

Depressione reattiva

(esogena)

- Sintomi moderati
- Apparentemente in risposta a fattori esterni

Depressione psicotica

- Sintomi severi
- Spesso associati a psicosi

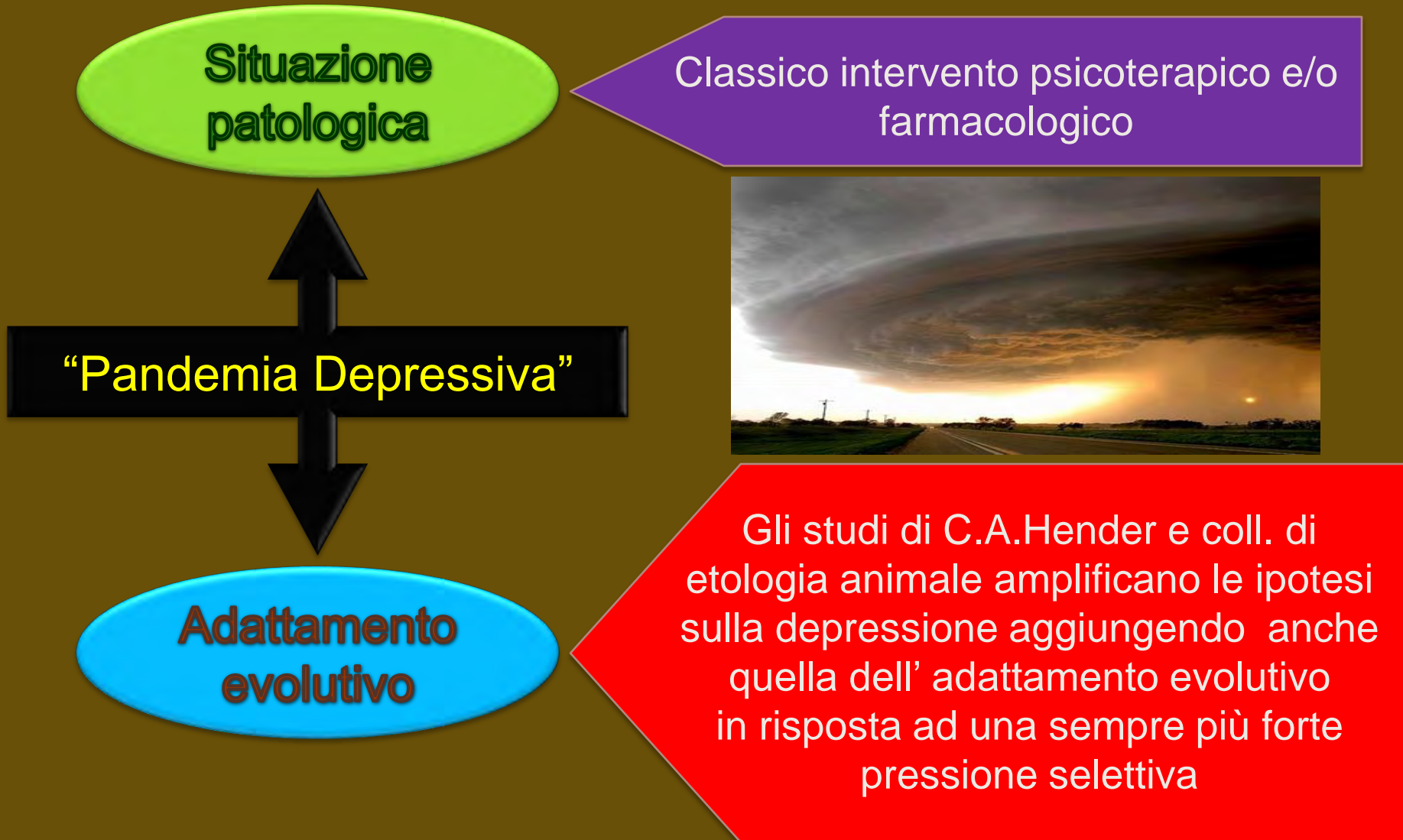
Depressione atipica

- associata con labilità dell'umore
- sonnolenza, aumento dell'appetito e aumento del peso

Distimia

- Sintomi lievi spesso frequenti

Adattamento evolutivo o situazione patologica?

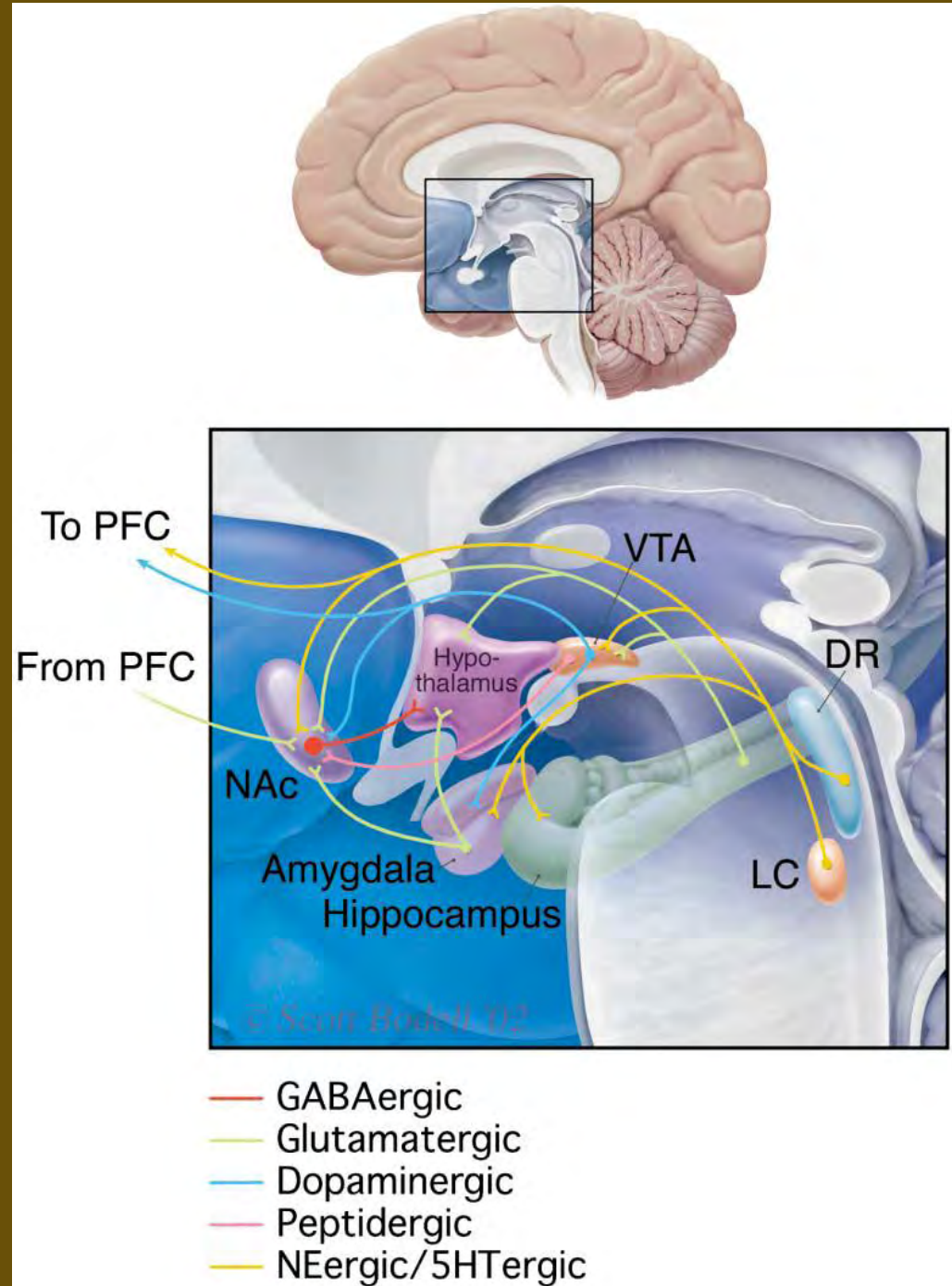
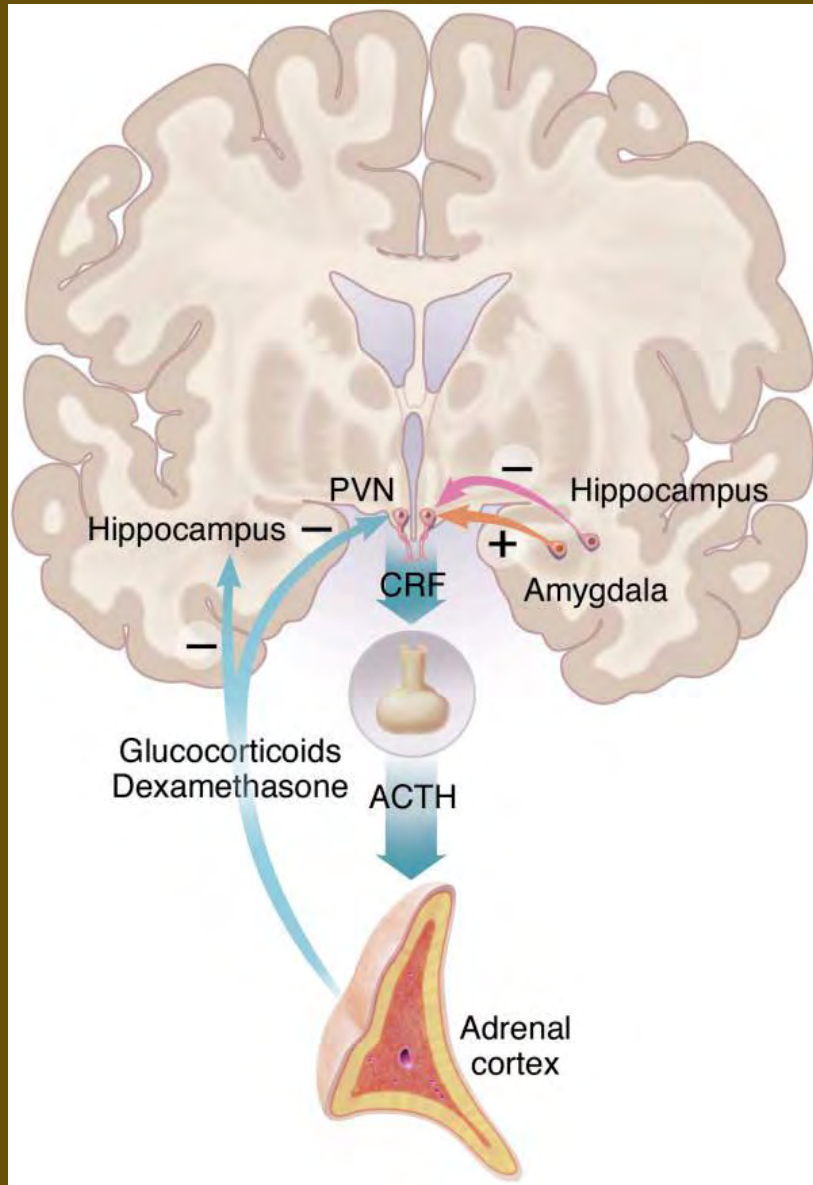


Il riscontro lesionale nella depressione rispetto alle malattie neurodegenerative

Le malattie neurodegenerative hanno un riscontro lesionale in specifiche regioni del sistema nervoso centrale.

Nel caso della depressione è interessato un circuito neurale molto ampio e molti sono i distretti coinvolti:



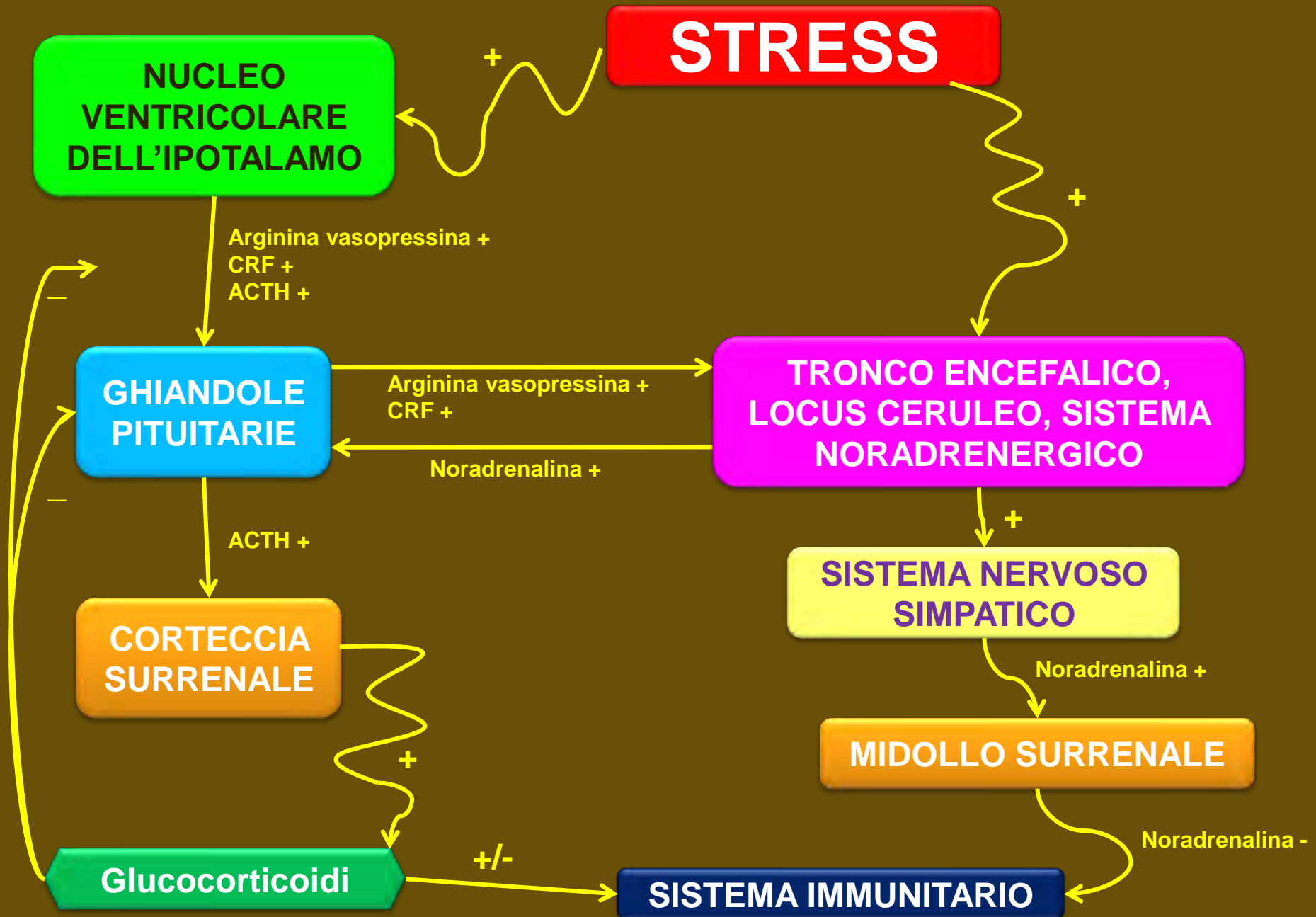


La medicina psicosomatica



Le evidenze e le conseguenze dell'attivazione dell'asse
ipotalamo - ipofisi - surrene

Interazioni fra sistema nervoso, endocrino e immune



Gli Ormoni nei disturbi dell'umore e nella depressione

Anche se il sistema endocrino può essere chiamato in causa nella sua globalità - alcune evidenze scientifiche:

Il cortisolo – elevati livelli sono stati riscontrati nella depressione

Il DHEA (deidroepiandrosterone) ha un ruolo nella patogenesi della depressione

Cortisolo/DHEA – una alterazione del rapporto come ipotesi della resistenza ai trattamenti antidepressivi

Gli estrogeni – una ridotto livello correla con i disturbi dell'umore in menopausa ed in altri momenti della vita della donna

Depressione e trasmissione serotonergica

Nei soggetti depressi è presente un'alterazione a livello sinaptico che coinvolge sinergicamente i neurotrasmettitori:

dopamina – noradrenalina – serotonina

Disponibilità di triptofano dalla dieta

Efficienza dei sistemi di trasporto

Biosintesi della Serotonina ad opera della L-triptofano 5-idrossilasi

Azione sui Recettori

Rimozione dallo spazio sinaptico mediante:

Ricaptazione (reuptake)

Degradazione metabolica (ossidazione) (MAO-A)

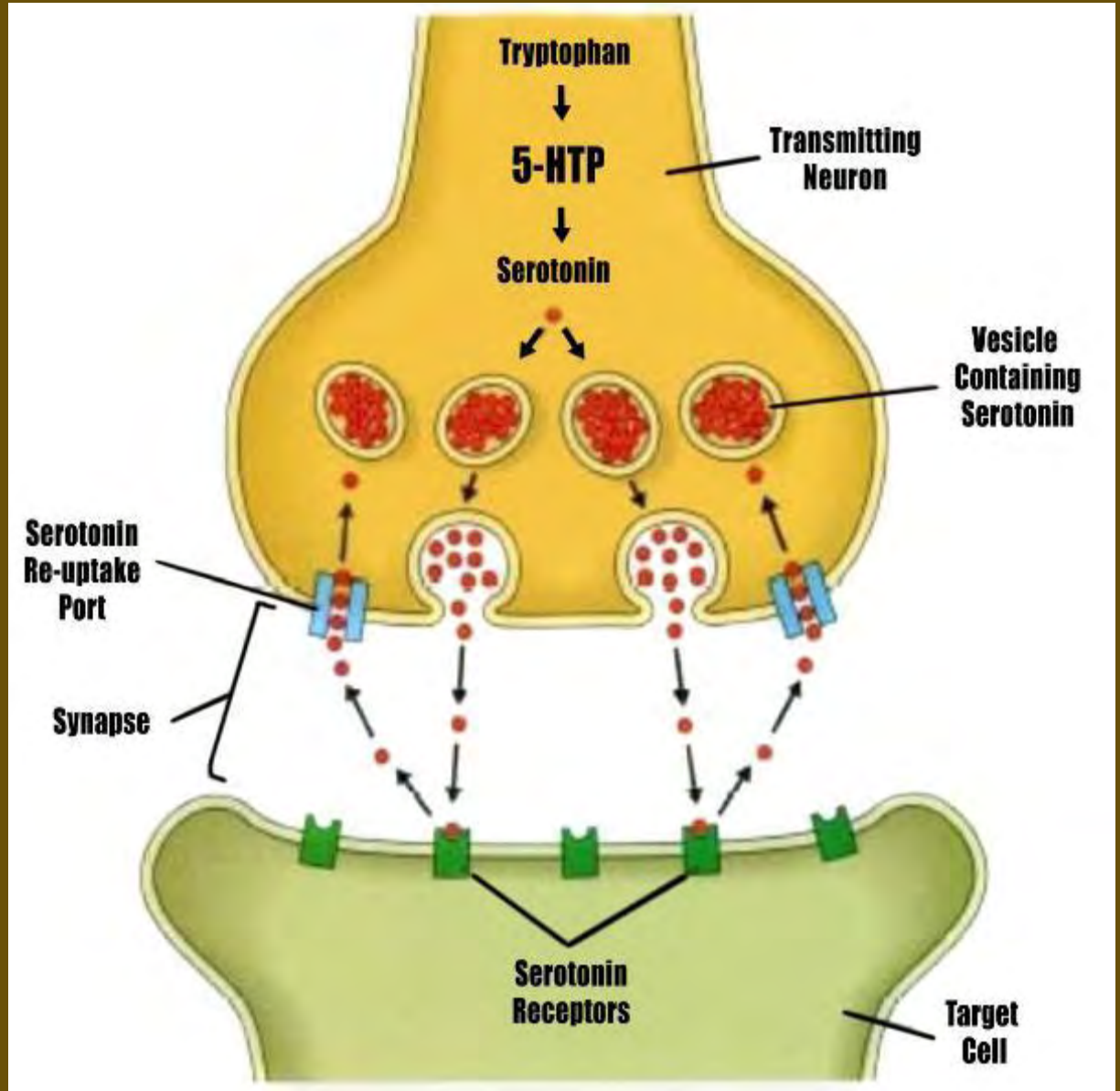
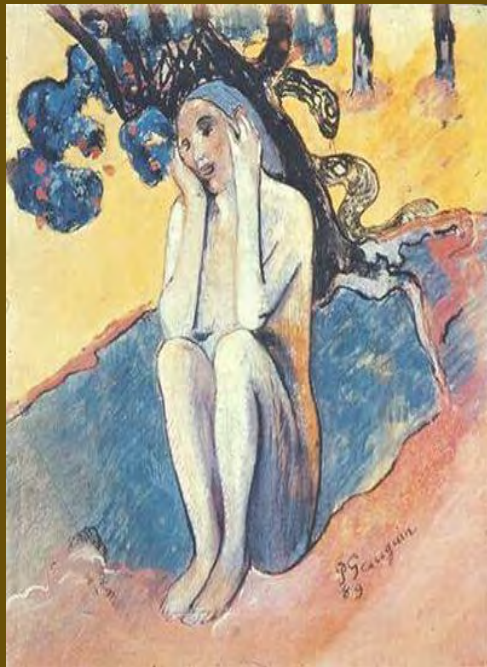
L'intervento terapeutico con prodotti di sintesi o composti naturali si basa essenzialmente

Inibizione del reuptake (SSRI)

Inibizione della degradazione
Inibitori delle MAO-A

neurotrasmissione
serotoninergica

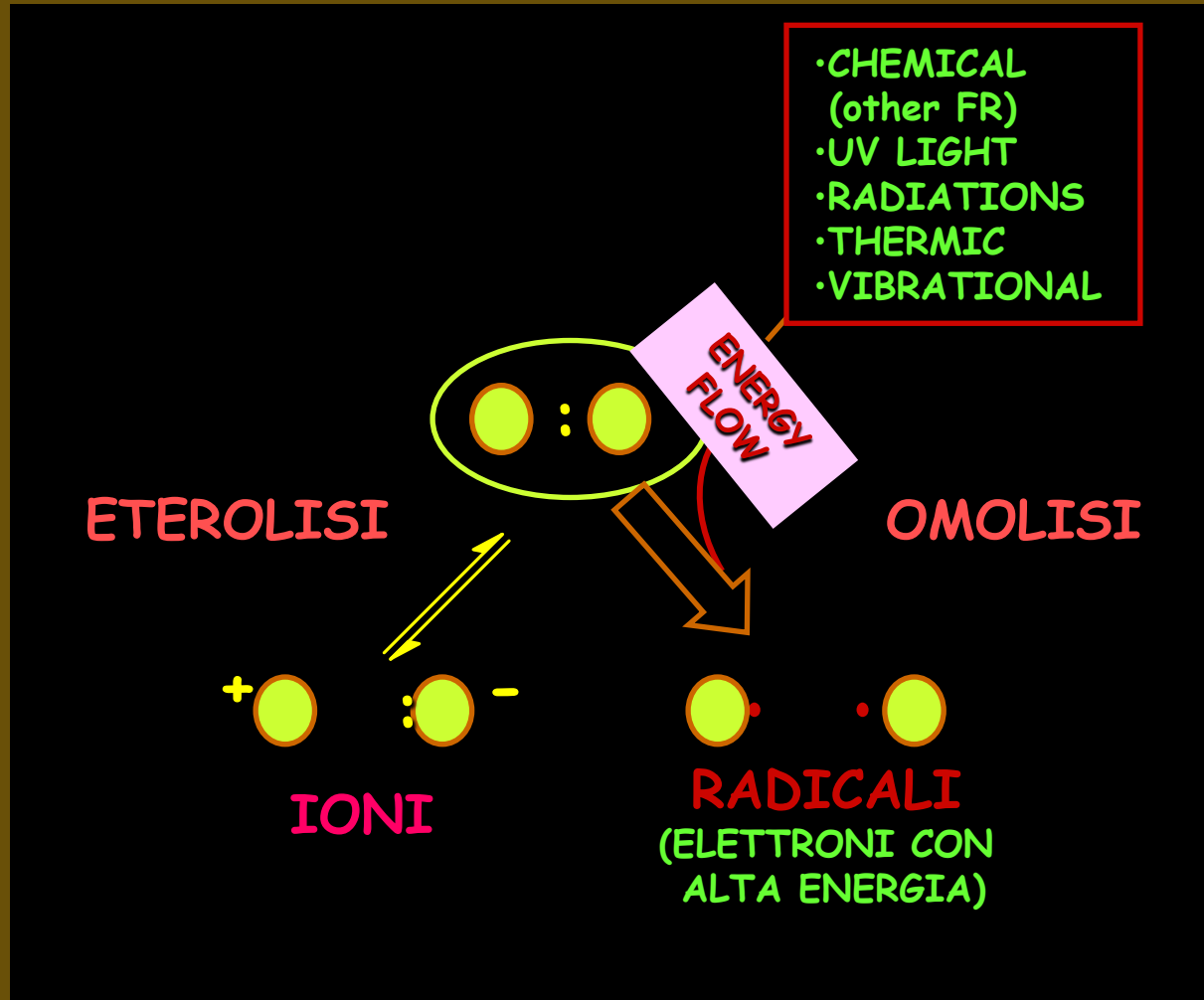
ed il recupero
della serotonina



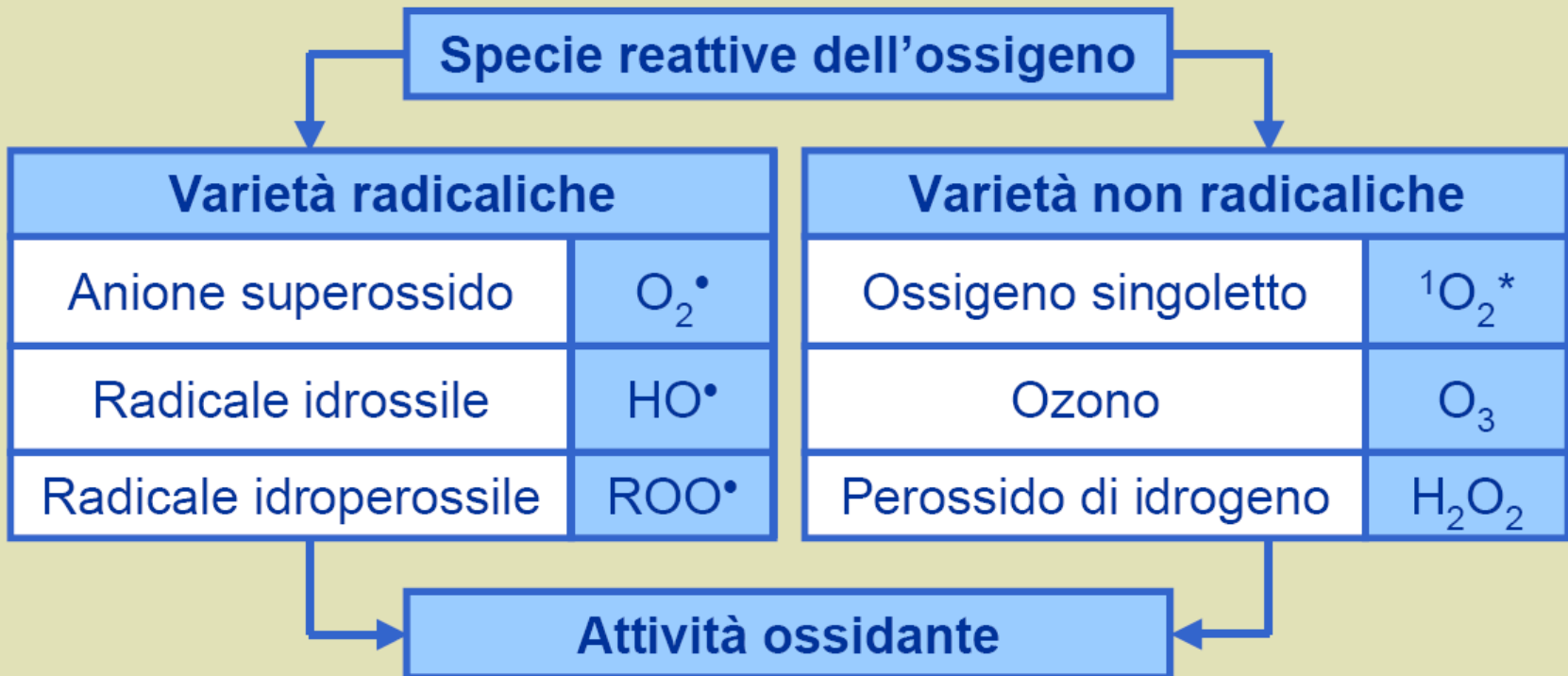
2 Parte: Relazione tra depressione e stress ossidativo



IL PROCESSO DI FORMAZIONE DEI RADICALI LIBERI (RL)



Principali specie reattive dell'ossigeno di interesse biologico



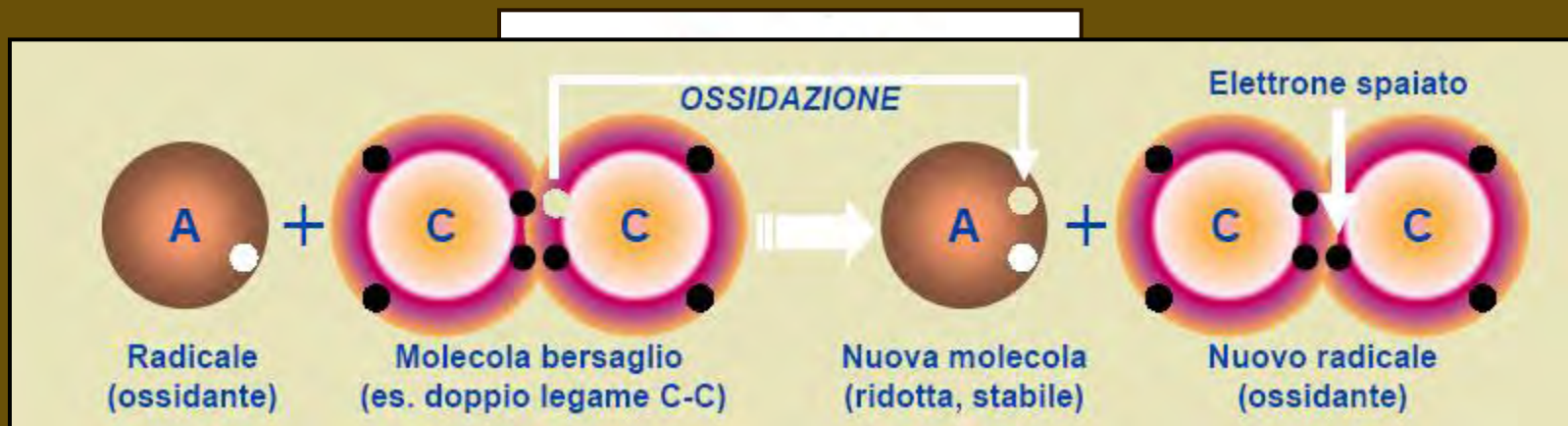
Tutte le specie reattive dell'ossigeno, radicaliche e non radicaliche, possiedono attività ossidante

Possono dare seri problemi!



RADICALI LIBERI

Si definisce radicale libero una qualsiasi specie chimica capace di esistenza indipendente, che contiene uno o più elettroni spaiati nell'orbitale esterno



Azione ossidante delle specie reattive

Negli organismi viventi i ROS sono generati nel corso della normale attività metabolica cellulare (Fonti Endogene)

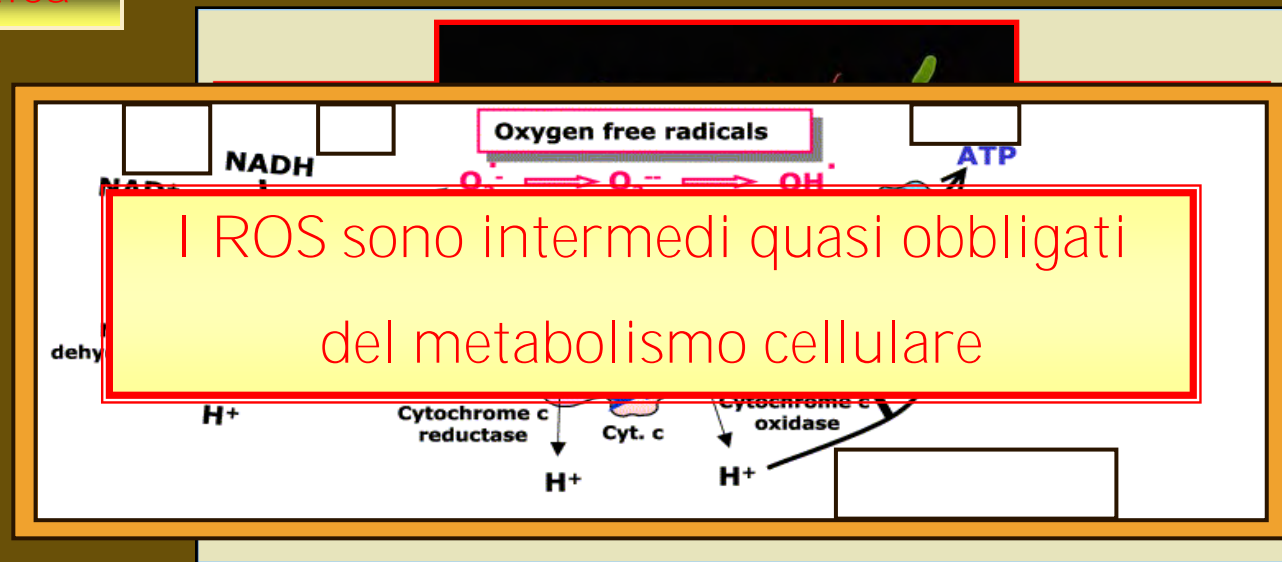
♣ Membrana plasmatica

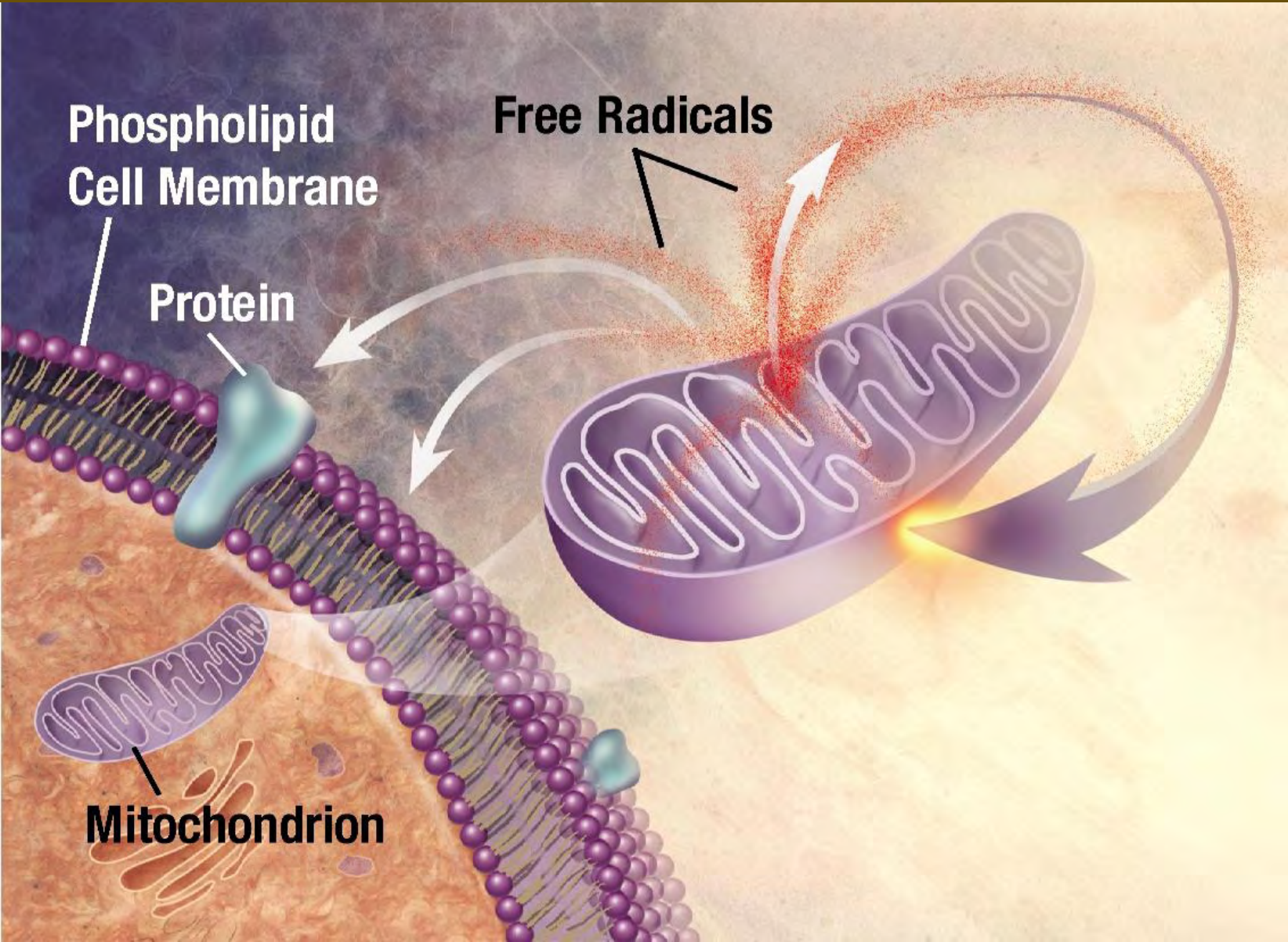
♣ Mitochondri

♣ Perossisomi

♣ Citosol

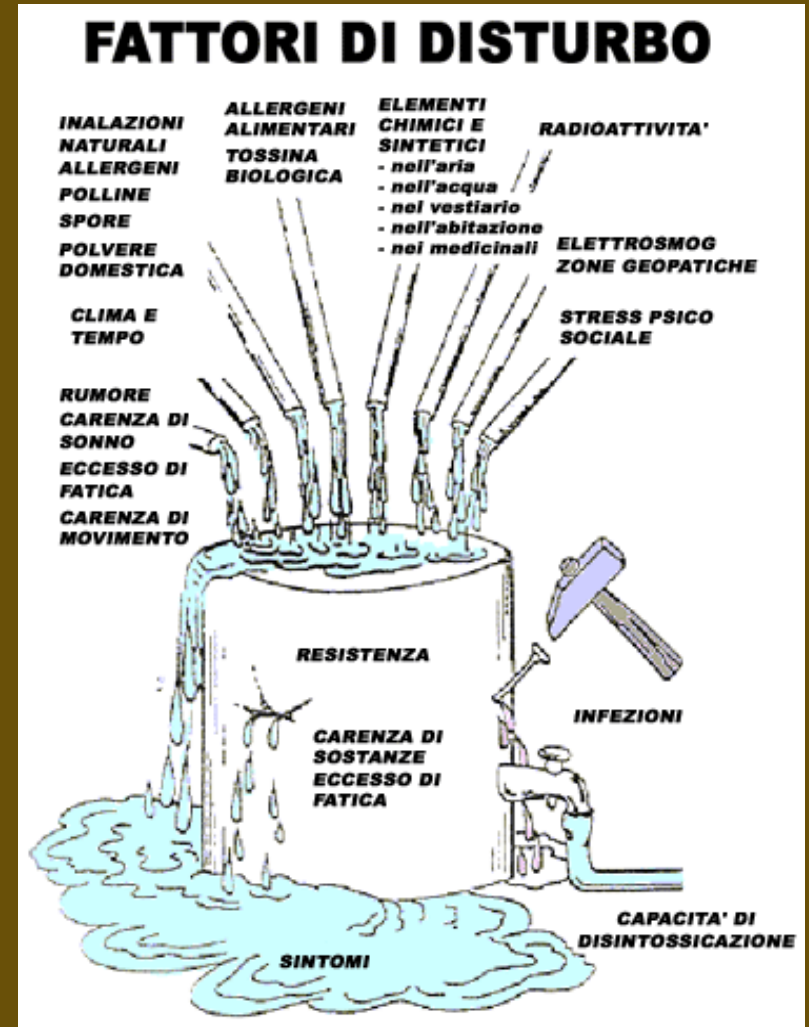
♣ Reticolo endoplasmatico liscio





Fonti esterne pro-radicaliche alcuni esempi

lo stile di vita
farmaci
sostanze chimiche
sostanze reattive presenti nello smog
agenti foto-sensibilizzanti
raggi ultravioletti
radiazioni ionizzanti
supplementazione con Ferro
fumo
esercizio fisico incongruo
agenti patogeni
stress psico-emotivo(?)





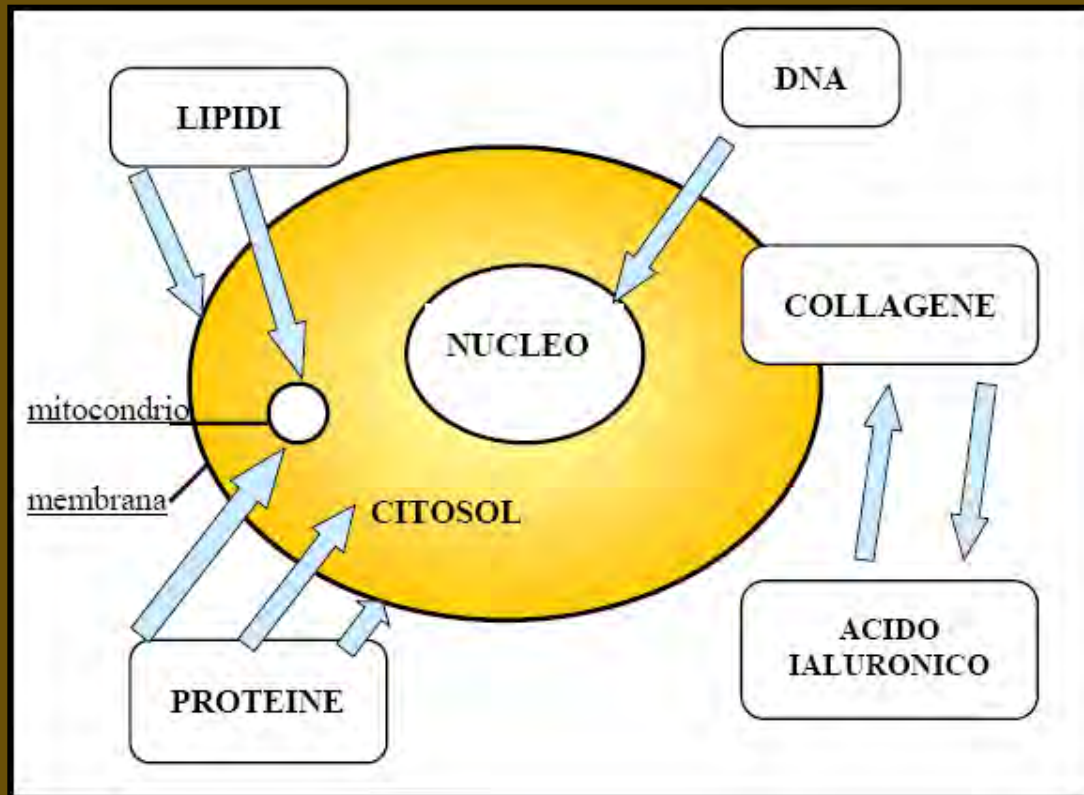
Produzione di ROS nei microsomi

Radicali liberi lesivi generati da alcune sostanze chimiche mediante processi ossidativi microsomiali

Agente chimico	Funzione	Radicale generato	Organo bersaglio/patologia
Tetracloruro di C	Lavasecco	$\bullet\text{CCl}_3$	Fegato
Paraquat	Erbicida	$\text{R}^{\bullet}, \text{O}_2^{\bullet}$	Polmoni (fibrosi polmonare)
FeSO_4	Contaminante alimentare	HO^{\bullet}	Sovraccarico marziale
O_2	Ossigenoterapia	$\text{HO}^{\bullet}, \text{O}_2^{\bullet}$	Lesioni oculari (prematuro)
Alotano	Anestetico	$\bullet\text{CHClCF}_3$	-
Daunomicina	Chemioterapico antineoplastico	$\text{Q}^{\bullet}, \text{O}_2^{\bullet}$	Cuore
Adriamicina	Chemioterapico antineoplastico	$\text{Q}^{\bullet}, \text{O}_2^{\bullet}$	Cuore
Mitomicina C	Chemioterapico antineoplastico	$\text{Q}^{\bullet}, \text{O}_2^{\bullet}$	Cuore
Nitrofurantoina	Antibatterico	$\text{RNO}_2^{\bullet}, \text{O}_2^{\bullet}$	Polmoni (edema polmonare)
Nitrofurazone	Antibatterico	$\text{RNO}_2^{\bullet}, \text{O}_2^{\bullet}$	Polmoni (edema polmonare)
Metronidazolo	Anti-infettivo	$\text{RNO}_2^{\bullet}, \text{O}_2^{\bullet}$	Polmoni (edema polmonare)

Processi ossidativi microsomiali sono all'origine della produzione di radicali liberi lesivi

Principali strutture, cellulari ed extracellulari, suscettibili all'azione dei radicali liberi



➤ Acidi nucleici

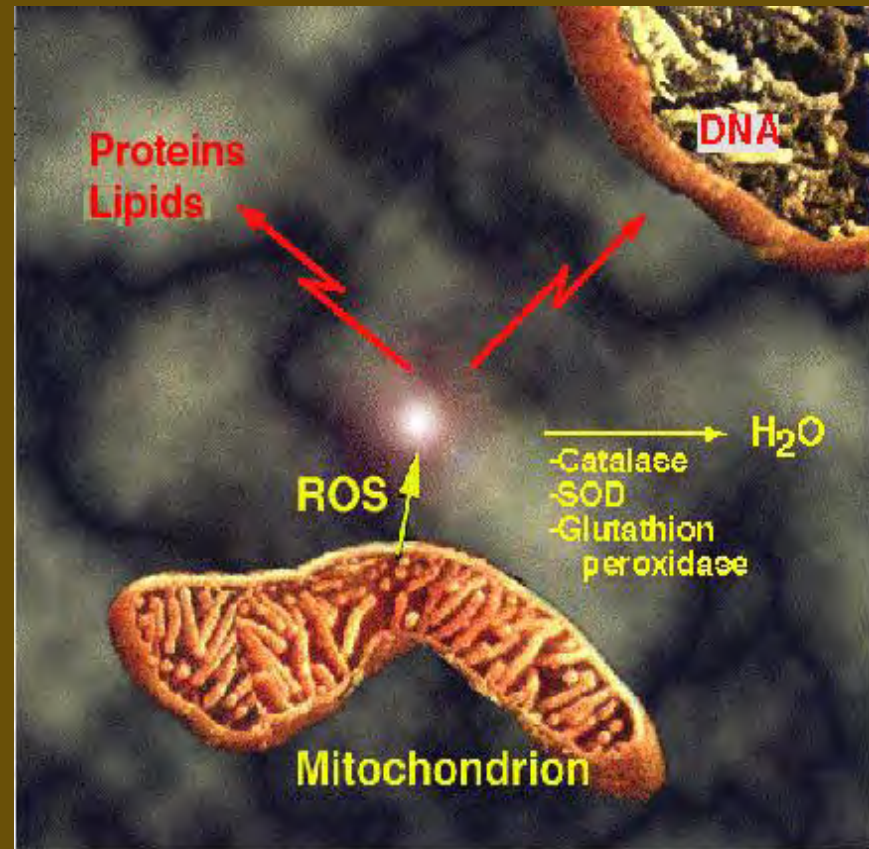
➤ Proteine

➤ Carboidrati

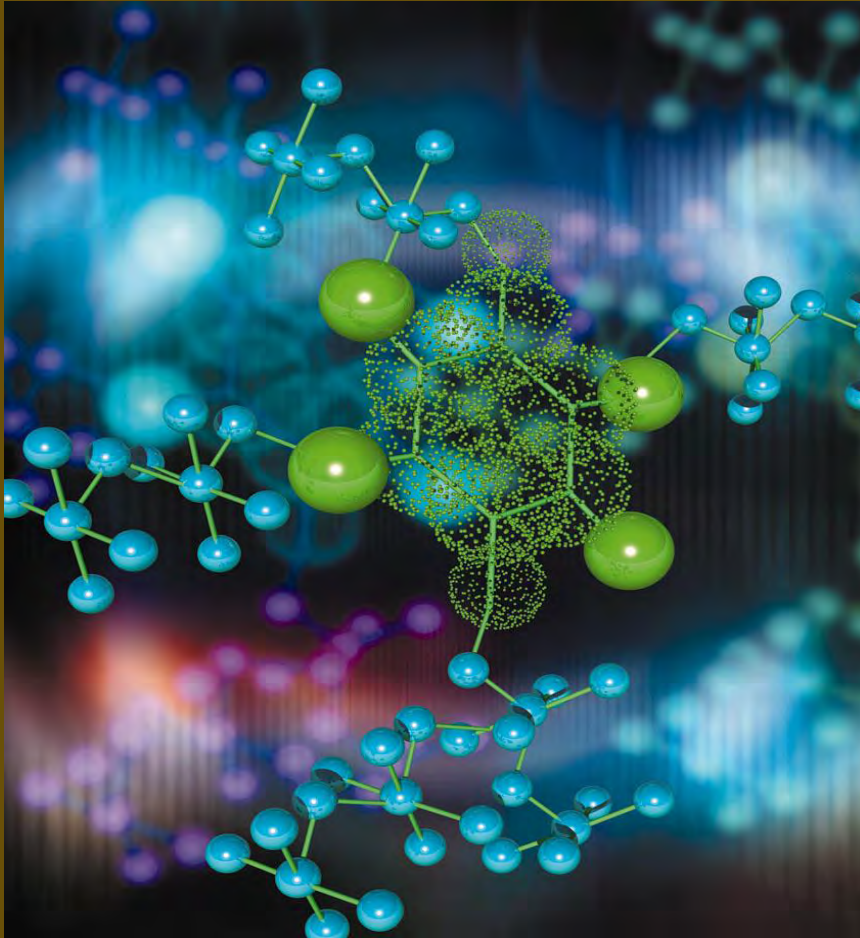
➤ Lipidi

Anche nel sangue sono già presenti sistemi di difesa enzimatici e non in grado di contrastarli

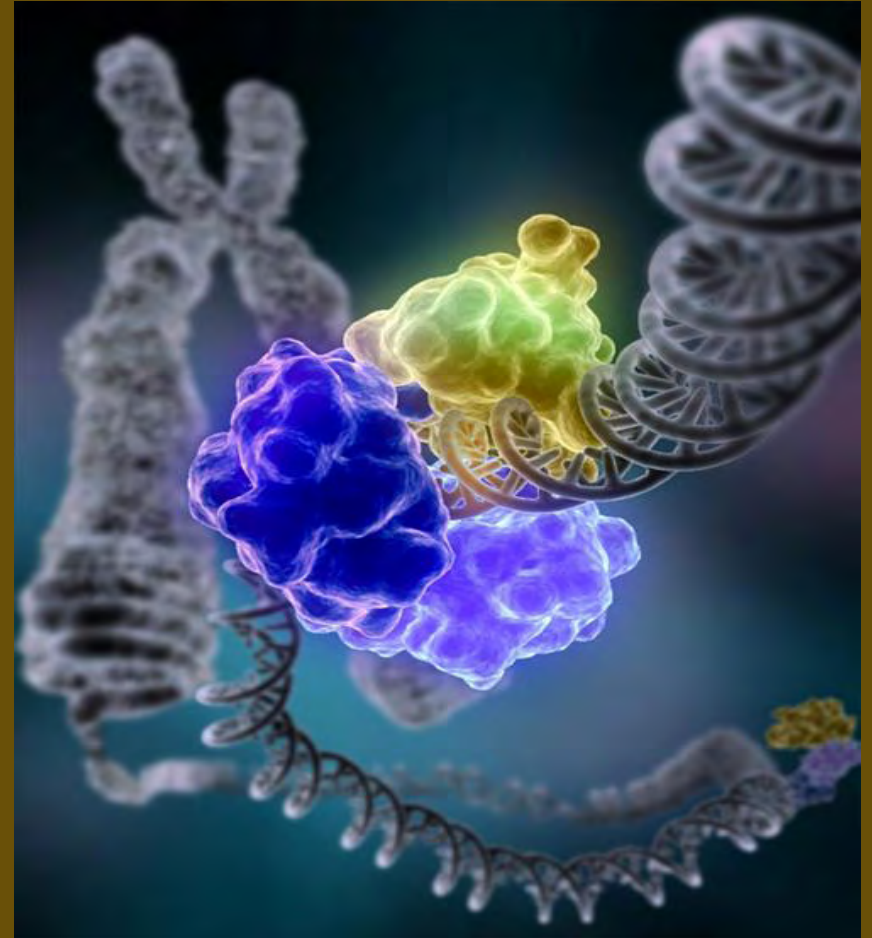
enzimi antiossidanti
tioli quale il glutathione
vitamine e altri fattori
proteine quali l'albumina
proteine chelanti il ferro
Ecc.



I radicali liberi sono in grado di attaccare il DNA con possibilità di creare il danno (1) se non fossero presenti gli enzimi di riparo (2)

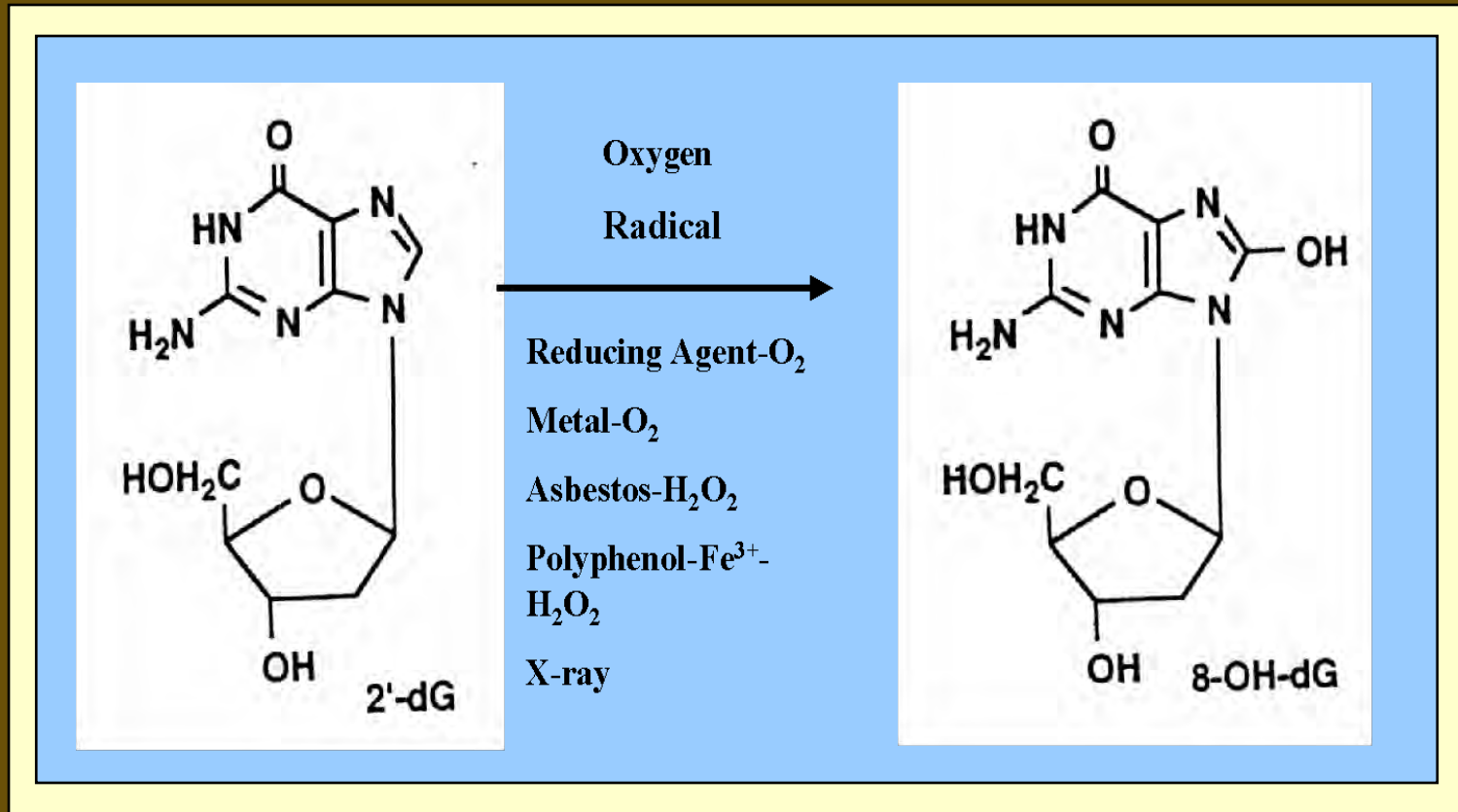


1



2

VALUTAZIONE DEL DANNO AL DNA



Dopo l'intervento degli enzimi di riparo del DNA la 8-OH-dG viene rilasciata nel sangue ed escreta con le urine ed è quindi possibile valutarla anche ad intervalli regolari durante il ciclo vitale del soggetto

DIFESE ANTIOSSIDANTI

ENZIMATICHE:

Superossido dismutasi (SOD)

Catalasi (CAT)

Glutazione perossidasi (GPx)

Glutazione trasferasi (GST)

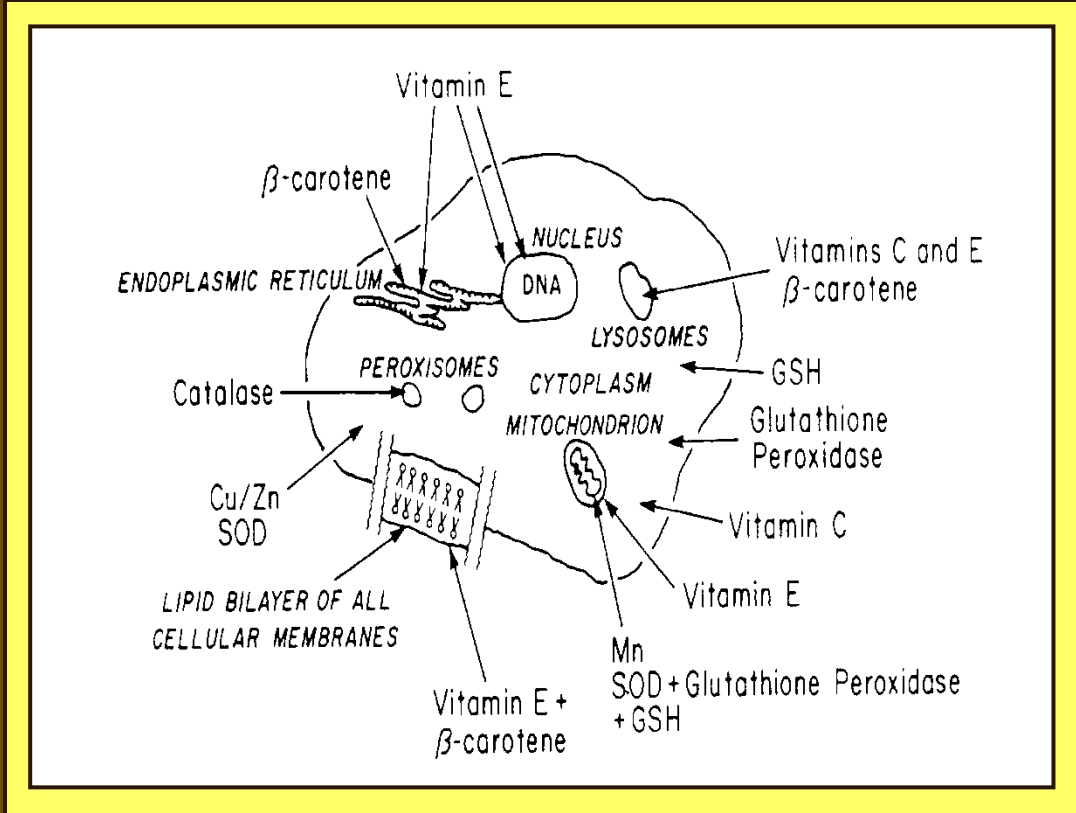
NON ENZIMATICHE:

Glutazione ridotto (GSH)

α -Tocoferolo (vitamina E)

Carotenoidi

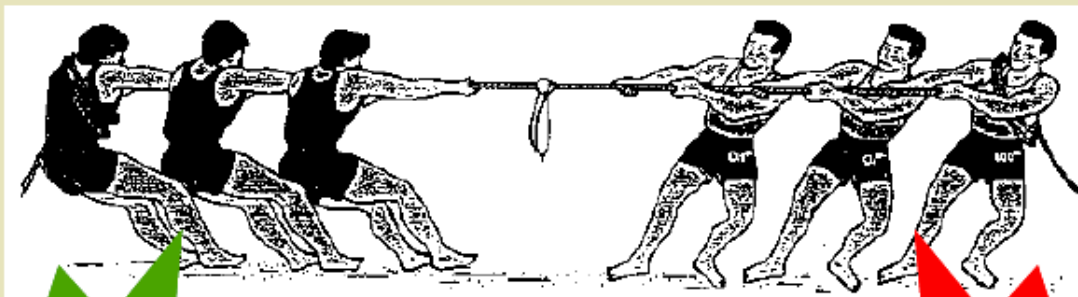
Acido ascorbico (vitamina C)



Quando l'equilibrio

tra fattori pro-ossidanti e fattori antiossidanti
viene perturbato a favore dei primi,
si parla di una condizione patologica definita

STRESS OSSIDATIVO



Protezione
dalle malattie

Antiossidanti

Radicali liberi

Danno cellulare
(invecchiamento
e malattie)

Lo stress ossidativo è la conseguenza di uno squilibrio tra processi proossidanti e processi antiossidanti

Radiazioni, farmaci, metalli pesanti
Fumo di sigaretta, alcool, inquinamento
Esercizio fisico inadeguato, sedentarietà
Infezioni ed altre malattie

Specie reattive ↑

Ridotta assunzione
e/o diminuita sintesi
e/o ridotta capacità di utilizzazione
e/o aumentato consumo di antiossidanti

Difese antiossidanti ↓

Danno cellulare

Danno tissutale

Danno d'organo

Danno sistemico

Malattie
cardiovascolari

Demenza,
M. di Parkinson

Invecchiamento
precoce

Infiammazioni,
tumori

Altre
malattie

Le specie chimiche reattive possono essere sia la causa che l'effetto dello STRESS OSSIDATIVO

INCREMENTO

metalli
rilascio dai depositi
sovraccarico
infiammazione
NADPH ossidasi
farmaci e xenobiotici
alcool, fumo
agenti ambientali
ossigeno iperbarico,
iperglicemia, ozono
glicazione e AGE

DECREMENTO

enzimi antiossidanti
SOD, CAT, GPx
Vit. A, C, E
piccole molecole
glutathione
carnosina
acido urico
sequestro dei metalli
albumina
transferrina, ferritina
emopessina, aptoglobina



La morte cellulare e di conseguenza quella tissutale
saranno responsabili di patologie d'organo

Malattia di
Alzheimer

Stroke

Aterosclerosi

Pancreatite



Malattia di
Parkinson

Cataratta

Artrite
reumatoide

Malattia
di Chron

L'intervento dei radicali liberi

è chiamato in causa in almeno 50 diverse malattie!

Probabilmente come evento primario, e quindi

nell'eziopatogenesi

ma sicuramente contribuisce ad aggravare il danno cellulare

La valutazione dello stress ossidativo è la “*condicio sine qua non*” per prevenire il danno tissutale e per monitorare l’andamento e la risposta al trattamento di una eventuale patologia in atto in tutte quelle situazioni correlate alla presenza di specie reattive

Dosare i radicali liberi è sempre stato molto problematico dal momento che la loro alta reattività ne rende difficile una determinazione diretta

E’ opportuno che questa valutazione sia “globale” cioè che tenga conto della componente pro-ossidante e di quella antiossidante

STRESS OSSIDATIVO: VALUTARE PER RIEQUILIBRARE

Valutare "l'attacco"

ROM, MDA,
Carbonili, AOPP

Valutare "la difesa"

Tocoferoli, Carotenoidi,
GSH, -SH,
enzimi antiossidanti, BAP...

VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STRESS OSSIDATIVO

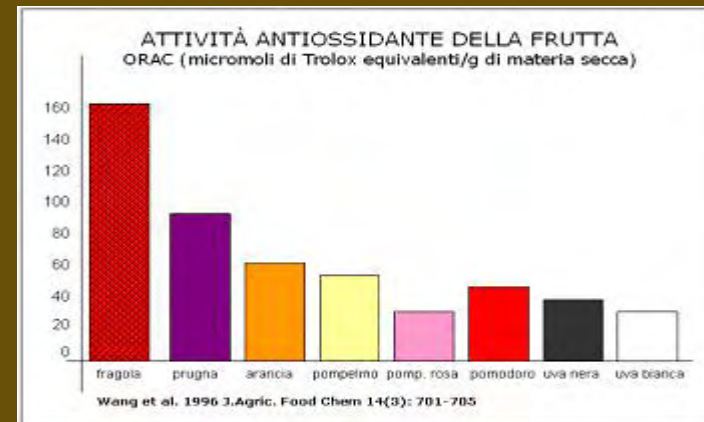
PREVENZIONE E MONITORAGGIO
DELLE MALATTIE CORRELATE CON LO STRESS OSSIDATIVO

Dall'intuizione del Prof.Cao G. di Boston del 1999 è scaturita la possibilità di valutare nei campioni biologici la capacità antiossidante totale:

ORAC

(oxygen radical absorbance capacity assay)

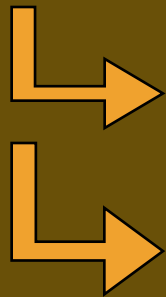
Il metodo ORAC è versatile
permette di valutare la capacità antiossidante
sia del sangue che degli alimenti



Stress ossidativo nella depressione



I pazienti depressi sono caratterizzati dalla riduzione della corteccia prefrontale e dell'ippocampo per un'inibizione della neurogenesi da:



attivazione del sistema immunitario

reazione infiammatoria



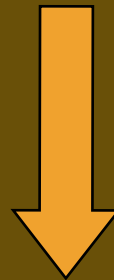
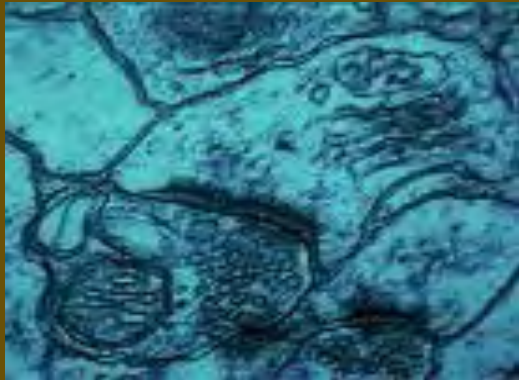
entrambi questi processi causano

Produzione di ROS

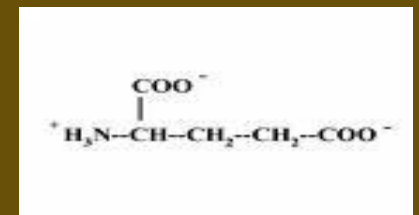
Altri meccanismi che causano iperproduzione di ROS nei depressi

l' aumentata trasmissione glutaminergica ed i livelli di glutammato elevati

portano nel SNC dei depressi ad una prolungata esposizione dei neuroni al glutammato



Iperproduzione di ROS con i potenziali danni già illustrati



L'acido glutammico è il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel SNC

Il processo infiammatorio nella patogenesi della depressione

I soggetti depressi mostrano alti livelli di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa)



Le citochine proinfiammatorie sono l'espressione dell'attività delle cellule immunitarie: macrofagi, neutrofili, monociti e quindi sono espressione di un processo infiammatorio



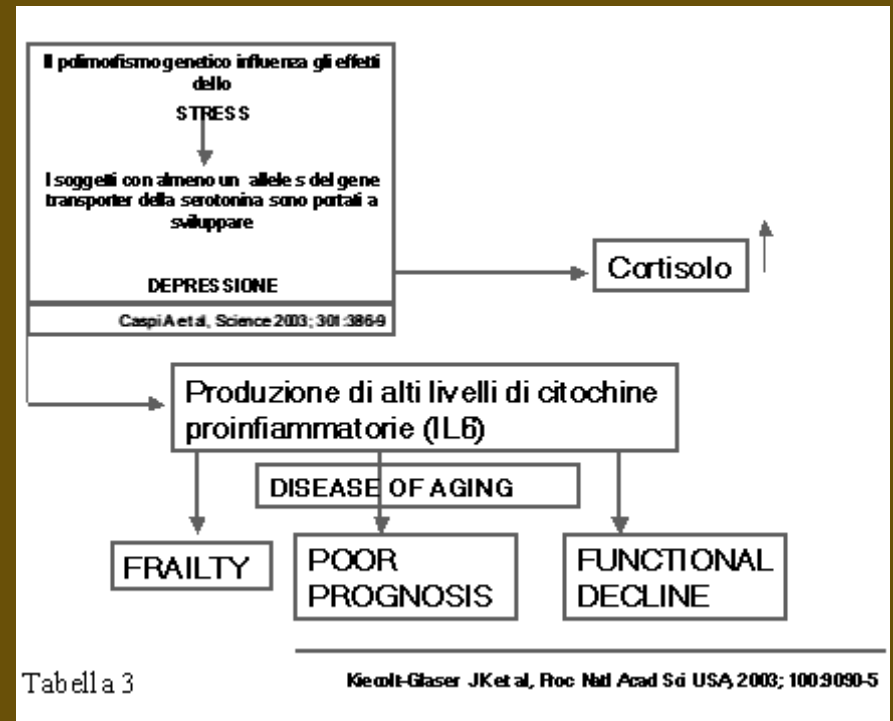
le citochine proinfiammatorie esaltano l'asse HPA e lo inducono a produrre

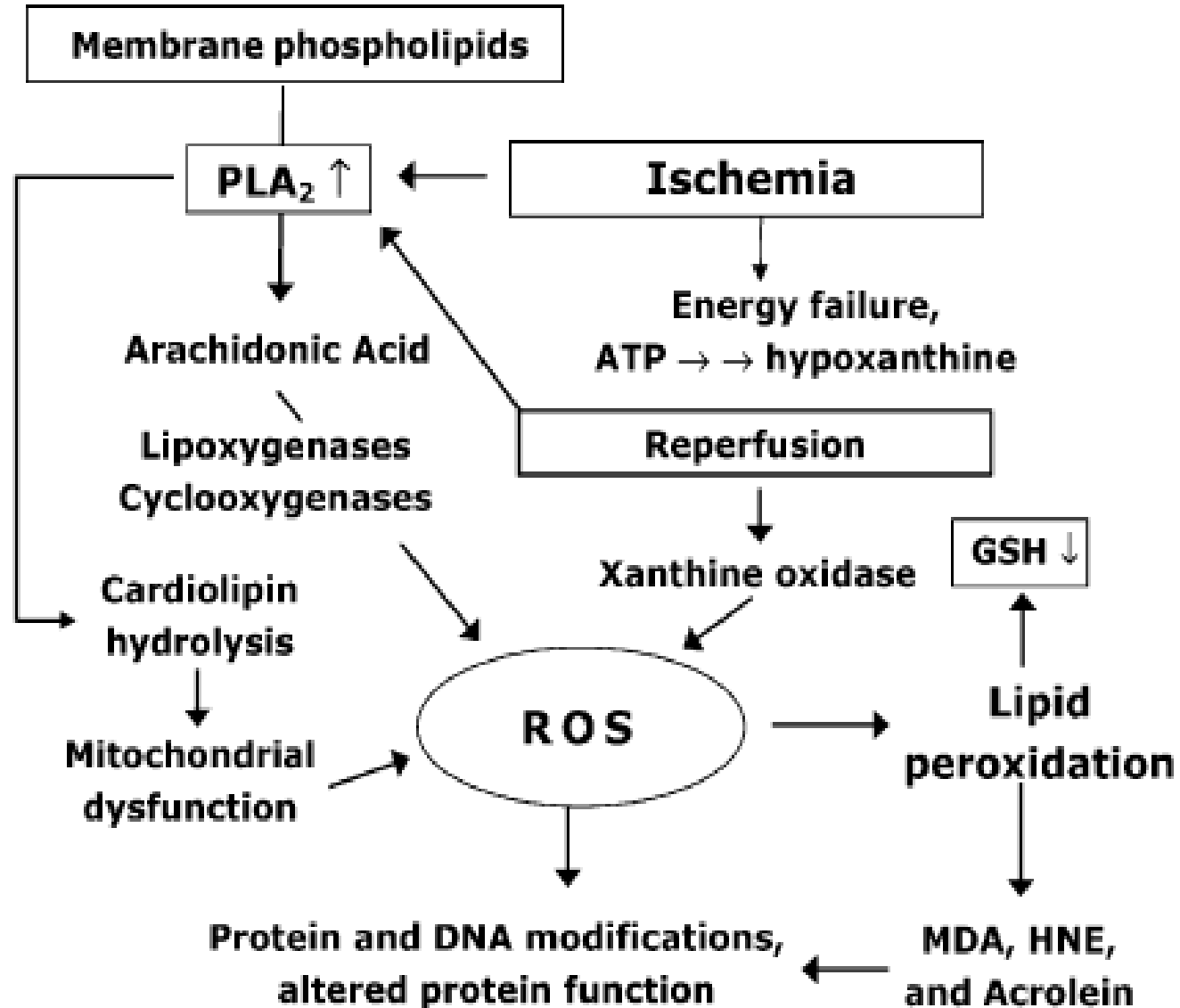


cortisolo



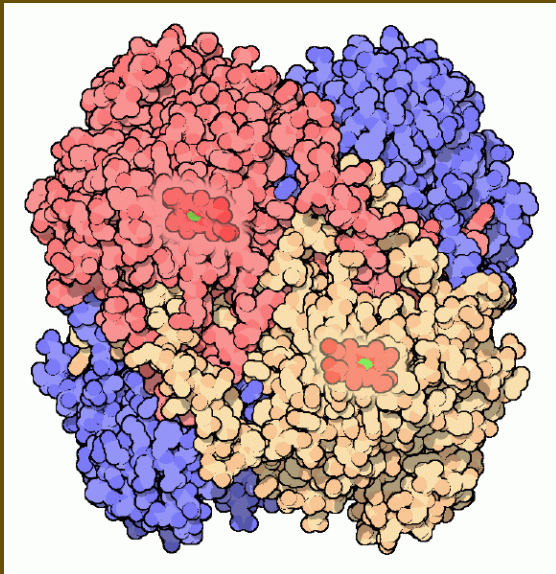
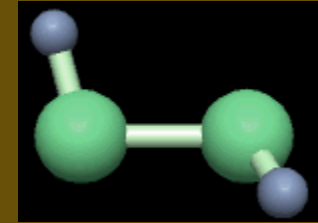
ROS





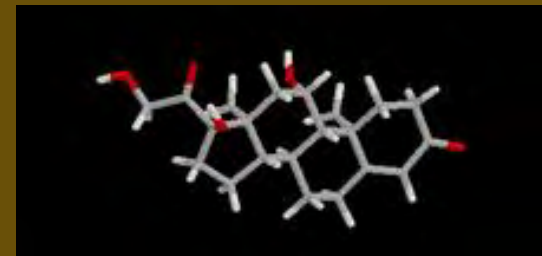
Relazione tra depressione e stress ossidativo

Le monoaminoossidasi producono molecole proossidanti come l'H₂O₂



Le difese antiossidanti del cervello sono modeste: la catalasi è localizzata nei perossisomi e quindi è scarsamente biodisponibile

I livelli aumentati di cortisolo aggravano lo stress ossidativo



Il ruolo degli acidi grassi polinsaturi nella dieta omega-3/ omega 6 nella depressione

Alti livelli di omega 3



Maggior fluidità di membrana



Attivazione della via serotoninergica

Nei soggetti con turbe
dell'umore e nei depressi il
livello di omega -3 è risultato
diminuito

valutazione effettuata nei fosfolipidi plasmatici
e nelle membrane eritrocitarie come misura
indiretta della loro concentrazione a livello delle
membrane cellulari e nello specifico di quelle
neuronal

miglioramento con supplementazione
a base di omega-3

Dati estratti dal lavoro di Tiemeier e coll. Am J Clin Nutr 78, 40-46,2003 nel quale si riportano i risultati di una parte dello studio Rotterdam che aveva reclutato 3884 adulti sopra i 60 anni con depressione in comunità-alloggio

E' quindi possibile introdurre un nuovo "link"

infiammazione

aterosclerosi

depressione

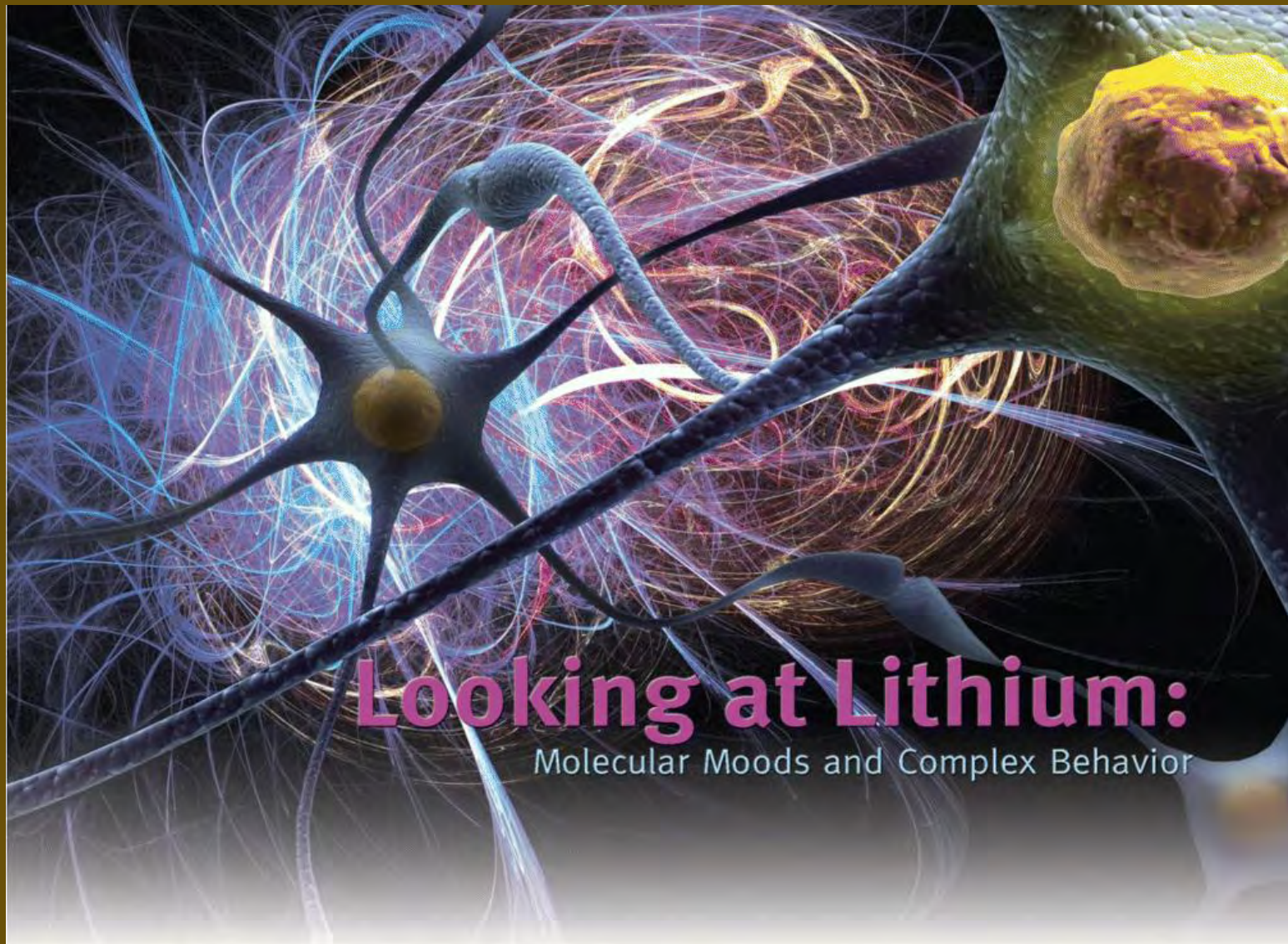
effetto antinfiammatorio degli omega-3 assunti con la dieta e riduzione del rapporto sfavorevole omega3/omega6 osservato nei depressi
gli omega-6 sono proinfiammatori

effetto antiaterosclerotico degli omega-3 della dieta

ulteriore evidenza del fondamentale ruolo preventivo e nutriterapico dell'alimentazione



Vecchie e nuove strategie terapeutiche con molecole antiossidanti – 3 Parte



Rimedi naturali adoperati
empiricamente presso molte
popolazioni con ottimi risultati dei
quali si comprende oggi l'azione
grazie all'attività di ricerca specie nel
campo della nutrigenomica

Antico rimedio per i disturbi dell'umore e la depressione

“Il St.John's wort “ o “Hypericum perforatum”
volgarmente detto **Erba di San Giovanni**



Agisce come
SSRI, dopaminergico,
MAO inibitore



mediante
varie molecole
bioattive la più
nota è la
ipericina

Era molto
usato dai
templari per
migliorare
l'umore dei
guerrieri



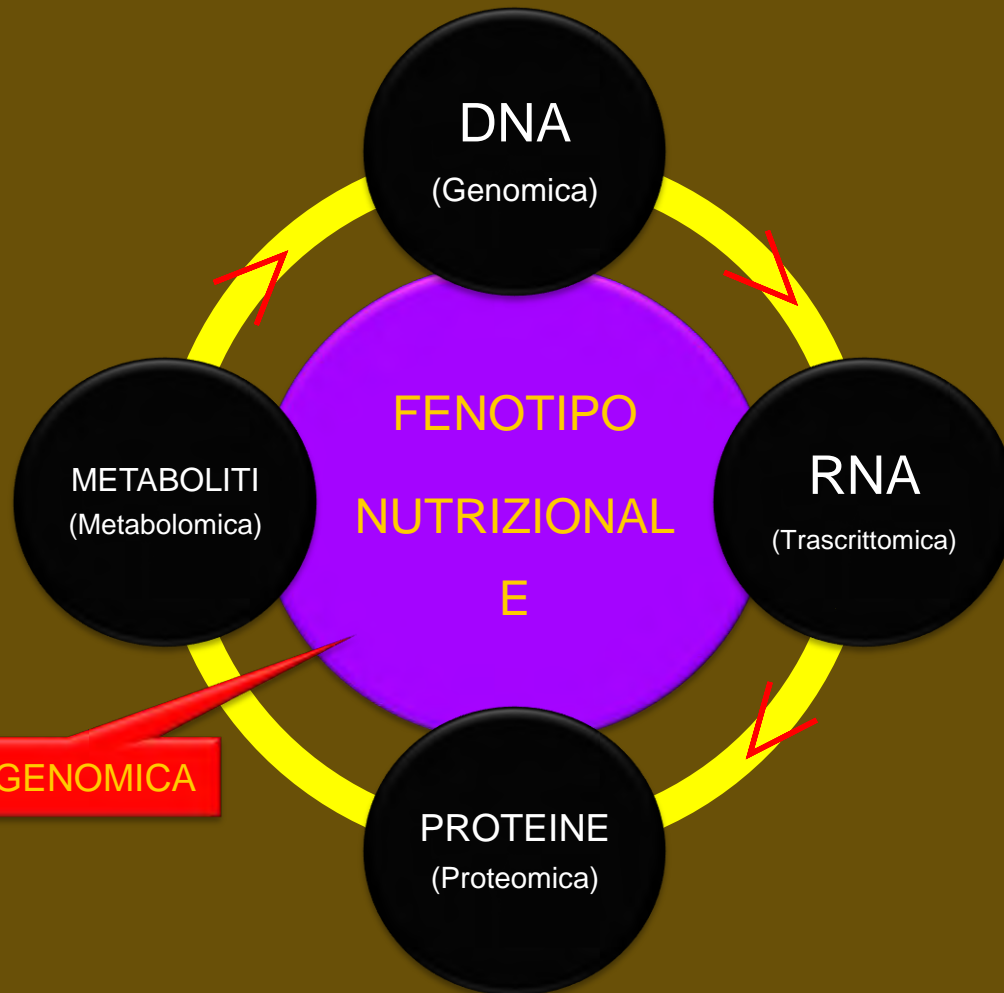
L'ipericina da rivalutare
per la depressione e nuova
speranza per l'Alzheimer ?
secondo un lavoro apparso su
Febs Letters nel 2008 ad
opera di Sgarbona e coll.
dell'Istituto di Biofisica del
CNR di Pisa

La Nutrigenomica

La Nutrigenomica si basa sul ruolo bioattivo che certi componenti alimentari attuano sull'espressione genetica di un individuo, tenendo conto dei polimorfismi e agendo direttamente o indirettamente sui Geni, sulla loro regolazione ed attivazione.



Nutrigenomica e Fenotipo Nutrizionale



Il fenotipo nutrizionale si pone come un'integrazione di tutte le informazioni acquisite dalle scienze che gli "ruotano" attorno e si identifica come variabile nodale da analizzare, per poter applicare con una maggior efficacia i fondamenti della Nutrigenomica

Gli $\omega 3$ da grasso di Pesce



	DIETA ESQUIMESE	DIETA INGLESE
DHA (AC. DOCOSAESANOICO)	5,90%	0,40%
AC. EICOSAPENTANOICO	4,60%	0,10%
AC. LINOLEICO	5%	9,80%
AC. ARACHIDONICO	0,40%	0,50%
AC. GRASSI SATURI	22%	45%

} $\omega 3$

} $\omega 6$

The Verde ed EGCG

“Un tea time
può allungare
la vita!”



Tradizionalmente l'infuso di gemme e foglie di "*Camellia Sinensis*", comunemente consumato soprattutto da popolazioni asiatiche, si è sempre ritenuto un rimedio naturale per il mantenimento della salute.

The Verde ed EGCG

L'Epigallocatechingallato (EGCG) è un polifenolo presente nel The Verde. Agisce come efficace antiossidante e nella attivazione/disattivazione di diverse molecole/processi come ad esempio:

- ☀ Riduzione di specie reattive dell'Ossigeno
- ☀ Riduzione di specie reattive dell'Azoto
- ☀ Inibizione di Enzimi ossidanti
- ☀ Attivazione e reclutamento di Enzimi antiossidanti (superossido dismutasi)
- ☀ Induzione di Enzimi detossificanti (Glutathione S-Transferasi)
- ☀ Inibizione dei fattori di trascrizione sensibili a redox
- ☀ Induzione all'arresto del ciclo cellulare e induzione all'Apoptosi in presenza di condizioni non fisiologiche

La Curcumina

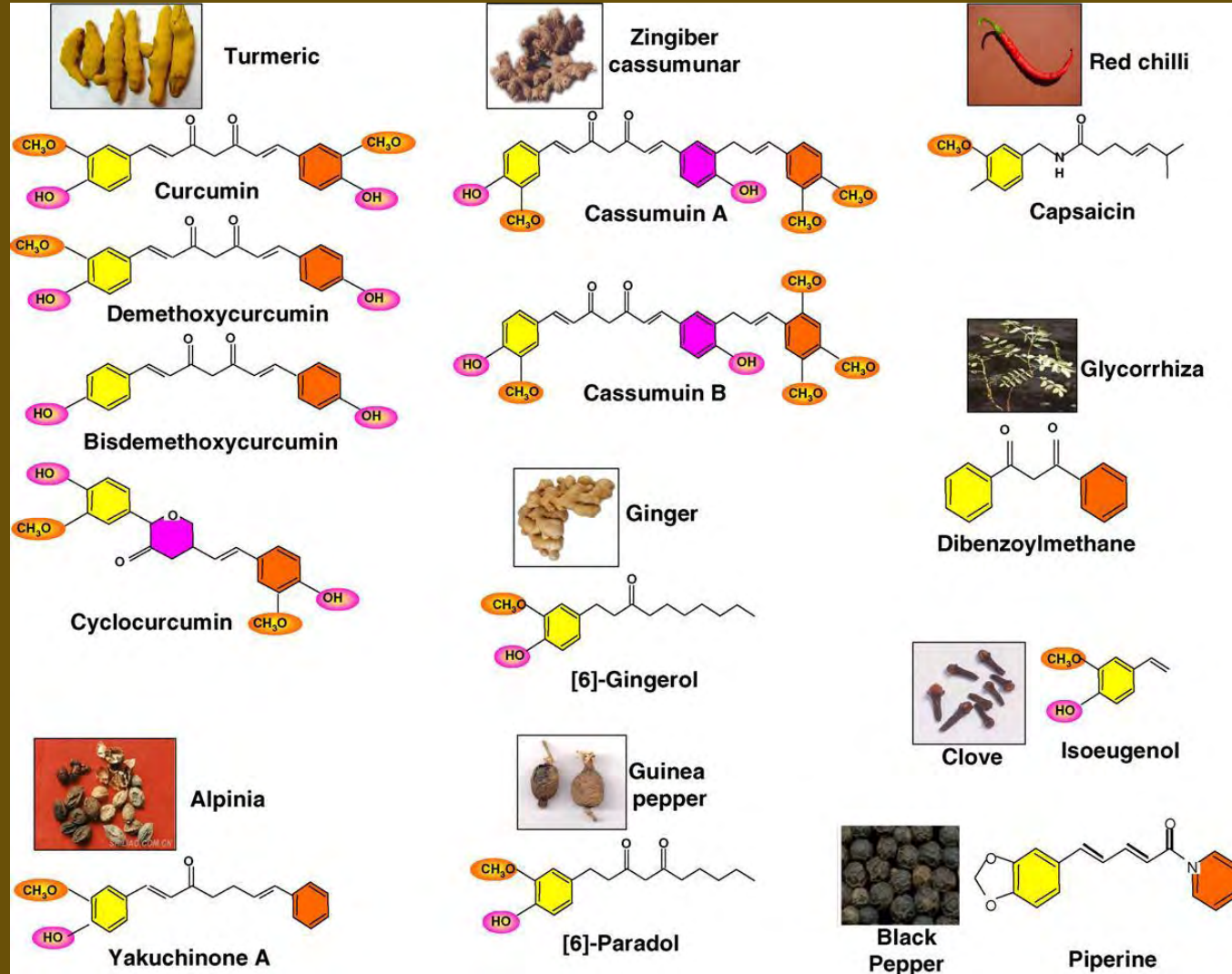
La Curcumina è una sostanza polifenolica di colore giallo contenuta nei rizomi di *Curcuma* (nome scientifico *Curcuma Longa*) conosciuta anche come *Zafferano delle Indie*, una pianta erbacea aromatica perenne.

Curcumina I
77%

Curcumina II
17%

Curcumina III
3%

Ciclocurcumina

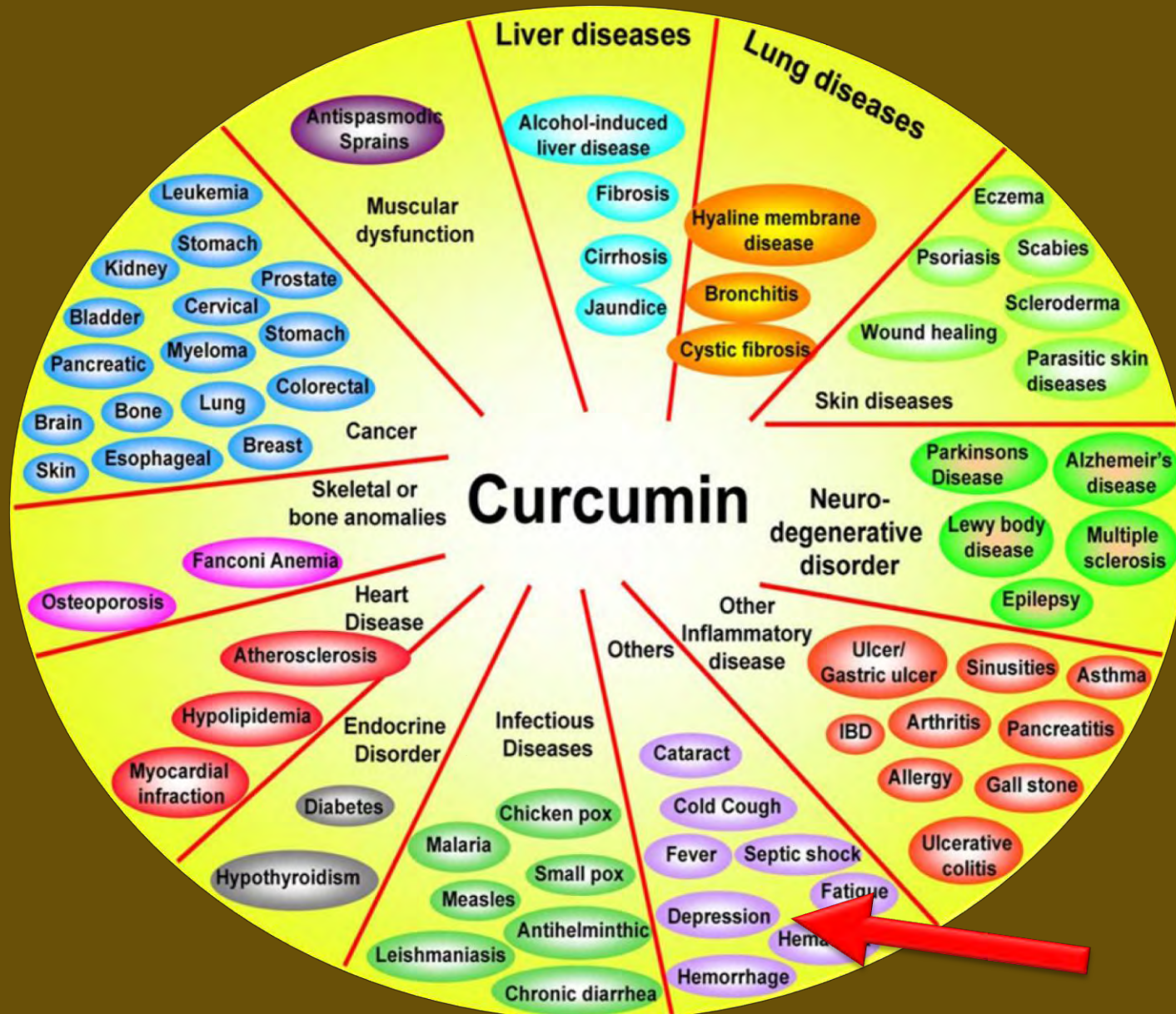


Bharat B. Aggarwal, et al.: *Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases*, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* (2009) 41:40-59

La Curcumina

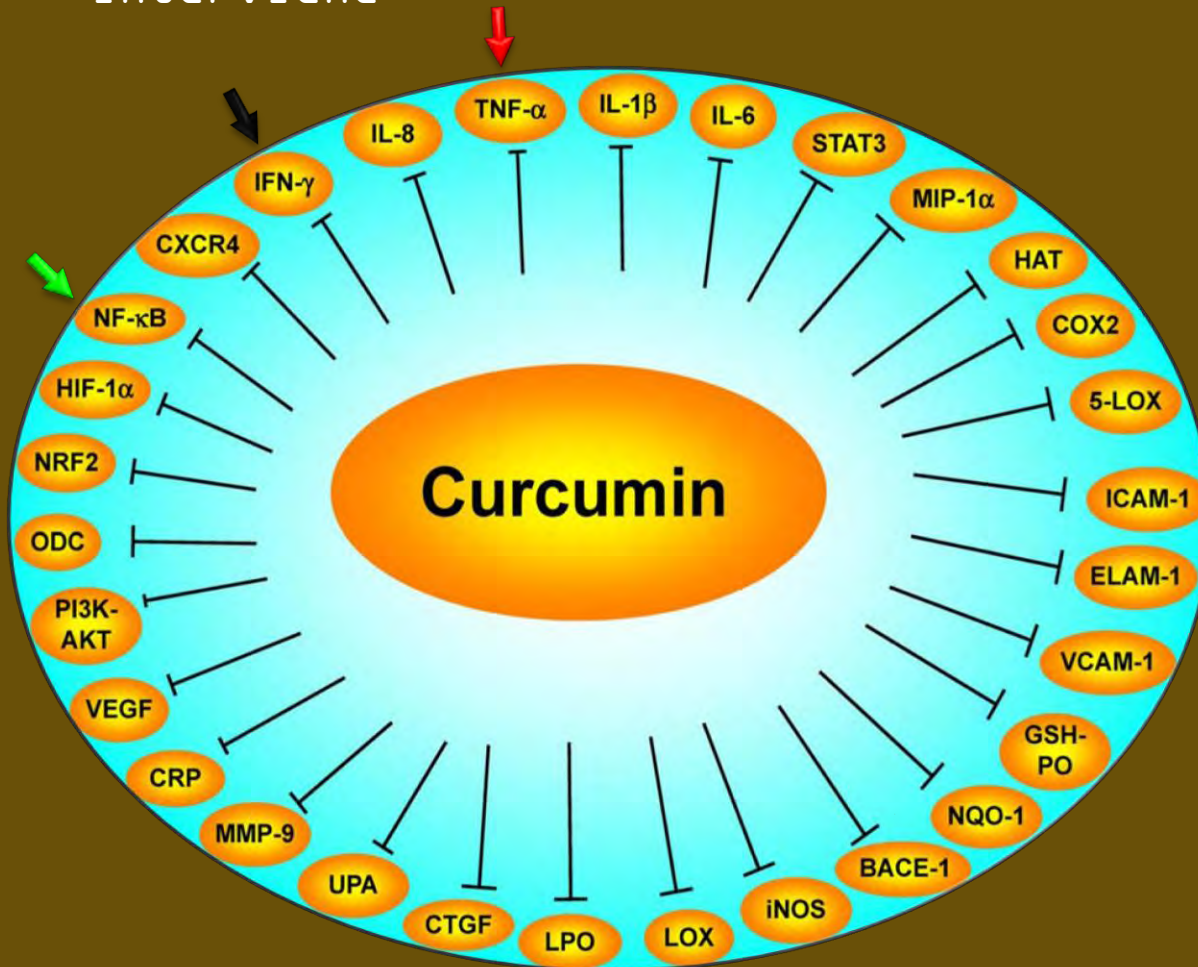
Le ricerche sulle potenzialità terapeutiche di questa spezia hanno veramente impressionato i ricercatori per la vastità di campo di azione.

Nessun altro prodotto nutraceutico ha un'efficacia su così vasta scala e gli studi che hanno permesso di scoprire le proprietà della Curcumina, hanno particolarmente attirato l'attenzione di diversi gruppi di ricerca sulla Nutrigenomica.



La Curcumina

La Curcumina ha un vastissimo campo di azione e questo è dimostrato anche dal gran numero di molecole sulle quali interviene.



La maggior parte di queste molecole rientra nei meccanismi dei processi infiammatori e di ossidoriduzione.

Si possono citare per la loro notevole rilevanza il TNF- α , l'NF- κ B, gli interferoni e le interleuchine, delle quali è ben noto il ruolo ed il meccanismo di azione.

Gli antiossidanti nella terapia dei disturbi dell'umore in menopausa

Uno studio con le microalghe Klamath

Nostre precedenti ricerche avevano messo in evidenza le formidabili capacità antiossidanti di molecole presenti in questi cianobatteri ancestrali da sempre usati come integratori da alcune popolazioni



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Life Sciences 75 (2004) 2353–2362

Life Sciences

www.elsevier.com/locate/lifescie

Antioxidant properties of a novel phycocyanin extract from the blue-green alga *Aphanizomenon flos-aquae*

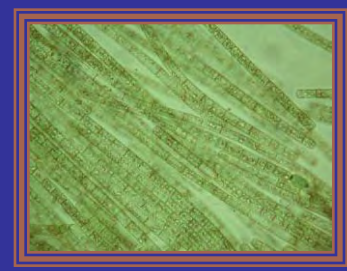
Serena Benedetti^{a,*}, Francesca Benvenuti^a, Silvia Pagliarani^a, Sonia Francogli^a,
Stefano Scoglio^b, Franco Canestrari^a

^a*Institute of Histology and Laboratory Analyses, University of Urbino “Carlo Bo”, Via Zeppi- 61029 Urbino (PU), Italy*

^b*Nutritherapeutic Research Center, Urbino, Italy*

Received 9 February 2004; accepted 24 June 2004

Microalga Klamath



Lago Upper Klamath, Oregon, USA

- Lago vulcanico
- Zona predesertica
- Altitudine 1300 metri
- 300 giorni di sole/anno



Fioritura algale:

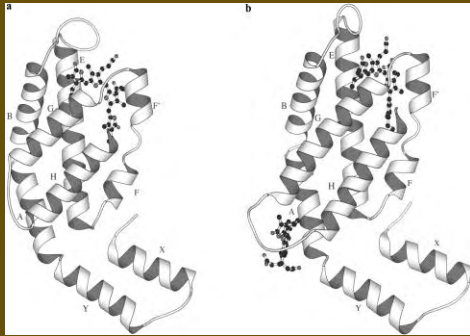
- fine giugno
- fine settembre



Microalga Klamath

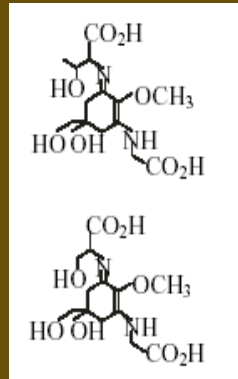
Aphanizomenon flos-aquae (AFA)

**Integratore alimentare ad elevato profilo nutrizionale
(aminoacidi, acidi grassi essenziali, vitamine, antiossidanti)**



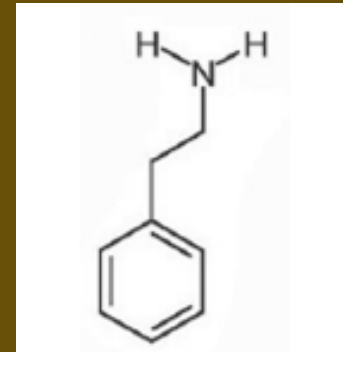
**Ficoxianina
(FC)**

**Attività antiossidante,
antinfiammatorie e
neuromodulatoria
(inibitore MAO-B)**



**Micosporine
(MAA)**

**Protezione UV,
attività antiossidante
e neuromodulatoria
(inibitore MAO-B)**



**Feniletilamina
(FEA)**

**Accumulo dopamina a
livello sinaptico;
potenziamento
trasmissione
dopaminergica**

Le alghe Klamath rappresentano un'ottima fonte di integrazione di vitamina B12 in alternativa a quella animale (o derivati) specie nel caso di soggetti vegetariani e vegani e quindi si può pensare ad un possibile ruolo nella prevenzione dei disturbi dell'umore e nella depressione

Si parla da circa 20 anni del ruolo fondamentale della B12 e dei folati nei processi della memoria ed in senso più generale nella plasticità neuronale

E' riportato in letteratura scientifica che bassi livelli di folati , B12 associati ad alti livelli di omocisteina (il cui metabolismo è strettamente collegato alla presenza di folati e B12) sono correlabili sia con le malattie neurodegenerative quali Alzheimer e Parkinson che con i disordini neuropsichiatrici di diversa gravità clinica: autismo, schizofrenia, depressione

Original Communications

Effect of a Klamath algae product ("AFA-B12") on blood levels of vitamin B12 and homocysteine in vegan subjects: a pilot study

Luciana Baroni¹, Stefano Scoglio², Serena Benedetti³, Chiara Bonetto⁴,
Silvia Pagliarani³, Yanina Benedetti², Marco Rocchi⁵ and Franco Canestrari³

¹Department of Neurorehabilitation, Villa Salus Hospital, Mestre-Venice, Italy; ²Nutrition Research Center, Urbino, Italy;
³Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino "Carlo Bo", Italy; ⁴Department of Medicine and Public Health, University of Verona, Italy; ⁵Department of Human, Natural and Environmental Sciences, University of Urbino "Carlo Bo", Italy.

Received for publication: July 22, 2008; Accepted for publication: January 27, 2009

Presentazione della ricerca in pubblicazione sulla rivista



Gynecological endocrinology

Effect of a two-months treatment with Klamín®, a Klamath algae extract, on the general well-being, antioxidant profile and oxidative status of postmenopausal women.

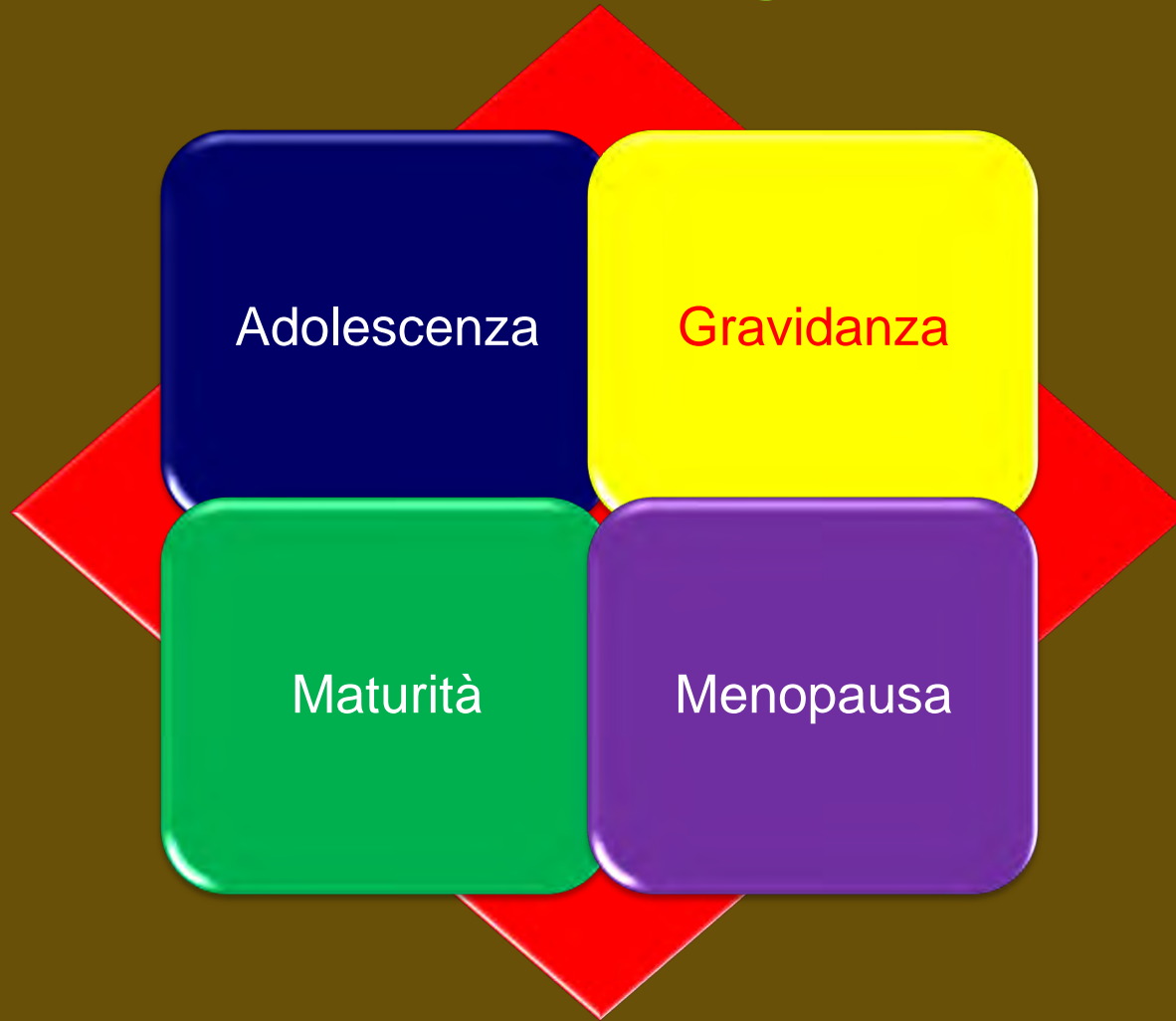
Alessandro D. Genazzani¹, Stefano Scoglio², Serena Benedetti³, Claudia Canino³, Susanna Santagni¹, Erika Rattighieri¹, Franco Canestrari³.

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Modena, Modena, Italy;

²Nutritherapeutic Research Center, Urbino, Italy; ³Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino "Carlo Bo", Italy.

Le fasi della vita della donna secondo la medicina Ayurvedica

"così come in natura ci sono le quattro stagioni il flusso della vita si distingue nelle fasi"



Gli ormoni e la psiche: la grande intuizione clinica

1908

Freud pubblica " tre saggi sulla sessualità "

B.L Lavastine (psichiatra francese)

descrive le tre aree di maggior vulnerabilità
psicologica femminile coincidenti con tre grandi
fluttuazioni endocrine

la sindrome premestruale

il puerperio

la menopausa

Nel 1977 Luine e coll.(J.Neurochemistry) ha prodotto evidenze scientifiche che in questi tre periodi sono presenti

bassi livelli plasmatici di estrogeni

bassi livelli di serotonina a livello centrale
alti livelli plasmatici nei disturbi neurologici



disturbi
dell'umore

I disturbi dell'umore si ripercuotono sul corpo

bassi livelli di estrogeni si accompagnano a bassi livelli di serotonina e
conseguentemente



alterata regolazione delle funzioni
neurovegetative e **gastrointestinali (1)**

e quindi disturbi quali:



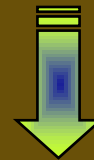
irritabilità-disturbi dell'umore- gonfiore addominale-
colon irritabile- difficoltà digestive- ritenzione idrica e di
conseguenza: aumento di peso e gonfiore

(1) Esiste molta letteratura sul ruolo della serotonina nel tratto gastrointestinale
vedi recentemente Lesurtel e coll - Cell Mol Life 2008,65(6):940-52

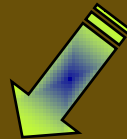
Menopausa

Permanente assenza di mestruazioni dopo un periodo di amenorrea lungo più di un anno (inizio tra i 40 e i 55 anni di età).

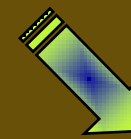
Ridotta produzione di estrogeni



Disturbi vasomotori e modificazione dell'omeostasi neurofisiologica



Condizione di stress ossidativo

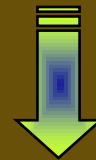


Disturbi dell'umore

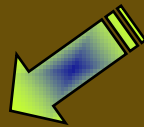
Menopausa e stress ossidativo



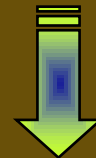
Diminuzione difese antiossidanti
(vitamine C ed E, tioli)



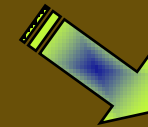
Danno ossidativo da radicali liberi



Vampate di calore
tachicardia,
aumento della
temperatura corporea,
sudorazione,
vasodilatazione



**Accelerazione
dell'aterosclerosi**
aumento
lipoperossidazione
(LDLox, MDA)

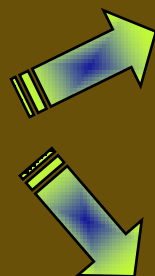


Invecchiamento cutaneo
fotoinvecchiamento della pelle

Integrazione antiossidante (vitamine A,C,E,B₂,B₆,B₁₂)

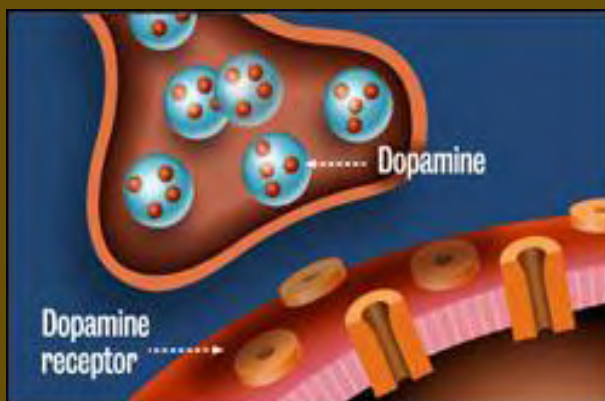
Menopausa e disturbi dell'umore

Diminuzione estrogeni



Riduzione amine neuroattive
(serotonina, noradrenalina,
dopamina)

Riduzione fattore neurotrofico BDNF



Disturbi dell'umore:
insonnia, irritabilità, stanchezza,
depressione

**Farmaci antidepressivi: I-MAO
(inibitori monoamino ossidasi)**

Terapia ormonale sostitutiva (HRT)



Trattamento più efficace verso le problematiche legate alla menopausa

- ✓ Potenziamento difese antiossidanti
- ✓ Riduzione disturbi dell'umore

Restrizione nell'uso della terapia HRT:

incremento del tumore del seno e dell'endometrio
incremento del rischio di infarto miocardico e incidenti tromboembolici vascolari



Richiesta di trattamenti meno iatrogeni per alleviare i sintomi climaterici

Terapia alternativa: Microalga Klamath

Scopo della ricerca

Valutare l'effetto di integratori alimentari a base di alga Klamath verso lo stress ossidativo ed i disturbi dell'umore in donne in menopausa, monitorando prima (T0) e dopo due mesi di supplementazione (T1):

- il profilo antiossidante (vitamine liposolubili)
- la lipoperossidazione (MDA)

In correlazione con le scale psicometriche.

Integratore a base di Klamath

800 mg estratto di Klamath arricchito in FC (15%) e FEA (1%),
220 mg Gomma arabica,
50 mg Amido di mais,
20 mg Calcio fosfato tribasico,
10 mg Magnesio stereato vegetale.

Soggetti

Ambulatorio per la Menopausa del Centro di Endocrinologia Ginecologica
Università di Modena e Reggio Emilia
Prof. Alessandro Gennazzani.

- ❖ 21 donne (età 47-54 anni),
- ❖ presenza di sintomi climaterici da almeno 4 mesi,
- ❖ amenorrea da almeno 12 mesi,
- ❖ assenza di terapia sostitutiva ormonale (HRT).



Prelievi ed analisi biochimiche

Prelievi ematici in provette eparinate ai tempi T0 e T1 per il dosaggio di:

- **vitamine liposolubili** [α , γ - e δ -tocoferolo (vitamina E), retinolo (vitamina A), α - e β -carotene, licopene e luteina (carotenoidi)] (mediante HPLC)
- **MDA**, prodotto tardivo della perossidazione lipidica e marcatore di danno ossidativo alle lipoproteine circolanti (mediante HPLC)

Vitamine liposolubili

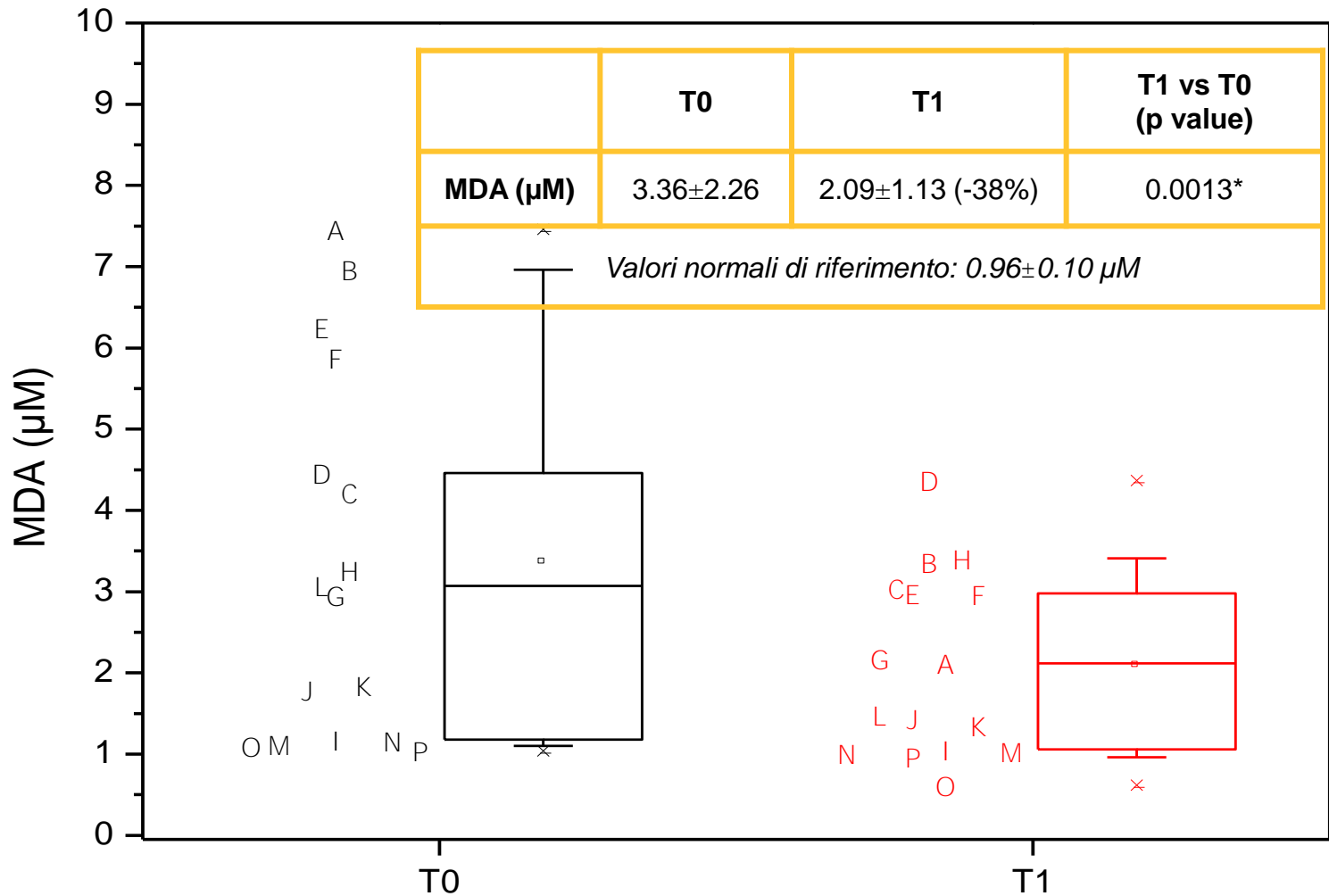
Vitamine (μM)	T0	T1	T1 vs T0 (p value)
Luteina	0.30 0.14	0.43 0.17 (+43%)	0.0045*
Licopene	0.37 0.27	0.51 0.28 (+38%)	0.0016*
α -Carotene	0.15 0.11	0.19 0.08 (+27%)	0.071
β -Carotene	0.41 0.26	0.53 0.28 (+29%)	0.015*
Retinolo	3.00 0.81	3.33 0.69 (+11%)	0.148
δ -Tocoferolo	0.09 0.05	0.12 0.08 (+33%)	0.235
γ -Tocoferolo	0.81 0.45	1.04 0.58 (+28%)	0.096
α -Tocoferolo	15.8 7.3	20.8 8.8 (+32%)	0.006*

In verde: vitamine con livelli significativamente più bassi rispetto ai valori di riferimento

Valori normali di riferimento:

luteina 0.62 0.23 μM , licopene 0.68 0.19 μM ; β -carotene 0.54 0.29 μM , α -tocoferolo 24.3 5.5 μM .

Malonildialdeide (MDA)



KLAMIN e STRESS OSSIDATIVO

Tempo T0

- ❖ **indebolimento generale delle difese antiossidanti plasmatiche (tocoferoli e carotenoidi)**
- ❖ **accumulo di sottoprodotti dell'ossidazione lipidica (MDA)**

**Integratore a base di Klamath
antiossidanti (ficocianina, micosporine) e vitamine (A,C,E,B₂,B₆,B₁₂)**

Tempo T1

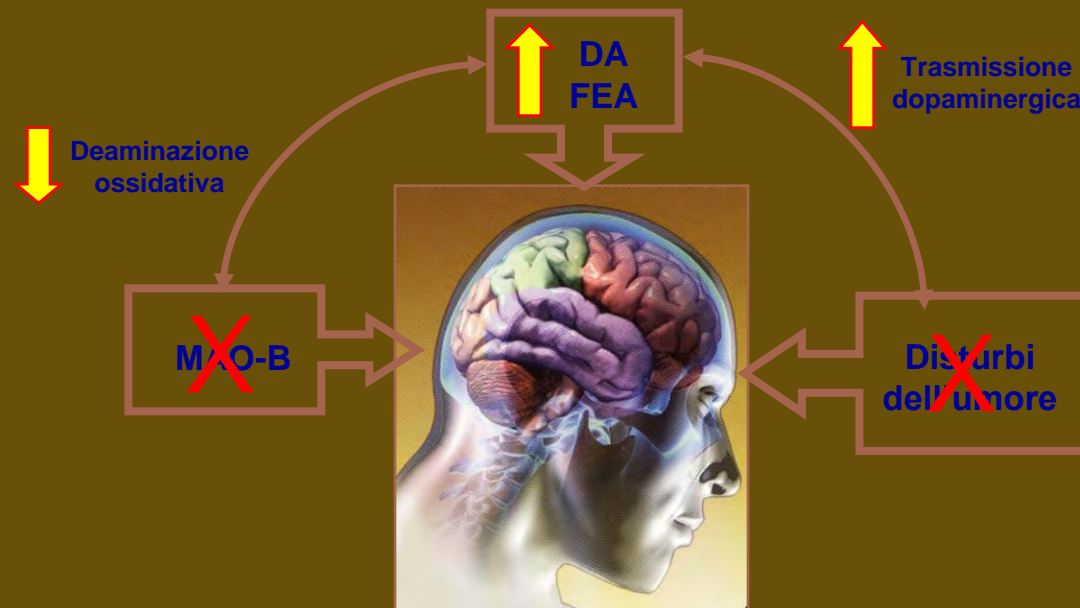
- ❖ **aumento significativo dei livelli di luteina, licopene, β -carotene e α -tocoferolo**
- ❖ **riduzione significativa della MDA**

Rilevanza clinica nella protezione contro i rischi cardiovascolari.

Klamath nei DISTURBI DELL'UMORE

Miglioramento dello stato psico-umorale

Alga Klamath (Klamin):
inibitori MAO-B (ficocianina e micosporine) e feniletilamina (1% DW).



Quindi

Un corretto approccio diagnostico
è fondamentale per la risposta terapeutica

Lo screening biumorale di base
(che il medico ritiene necessario)

Il profilo ormonale (FSH,LH,PRL,TSH,fT3efT4,17 beta estradiolo,estrone,cortisolo
Testosterone,DHEA,DHEAs,SHBG)

La mineralometria ossea computerizzata (MOC)

I markers di turnover osseo

I test psicometrici (per i disturbi dell'umore, per quelli
vasomotori ecc.)

Siamo oggi in grado di integrare

batteria di test per la misurazione
di stress ossidativo e barriera antiossidante
(micronutrienti antiossidanti plasmatici,
MDA, LDL ox ecc.)



I prelievo ematico di controllo
terapia con antiossidanti x 3 mesi
II prelievo ematico dopo 3 mesi
verifica dei risultati



eventuale proseguimento della terapia antiossidante come
mantenimento

E' importante che il medico sia ben informato sulla dieta seguita

La menopausa è diventata troppo medicalizzata con un conseguente disinteresse per la dieta e lo stile di vita

Ornish e coll in Lancet Oncology del settembre 2008 affermano:

Una corretta alimentazione ed un corretto stile di vita influenzano positivamente la stabilità dei cromosomi (telomeri e telomerasi) agendo quindi sui meccanismi di controllo della senescenza e delle malattie cronico-degenerative

Per concludere parliamo di un
alimento funzionale: l'orzo



oltre a contenere:

proteine, carboidrati a basso indice
glicemico, acidi grassi essenziali, aminoacidi,
enzimi, minerali, vitamine

è particolarmente ricco di:

beta-glucani

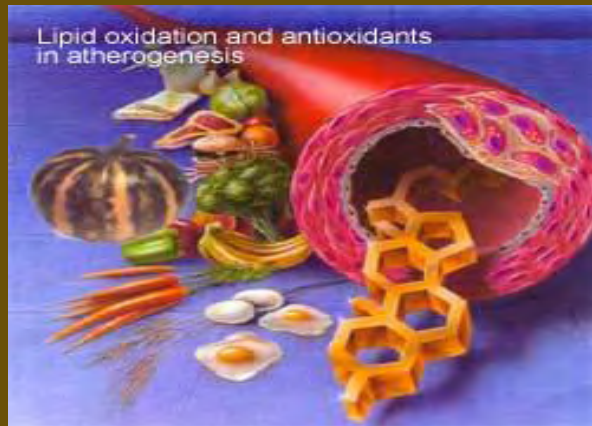
vitamina E – in questo caso sono
presenti tutte le forme



Azioni nutriterapiche dell'orzo

Controllo post-prandiale della glicemia

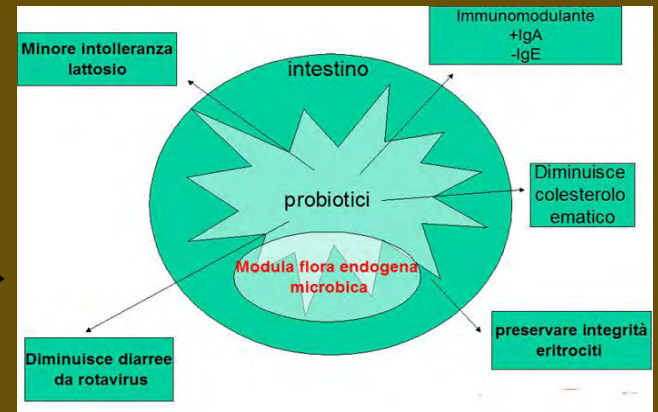
Riduzione della colesterolemia



conseguente riduzione della risposta insulinemica

Riduzione del tempo di transito intestinale

Effetto immunostimolante



Azione anti-radicali liberi , specie a livello post-prandiale

Produzione post-prandiale di radicali liberi

iperglicemia



ipertrigliceridemia



specie reattive
dell'ossigeno ROS



LDL ossidate



disfunzioni endoteliali
aterosclerosi
complicanze diabetiche



orzo



protezione mediante i micronutrienti
antiossidanti

Risultati della ricerca in collaborazione con il Servizio di Diabetologia dell'Ospedale di Urbino (Dr.Vasta)

miglior controllo glicemico dopo 1 ora dal pasto

riduzione della lipoperossidazione (ridotti livelli di MDA)

aumento delle difese antiossidanti (per un ridotto impegno nella gestione dei livelli di radicali liberi)

LAVORO ORIGINALE

S. BENEDETTI¹, C.A CANINO¹,
M. VASTA², M. COCCHI³,
F. CANESTRARI¹

Effetti del consumo di pane bianco e di pane all'orzo sulla glicemia e sullo stress ossidativo postprandiale in pazienti con diabete di tipo II

I destinatari dei benefici effetti dell'orzo

soggetti affetti da patologie cronicodegenerative: esempio il diabete

coloro che praticano attività sportiva

affetti da problemi metabolici a carico dei lipidi- colesterolo

tenuto conto dell'azione antiossidante e quindi preventiva tutti noi dovremmo modificare lo stile di vita alimentare verso alimenti funzionali quali appunto l'orzo, pensiamo che si mangia almeno due volte al giorno!

Ringraziamenti:

Dott.ssa Serena Benedetti che si del
coordinamento delle ricerche

Dott. Stefano Scoglio che ha messo ha
disposizione il materiale per la ricerca

(alga Klamath)

Prof. Alessandro Genazzani che ci ha
fornito i soggetti per lo studio

Dott.ssa Claudia Canino per la parte
analitica