

Giovanni Chetta

INFIAMMAZIONE CRONICA

Dalla risposta adattativa all'inflammazione
sistemica di basso grado

Meccanismi, terreno biologico e medicina integrata



INFIAMMAZIONE CRONICA

Dalla risposta adattativa all'infiammazione sistemica di basso grado

Meccanismi, terreno biologico e medicina integrata

2026

Giovanni Chetta

Sommario

Premessa e Guida alla lettura	5
PARTE I – COMPRENDERE L’INFIAMMAZIONE	7
Capitolo 1 – L’infiammazione: una risposta indispensabile alla vita	8
Capitolo 2 – Il sistema immunitario e la risposta infiammatoria.....	10
Capitolo 3 – I circuiti molecolari dell’infiammazione	12
Capitolo 4 – La risoluzione dell’infiammazione	15
PARTE II – L’INFIAMMAZIONE SISTEMICA CRONICA DI BASSO GRADO	17
Capitolo 5 – Quando l’infiammazione diventa cronica	18
Capitolo 6 – Il terreno biologico: dalla vecchia intuizione alla biologia dei sistemi	20
Capitolo 7 – Stress ossidativo, mitocondri e infiammazione.....	22
Capitolo 8 – Matrice extracellulare, connettivo, endotelio e microcircolo.....	24
Capitolo 9 – Microbiota, barriera intestinale e immunità	26
Capitolo 10 – Tessuto adiposo e infiammazione metabolica	28
Capitolo 11 – Muscolo, sedentarietà e immunometabolismo	30
Capitolo 12 – Stress, sistema nervoso, ormoni, sonno e ritmi circadiani	32
Capitolo 13 – Exposoma, infezioni persistenti e altri driver	34
PARTE III – LE CONSEGUENZE CLINICHE	36
Capitolo 14 – Infiammazione, obesità, diabete e malattie cardiovascolari	37
Capitolo 15 – Infiammazione e apparato muscolo-scheletrico	39
Capitolo 16 – Neuroinfiammazione e salute mentale	41
Capitolo 17 – Autoimmunità, cancro e invecchiamento	43
PARTE IV – MISURARE L’INFIAMMAZIONE	45
Capitolo 18 – Biomarcatori, composizione corporea e valutazione del terreno.....	46
PARTE V – RIDURRE IL CARICO INFIAMMATORIO	48
Capitolo 19 – Nutrizione antinfiammatoria e immunonutrizione	49
Capitolo 20 – Nutraceutica, probiotici e modulazione del microbiota	52
Capitolo 21 – Exercise Physiology come terapia antinfiammatoria	55
PARTE VI – MEDICINA INTEGRATA DELL’INFIAMMAZIONE CRONICA	59
Capitolo 22 – Dalla teoria alla gestione integrata	60
Conclusioni.....	62
Appendici	63
Appendice A – Principali biomarcatori dell’infiammazione e loro interpretazione	63

Appendice B – Nutraceutici: meccanismi, evidenze e attenzioni.....	63
Appendice C – Probiotici e prebiotici: esempi e criteri di scelta	64
Appendice D – Esempio di progressione Exercise Physiology	64
Appendice E – Checklist dei principali driver della SCI	65
Appendice F – Glossario essenziale	65
Bibliografia essenziale.....	67
L'Autore.....	69

Premessa e Guida alla lettura

Il baricentro del volume è rappresentato dall'infiammazione sistemica cronica di basso grado (SCI). Non è una diagnosi autonoma e non può essere utilizzata come spiegazione universale dei disturbi cronici; rappresenta piuttosto un assetto biologico trasversale che può contribuire alla progressione di patologie metaboliche, cardiovascolari, muscolo-scheletriche e neurodegenerative. Il suo interesse deriva proprio dalla capacità di mettere in relazione adiposità viscerale, alimentazione, sedentarietà, stress, sonno, microbiota, infezioni, salute orale e invecchiamento senza ridurre la complessità a una sola causa.

La prospettiva adottata non contrappone medicina convenzionale e medicina integrata. La medicina convenzionale rimane indispensabile per diagnosi e trattamento delle patologie definite; l'approccio integrato acquista valore quando coordina nutrizione, Exercise Physiology, sonno, ritmi circadiani, microbiota e nutraceutica attorno a obiettivi verificabili. L'integrazione, se vuole essere scientifica, deve saper abbandonare le spiegazioni che non resistono alla verifica e conservare invece le intuizioni compatibili con la fisiologia e con le evidenze disponibili.

Un principio accompagna l'intero volume: l'infiammazione non è il nemico ma un meccanismo essenziale di difesa, adattamento e riparazione. Il problema nasce quando il segnale non si risolve, viene riattivato di continuo oppure si estende a livello sistemico. Gestire l'infiammazione cronica significa quindi ridurre i fattori che la mantengono e recuperare, per quanto possibile, la capacità di passare dall'attivazione alla risoluzione; non significa sopprimere indiscriminatamente ogni risposta infiammatoria.

Guida alla lettura

Il volume può essere letto in sequenza oppure consultato per nuclei tematici. La lettura continua consente di seguire il percorso che dalla fisiologia dell'infiammazione conduce alla cronicizzazione, ai principali driver sistemici, alle conseguenze cliniche e infine agli strumenti di valutazione e intervento. La consultazione per singoli capitoli è invece utile quando si desidera approfondire un determinato meccanismo, un distretto biologico o una specifica strategia integrata.

Nel testo il termine terreno biologico viene impiegato in senso operativo e non come spiegazione generica della malattia. Comprende composizione corporea, metabolismo, funzione mitocondriale, matrice extracellulare, microbiota, regolazione neuroendocrina, patrimonio genetico ed epigenetico, esposizioni ambientali e riserva funzionale. Questa definizione permette di ricondurre il concetto a fattori osservabili, misurabili e, almeno in parte, modificabili.

Le indicazioni nutrizionali, nutraceutiche e relative all'esercizio fisico vengono presentate distinguendo sempre il meccanismo biologico dalla dimostrazione di un beneficio clinico. Un effetto osservato in vitro, in un modello animale o su un biomarcatore non equivale automaticamente a un vantaggio terapeutico. Quando le evidenze sono incomplete, eterogenee o dipendenti dal contesto, il testo lo segnala e mantiene separati ciò che è plausibile, ciò che è dimostrato e ciò che rimane da verificare.

Alcuni strumenti editoriali accompagnano la lettura. “Fermati un attimo” richiama l’attenzione su un passaggio che merita di essere assimilato prima di proseguire: non aggiunge nozioni accessorie, ma invita a collegare il concetto appena discusso al quadro generale. “Messaggi chiave” raccoglie invece i punti essenziali di una sezione o di un capitolo, così da rendere immediatamente riconoscibili le informazioni che hanno maggiore valore interpretativo.

Il “Take home message” conclude i passaggi nei quali è utile tradurre la fisiologia in un orientamento concreto. Non rappresenta una prescrizione né un protocollo universale: sintetizza ciò che il lettore dovrebbe portare con sé e applicare, quando appropriato, alla valutazione del singolo soggetto. Questi richiami non sostituiscono il testo principale, ma ne facilitano una lettura a più livelli, dalla comprensione dei meccanismi alla loro possibile ricaduta pratica.

Le parti dedicate alla medicina integrata vanno lette nello stesso modo. Nutrizione, Exercise Physiology, sonno, ritmi circadiani, microbiota e nutraceutica sono strumenti che possono contribuire alla gestione del carico infiammatorio, ma devono essere inseriti nel contesto clinico individuale e non sostituiscono diagnosi o terapie necessarie. L’obiettivo del volume è mostrare come questi interventi possano essere coordinati in modo razionale, verificabile e progressivo, evitando sia la frammentazione terapeutica sia la ricerca di una singola causa o di una singola soluzione.

PARTE I – COMPRENDERE L'INFIAMMAZIONE

Capitolo 1 – L’infiammazione: una risposta indispensabile alla vita

L’infiammazione viene spesso descritta come un fenomeno da contrastare. Questa rappresentazione è incompleta: senza una risposta infiammatoria efficace non sarebbero possibili il controllo delle infezioni, la rimozione dei tessuti danneggiati e l’avvio dei processi di riparazione. La questione clinicamente rilevante non è quindi la semplice presenza dell’infiammazione bensì la sua intensità, la sua durata, la sede in cui si sviluppa e soprattutto la capacità dell’organismo di portarla a termine.

Omeostasi, allostasi e costo dell’adattamento

L’omeostasi non corrisponde a un’immobilità biologica. L’organismo conserva la propria stabilità attraverso continue regolazioni di flussi energetici, ormonali, nervosi e immunitari. L’allostasi descrive proprio questa stabilità ottenuta mediante cambiamento. Una risposta infiammatoria acuta rappresenta un esempio di allostasi: consuma energia, modifica il metabolismo e ridistribuisce risorse verso la difesa e la riparazione. Se lo stimolo persiste o se le risposte di recupero diventano insufficienti, il costo allostatico aumenta e può trasformarsi in carico allostatico, condizione nella quale il meccanismo di adattamento contribuisce esso stesso al danno.

Danno, pericolo e risposta adattativa

Il sistema immunitario innato riconosce microrganismi e segnali di danno mediante recettori capaci di identificare pattern molecolari ricorrenti. I PAMP derivano soprattutto dai patogeni; i DAMP vengono invece liberati o esposti da cellule stressate o lesionate. Questa distinzione spiega perché possa esistere un’infiammazione sterile, come accade in ischemia, trauma, eccesso di nutrienti, deposito di cristalli o necrosi, anche in assenza di infezione. Il significato biologico della risposta resta simile: circoscrivere il danno, eliminare ciò che non è più funzionale e creare le condizioni per la riparazione.

Infiammazione locale e risposta sistemica

La risposta locale coinvolge modificazioni del microcircolo, aumento della permeabilità, richiamo leucocitario e produzione di mediatori. Quando il segnale è sufficientemente intenso, la comunicazione si estende all’intero organismo attraverso citochine, ormoni, sistema nervoso autonomo e proteine della fase acuta. Febbre, variazioni dell’appetito, sonnolenza e ridistribuzione dei substrati energetici non sono quindi manifestazioni casuali ma parti coordinate di una risposta sistemica. Il problema emerge quando un assetto nato per essere temporaneo diventa una condizione persistente.

La sequenza vascolare e cellulare

Vasodilatazione e aumento della permeabilità facilitano l’arrivo di proteine plasmatiche e cellule immunitarie nel tessuto interessato. Neutrofili e monociti vengono reclutati attraverso una sequenza ordinata di rotolamento (rolling), adesione ed extravasazione, regolata dall’endotelio e da chemochine. Nelle ore successive i macrofagi assumono un ruolo decisivo: eliminano detriti, coordinano la transizione dalla fase effettoria alla riparazione e partecipano alla risoluzione. La

stessa cellula può quindi sostenere fasi molto diverse del processo a seconda dei segnali ricevuti dal microambiente.

Riparazione, rigenerazione e fibrosi

Quando l'agente lesivo viene rimosso e la struttura del tessuto lo consente, la riparazione può avvicinarsi alla restitutio ad integrum. In altre condizioni prevale la deposizione di matrice extracellulare e la cicatrice. La fibrosi non è un processo separato dall'infiammazione: è spesso l'esito di una riparazione reiterata o non conclusa, nella quale fibroblasti, macrofagi, TGF- β , metalloproteasi e matrice extracellulare rimangono cronicamente attivati. La persistenza dello stimolo trasforma così una strategia protettiva in una causa di perdita funzionale.

Quando una risposta utile diventa patologica

La cronicizzazione può derivare da persistenza dell'agente, difetto di risoluzione, esposizioni ripetute o presenza simultanea di più driver di bassa intensità. In questo contesto la risposta non raggiunge necessariamente l'intensità dell'infiammazione acuta; può invece mantenersi a livelli modesti ma continui. Proprio questa continuità rende l'infiammazione sistemica cronica di basso grado biologicamente rilevante: piccole deviazioni ripetute per anni possono modificare endotelio, metabolismo, immunità, sistema nervoso e composizione corporea.

La distinzione decisiva non è stabilire se l'infiammazione sia, in assoluto, «buona» o «cattiva». Conta la proporzione rispetto allo stimolo e conta la capacità di concludere la risposta. Intensità, durata e recupero determinano il passaggio dalla fisiologia alla patologia.

Capitolo 2 – Il sistema immunitario e la risposta infiammatoria

Per comprendere l'infiammazione cronica occorre superare la rappresentazione del sistema immunitario come semplice apparato di difesa. L'immunità è un sistema di sorveglianza, comunicazione e manutenzione tissutale che dialoga con metabolismo, sistema endocrino, sistema nervoso, microbiota e matrice extracellulare.

Barriere e immunità innata

Cute, mucose, muco, peptidi antimicrobici e microbiota costituiscono una prima linea di difesa. Se questa barriera viene superata, cellule dell'immunità innata riconoscono rapidamente segnali di pericolo attraverso recettori conservati. La risposta è veloce e non richiede l'espansione clonale tipica dell'immunità adattativa. Neutrofili, monociti, macrofagi, cellule dendritiche, mastociti e cellule NK partecipano con compiti diversi ma strettamente coordinati.

Immunità adattativa e memoria

L'immunità adattativa costruisce una risposta antigene-specifica attraverso linfociti T e B. La prima esposizione richiede tempo per l'attivazione, l'espansione clonale e la differenziazione; le esposizioni successive possono invece evocare risposte più rapide grazie alla memoria immunologica. L'adattativa non sostituisce l'innata: ne utilizza molti meccanismi effettori e, contemporaneamente, ne viene orientata attraverso la presentazione dell'antigene e il contesto citochinico.

Neutrofili, monociti e macrofagi

I neutrofili sono specialisti della risposta rapida: fagocitosi, produzione di specie reattive, degranulazione e NET contribuiscono alla difesa ma possono danneggiare i tessuti se la risposta è eccessiva. I monociti entrano nei tessuti e possono differenziarsi in macrofagi, cellule altamente plastiche. La tradizionale distinzione M1/M2 è utile come schema didattico ma descrive solo gli estremi di un continuum: in vivo i macrofagi assumono fenotipi intermedi determinati dal microambiente.

Cellule dendritiche, mastociti e cellule NK

Le cellule dendritiche collegano immunità innata e adattativa, campionando antigeni e presentandoli ai linfociti T. I mastociti rispondono rapidamente a segnali immunologici e tissutali, liberando mediatori vasoattivi e citochine; le cellule NK riconoscono e rimuovono cellule infettate o trasformate senza la necessità di una precedente sensibilizzazione antigene-specifica. La loro attività dimostra quanto la risposta infiammatoria sia distribuita fra sistemi di sorveglianza complementari.

Linfociti T, B e tolleranza

I linfociti T helper coordinano la risposta attraverso profili funzionali differenti; i linfociti citotossici eliminano cellule bersaglio; i T regolatori limitano l'espansione delle risposte e favoriscono la tolleranza. I linfociti B producono anticorpi e partecipano alla memoria. La tolleranza immunologica evita che una risposta protettiva venga diretta in modo persistente contro antigeni

innocui o strutture dell'ospite. Quando i circuiti di tolleranza vengono meno, aumenta la probabilità di autoimmunità.

Complemento, citochine e chemochine

Il complemento è una cascata proteica che opsonizza, richiama cellule e può determinare lisi; partecipa anche alla rimozione di cellule apoptotiche e immunocomplessi. Le citochine coordinano il comportamento cellulare, mentre le chemochine guidano il traffico leucocitario. Parlare di citochine semplicemente pro o antinfiammatorie è riduttivo: il loro effetto dipende dalla concentrazione, dal timing, dal recettore espresso e dal tessuto.

Trained immunity

L'immunità innata può acquisire una memoria funzionale attraverso riprogrammazione epigenetica e metabolica di cellule mature e progenitori mieloidi. La trained immunity migliora in alcuni contesti la risposta a infezioni successive ma può anche sostenere iper-reattività cronica. Studi recenti la collegano a periodontite, aterosclerosi e altre condizioni infiammatorie, mostrando come esperienze immunologiche pregresse possano modificare a lungo il terreno biologico (Hajishengallis, Netea e Chavakis, 2025).

L'immunità funziona come una rete coordinata, non come una successione di reparti indipendenti. La qualità della risposta dipende dall'equilibrio fra eliminazione del pericolo, tolleranza e contenimento del danno collaterale; quando uno di questi elementi viene meno, la stessa risposta difensiva può perdere efficienza o diventare lesiva.

Capitolo 3 – I circuiti molecolari dell'infiammazione

L'infiammazione non dipende da una singola molecola. È una rete nella quale sensori di pericolo, fattori trascrizionali, metaboliti lipidici, specie reattive e circuiti di retroazione convergono e si influenzano reciprocamente. La comprensione di questi snodi consente di interpretare sia i farmaci antinfiammatori sia gli effetti più gradualmente degli interventi sullo stile di vita.

PAMP, DAMP e recettori di riconoscimento

I Pattern Recognition Receptors riconoscono configurazioni molecolari caratteristiche di microrganismi o danno. Tra questi, Toll-like receptors e NOD-like receptors rappresentano famiglie centrali. La stessa via può essere attivata da segnali molto diversi: prodotti batterici, acidi grassi, cristalli, ATP extracellulare o frammenti di matrice. Questo spiega perché infezione, danno meccanico e sovraccarico metabolico possano convergere su risposte intracellulari simili.

NF-κB e MAPK

NF-κB è uno dei principali fattori trascrizionali dell'infiammazione. In condizioni di riposo viene trattenuto nel citoplasma; dopo l'attivazione di recettori appropriati trasloca nel nucleo e induce geni per citochine, molecole di adesione ed enzimi effettori. Le MAPK partecipano in parallelo alla regolazione di proliferazione, stress e risposta immunitaria. La loro attivazione non è patologica in sé: lo diventa quando il segnale rimane persistente o viene ripetutamente riattivato.

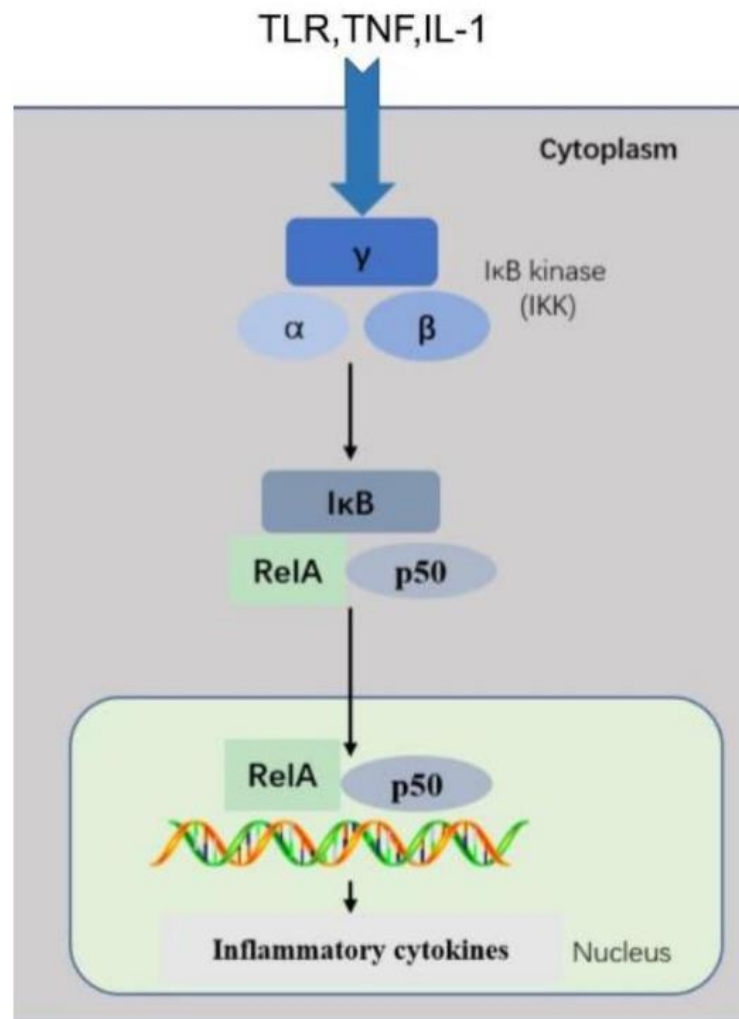


Figura 3.1 – Schema semplificato dell'attivazione di NF-κB da parte di segnali proinfiammatori.

Inflammasomi e NLRP3

Gli inflammasomi sono complessi multiproteici che convertono segnali di pericolo in attivazione della caspasi-1 e maturazione di IL-1β e IL-18. NLRP3 è il più studiato perché risponde a segnali metabolici, cristalli, alterazioni mitocondriali e stress cellulare. Il suo ruolo nelle malattie metaboliche, reumatiche e neurodegenerative è oggi considerato centrale, tanto da rappresentare un bersaglio farmacologico in sviluppo (Vande Walle e Lamkanfi, 2024; Ramachandran et al., 2024).

JAK/STAT e reti citochiniche

Molte citochine segnalano attraverso la via JAK/STAT. Il legame al recettore attiva chinasi associate alla membrana, che fosforilano STAT e ne consentono la traslocazione nel nucleo. L'effetto finale dipende dalla combinazione di recettori, STAT coinvolti e segnali concomitanti. Questo livello di integrazione aiuta a comprendere perché l'infiammazione cronica non possa essere ridotta alla misurazione di una sola citochina.

COX, LOX, prostaglandine e leucotrieni

L'acido arachidonico liberato dalle membrane cellulari viene trasformato attraverso ciclossigenasi e lipossigenasi in eicosanoidi con attività vasoattiva, nocicettiva e immunomodulante. Le prostaglandine contribuiscono a febbre, dolore e regolazione vascolare; i leucotrieni partecipano al reclutamento cellulare e alle risposte bronchiali. Tuttavia la stessa famiglia lipidica comprende anche mediatori pro-risolutivi: il metabolismo lipidico non è quindi solo proinfiammatorio ma cambia qualità durante le diverse fasi della risposta.

ROS e RNS come mediatori

Le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto sono spesso associate al danno ossidativo ma a basse concentrazioni svolgono funzioni di segnalazione. Regolano fosforilazione, espressione genica, difesa antimicrobica e adattamento all'esercizio. La distinzione decisiva è fra produzione transitoria e controllata e produzione eccessiva, persistente o mal localizzata. Anche in questo caso la fisiologia precede la patologia.

Endotelio e adesione leucocitaria

L'endotelio interpreta segnali emodinamici, metabolici e immunitari. Durante l'infiammazione aumenta l'espressione di selectine e molecole di adesione, facilita il passaggio leucocitario e modifica il tono vascolare. Una stimolazione cronica da iperglicemia, lipoproteine modificate, fumo o citochine favorisce disfunzione endoteliale, passaggio chiave verso aterosclerosi e danno microvascolare.

Queste vie molecolari acquistano significato soprattutto quando vengono lette insieme. In alcuni contesti clinici è utile agire su un singolo nodo, ma la cronicità nasce spesso dalla convergenza di più circuiti e dal loro reciproco rinforzo. È questa rete, più del singolo mediatore, a spiegare la persistenza del segnale.

Capitolo 4 – La risoluzione dell’infiammazione

La fine dell’infiammazione non corrisponde a un semplice esaurimento dei mediatori. È un programma attivo e altamente coordinato. Questa acquisizione ha modificato il modo di interpretare la cronicità: una parte delle patologie non deriva soltanto da eccessiva attivazione ma anche da una risoluzione incompleta o tardiva.

Spegnimento e risoluzione non sono sinonimi

Ridurre un mediatore proinfiammatorio può attenuare il segnale senza necessariamente ripristinare l’omeostasi. La risoluzione comprende arresto del reclutamento neutrofilico, apoptosi delle cellule effettrici, efferocitosi, rimozione dei detriti, riprogrammazione dei macrofagi e riattivazione dei programmi di riparazione. È quindi una fase biologicamente produttiva, non una semplice assenza di infiammazione.

Efferocitosi e riprogrammazione dei macrofagi

Le cellule apoptotiche devono essere riconosciute e rimosse senza liberare contenuti proinfiammatori. L’efferocitosi svolta soprattutto dai macrofagi consente questa rimozione ordinata e contemporaneamente induce segnali che favoriscono la riparazione. Se il processo è inefficiente, i residui cellulari possono andare incontro a necrosi secondaria e mantenere attiva l’infiammazione.

Lipossine e mediatori specializzati pro-risolutivi

Lipossine, resolvine, protectine e maresine appartengono a famiglie di mediatori lipidici che promuovono la conclusione della risposta. Le resolvine e altre classi possono derivare da acidi grassi omega-3 EPA e DHA. La loro attività comprende limitazione del reclutamento neutrofilico, incremento della fagocitosi e supporto alla riparazione. La ricerca clinica è promettente ma non giustifica la semplificazione secondo cui l’assunzione di omega-3 equivalga automaticamente alla produzione ottimale di SPM.

Omega-3: substrato, non interruttore

EPA e DHA modificano la composizione delle membrane e il profilo dei mediatori lipidici; possono inoltre influenzare espressione genica e segnalazione. L’effetto dipende tuttavia da dose, stato di base, dieta complessiva, competizione metabolica e capacità enzimatica. Gli omega-3 vanno quindi considerati parte di un contesto pro-risolutivo più ampio, non un sostituto delle altre condizioni necessarie alla risoluzione.

Quando la risoluzione fallisce

Persistenza dell’agente lesivo, carico metabolico, ipossia, difetti dell’efferocitosi, stress ossidativo e senescenza possono ostacolare la risoluzione. Il risultato è un tessuto che rimane in una condizione intermedia: non più in fase acuta ma neppure completamente riparato. Questa condizione è particolarmente rilevante in aterosclerosi, obesità, fibrosi e patologie neurodegenerative. La risoluzione diventa così un ponte concettuale fra infiammazione acuta e cronicità.

La risoluzione completa il significato biologico dell'infiammazione: una difesa che non sa tornare all'equilibrio resta un processo incompiuto. Nella cronicità il problema può dipendere tanto da un'attivazione eccessiva quanto dall'insufficienza dei meccanismi che dovrebbero chiudere ordinatamente la risposta.

PARTE II – L'INFIAMMAZIONE SISTEMICA CRONICA DI BASSO GRADO

Capitolo 5 – Quando l’infiammazione diventa cronica

L’infiammazione sistemica cronica di basso grado non presenta sempre i segni evidenti dell’infiammazione classica. È spesso subclinica, sostenuta da stimoli multipli e capace di modificare lentamente il funzionamento di organi distanti. Proprio questa diffusione rende utile pensarla come un fenotipo sistemico, più che come un singolo processo localizzato.

Acuta, cronica e sistemica di basso grado

L’infiammazione acuta è intensa, temporalmente circoscritta e orientata alla rimozione di una minaccia. La cronica classica può concentrarsi in un tessuto nel quale persiste l’agente o una risposta immunitaria. La SCI, invece, tende a mostrare incrementi modesti e persistenti di segnali infiammatori, associati a sedentarietà, adiposità viscerale, alterazioni metaboliche, stress, invecchiamento e altre esposizioni. Furman e collaboratori hanno proposto questo modello come elemento trasversale a numerose malattie croniche.

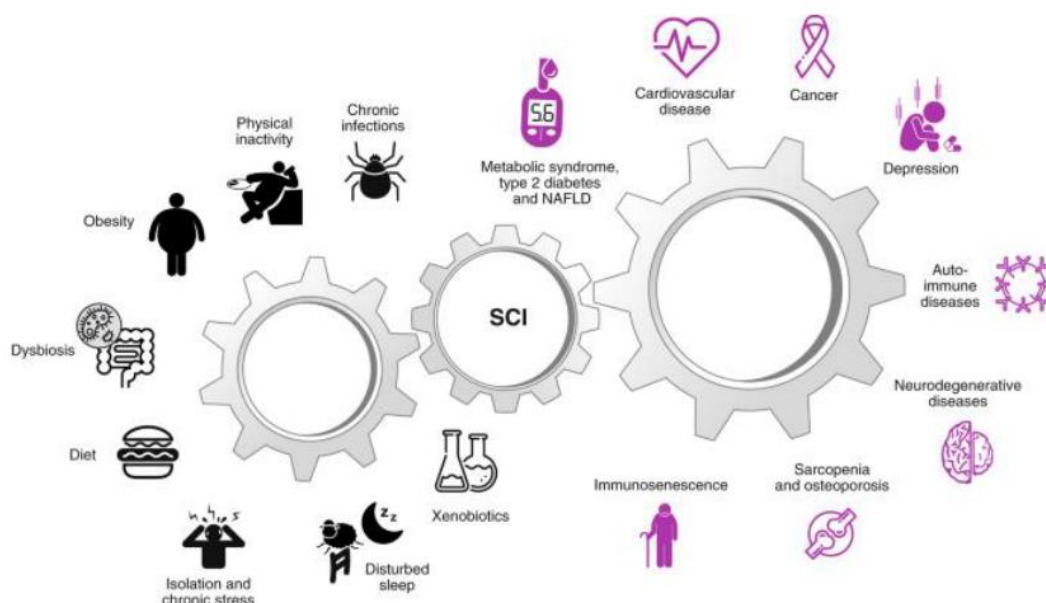


Figura 5.1 – Principali fattori scatenanti e principali conseguenze dell’infiammazione cronica sistemica di basso grado.

Persistenza, amplificazione e rete

Un singolo driver raramente spiega l’intero quadro. Adiposità viscerale, disbiosi, deprivazione di sonno, fumo, periodontite e insulino-resistenza possono sommarsi e rinforzarsi. Citochine, lipidi bioattivi, segnali nervosi e metaboliti circolano fra tessuti e modificano il comportamento di organi che inizialmente non erano sede del problema. La SCI è quindi un fenomeno di rete.

Metainflammation e immunometabolismo

Il termine metainflammation descrive l’infiammazione cronica indotta da eccesso o alterata gestione dei nutrienti. L’immunometabolismo studia invece come il metabolismo cellulare condizioni il comportamento immunitario e viceversa. Macrofagi, linfociti e altre cellule cambiano l’utilizzo di glucosio, lipidi e aminoacidi durante l’attivazione; nello stesso tempo segnali immunitari modificano il metabolismo dell’intero organismo. Questa reciprocità è centrale nell’obesità e nel diabete tipo 2.

Inflammaging e immunosenescenza

Con l'età aumenta la probabilità di un tono infiammatorio basale più elevato, fenomeno definito inflammaging. Non deriva da un unico meccanismo: contribuiscono accumulo di cellule senescenti, danno mitocondriale, alterazioni del microbiota, adiposità viscerale, cambiamenti dell'immunità e esposizioni accumulate. L'immunosenescenza, cioè la rimodulazione dell'immunità associata all'età, può coesistere con maggiore infiammazione e minore efficacia verso nuovi antigeni.

Senescenza cellulare e SASP

Le cellule senescenti arrestano stabilmente la proliferazione ma rimangono metabolicamente attive. Molte sviluppano un fenotipo secretorio, il SASP, composto da citochine, chemochine, proteasi e fattori di crescita. Il SASP può essere utile nella riparazione transitoria ma l'accumulo cronico di cellule senescenti altera il microambiente e favorisce infiammazione, fibrosi e disfunzione tissutale. La senescenza è quindi un esempio di programma fisiologico che diventa sfavorevole quando non viene adeguatamente controllato.

Perché la SCI si autoalimenta

L'infiammazione cronica riduce la sensibilità insulinica, altera l'endotelio, peggiora il sonno, facilita perdita di massa muscolare e modifica il comportamento. Questi effetti aumentano a loro volta i driver che avevano iniziato il processo. Spezzare il circuito richiede quindi interventi multipli: non sempre è sufficiente agire sul biomarcatore più evidente.

La SCI va quindi interpretata come un assetto persistente, spesso subclinico, sostenuto da segnali molteplici e di bassa intensità. Il suo peso clinico aumenta quando questi segnali si sommano, si alimentano a vicenda e riducono progressivamente la riserva adattativa dell'organismo.

Capitolo 6 – Il terreno biologico: dalla vecchia intuizione alla biologia dei sistemi

Il concetto storico di terreno può essere mantenuto solo se viene tradotto in termini biologici verificabili. Oggi può essere descritto come la risultante dinamica di patrimonio genetico, regolazione epigenetica, composizione corporea, metabolismo, microbiota, stato neuroendocrino, ambiente, esposizioni e capacità di recupero.

Genotipo, fenotipo ed epigenotipo

Il genotipo definisce possibilità e vincoli ma il fenotipo deriva dall'interazione continua con l'ambiente. L'epigenotipo comprende modificazioni della cromatina e della regolazione genica che rispondono a nutrienti, attività fisica, stress, sonno e altre esposizioni. Non implica che lo stile di vita possa annullare il rischio genetico bensì che la predisposizione si esprima entro reti regolatorie plastiche.

Exposoma e ambiente

L'exposoma include l'insieme delle esposizioni lungo il corso della vita: inquinanti, alimentazione, farmaci, infezioni, attività fisica, condizioni sociali, stress, luce e ritmi. Il concetto è utile perché sposta l'attenzione dalla ricerca di una singola causa verso il carico cumulativo. Nella SCI l'exposoma può essere visto come la sorgente esterna di molte pressioni che convergono sui medesimi nodi biologici.

Carico allostatico e riserva funzionale

Due persone esposte allo stesso stressor non sviluppano necessariamente lo stesso effetto. Differenze nella massa muscolare, funzione mitocondriale, qualità del sonno, stato nutrizionale e riserva cardiorespiratoria modificano la capacità di compenso. La riserva funzionale è quindi parte del terreno: non misura soltanto ciò che è danneggiato ma anche quanto margine adattativo rimane.

Epigenetica, nutrigenetica e nutrigenomica

La nutrigenetica studia come varianti genetiche influenzino la risposta ai nutrienti; la nutrigenomica valuta come nutrienti e bioattivi modulino l'espressione genica. L'epigenetica rappresenta uno dei livelli intermedi. Nella pratica clinica la personalizzazione non dovrebbe però essere ridotta ai test genetici: fenotipo metabolico, abitudini, composizione corporea e risposta agli interventi spesso forniscono informazioni immediatamente più utili.

miRNA e regolazione post-trascrizionale

I microRNA regolano la traduzione di numerosi mRNA e possono modificare reti metaboliche e immunitarie. Esercizio, dieta, ipossia e infiammazione ne influenzano il profilo. Sebbene il loro interesse come biomarcatori sia elevato, l'uso routinario rimane ancora limitato. Il loro valore concettuale sta nel mostrare quanto la regolazione dell'infiammazione avvenga su più livelli contemporaneamente.

MEC, segnali meccanici e terreno

La matrice extracellulare ospita recettori, fattori di crescita, gradienti chimici e segnali meccanici. Le integrine trasferiscono informazioni fra matrice e citoscheletro e influenzano espressione genica, metabolismo e sopravvivenza cellulare. Un tessuto fibrotico o meccanicamente alterato non rappresenta quindi un semplice esito finale: diventa un nuovo microambiente capace di modificare il comportamento delle cellule.

Biologia dei sistemi e medicina integrata

Il vantaggio della biologia dei sistemi non consiste nell'abbandonare diagnosi e meccanismi ma nel collocarli in una rete. La medicina integrata ha senso quando coordina interventi con evidenze diverse ma convergenti su driver identificabili: alimentazione, esercizio, sonno, stress, terapia farmacologica, salute orale, microbiota. Perde invece rigore quando sostituisce meccanismi dimostrabili con spiegazioni generiche o non verificabili.

Il concetto di terreno biologico conserva utilità soltanto se viene tradotto in variabili concrete. Composizione corporea, funzione mitocondriale, microbiota, regolazione neuroendocrina, epigenetica ed exposoma non sono etichette alternative alla diagnosi; sono livelli diversi dello stesso sistema e aiutano a capire perché persone esposte allo stesso stimolo possano reagire in modo diverso.

Capitolo 7 – Stress ossidativo, mitocondri e infiammazione

Le specie reattive e i mitocondri occupano una posizione di confine fra metabolismo e immunità. Ridurre il problema alla formula «radicali liberi uguale danno» porta a errori: gli stessi ROS che in eccesso danneggiano proteine, lipidi e DNA sono indispensabili per segnalazione, difesa antimicrobica e adattamento all'esercizio.

Ormesi redox

Una produzione transitoria di ROS può indurre risposte adattative che aumentano la capacità antiossidante endogena. Questo principio, definito ormesi, spiega perché l'esercizio fisico produca uno stress acuto ma migliori la resilienza nel lungo periodo. L'obiettivo non è quindi azzerare i ROS bensì mantenere un equilibrio nel quale la produzione rimanga compatibile con sistemi di controllo e riparazione.

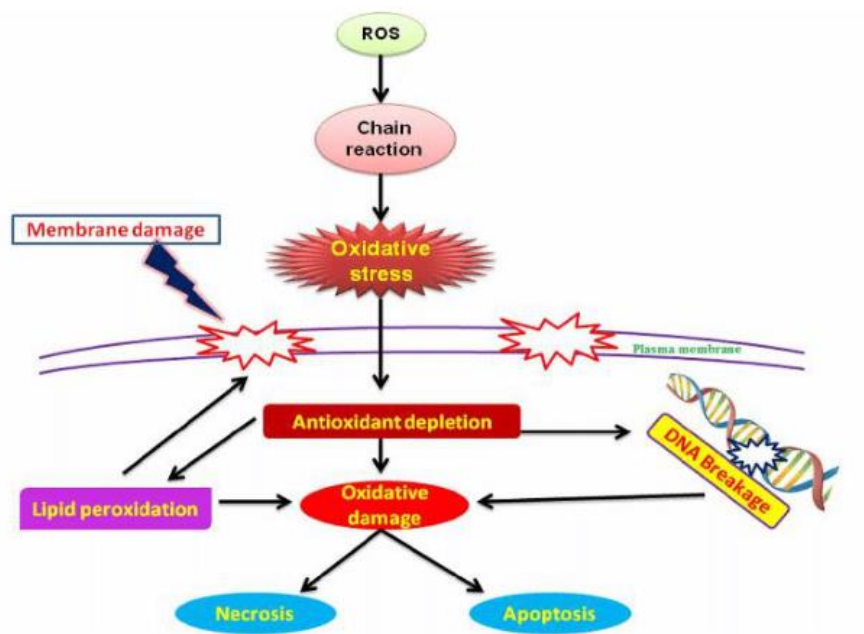


Figura 7.1 – Dallo stress ossidativo al danno biologico: quando la produzione di ROS supera la capacità di controllo e compenso.

SOD, catalasi, glutazione perossidasi e glutazione

Superossido dismutasi, catalasi e glutazione perossidasi costituiscono assi fondamentali della difesa enzimatica. Il glutazione partecipa a reazioni redox, coniugazione e mantenimento dei gruppi tiolici. Minerali come selenio, zinco, rame e manganese agiscono come cofattori in sistemi differenti. Un eccesso indiscriminato di antiossidanti esogeni, tuttavia, può interferire con segnali adattativi e non equivale a una migliore difesa redox.

Keap1-Nrf2-ARE

Nrf2 coordina la risposta a stress elettrofilo e ossidativo. In condizioni basali Keap1 ne favorisce la degradazione; in presenza di opportuni segnali Nrf2 si stabilizza, entra nel nucleo e attiva geni di difesa. Composti alimentari come il sulforafano interagiscono con questa via. La risposta Nrf2 è un

esempio di come piccole sollecitazioni possano stimolare capacità endogene anziché agire come semplici scavenger.

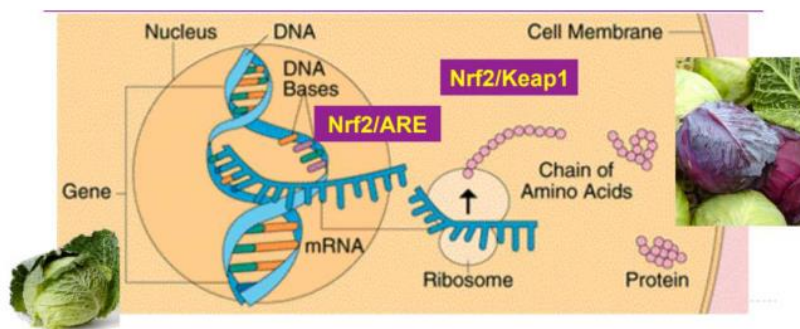


Figura 7.2 – La via Keap1–Nrf2–ARE come cardine della risposta antiossidante adattativa.

Mitocondri come sensori metabolici

I mitocondri producono ATP ma partecipano anche a biosintesi, segnalazione del calcio, apoptosi e immunità. La disponibilità di substrati e il flusso elettronico influenzano la produzione di ROS. Quando la funzione mitocondriale si altera, frammenti di mtDNA e segnali metabolici possono comportarsi come DAMP, attivando vie infiammatorie compreso NLRP3.

Autofagia, mitofagia e biogenesi

L'autofagia rimuove componenti cellulari danneggiati e ricicla substrati; la mitofagia seleziona i mitocondri disfunzionali. In parallelo la biogenesi mitocondriale, regolata fra gli altri da PGC-1 α , rinnova la capacità energetica. Sedentarietà, eccesso calorico e invecchiamento possono ridurre l'efficienza di questo turnover, mentre l'esercizio rappresenta uno dei più potenti stimoli fisiologici di rimodellamento mitocondriale.

DNA, lipidi, proteine e matrice

Quando la produzione di specie reattive supera in modo persistente le difese e la capacità di riparazione, aumenta la perossidazione lipidica, l'ossidazione proteica e il danno al DNA. Anche la matrice extracellulare viene modificata attraverso proteasi e cross-linking. Il danno genera ulteriori DAMP e crea un circuito di amplificazione fra stress ossidativo e infiammazione.

Il punto non è eliminare i ROS, che partecipano alla segnalazione e all'adattamento, bensì conservarne il controllo. Quando produzione, compartimentalizzazione e sistemi di difesa perdono equilibrio, stress ossidativo e infiammazione possono sostenersi reciprocamente e coinvolgere mitocondri, DNA e matrice extracellulare.

Capitolo 8 – Matrice extracellulare, connettivo, endotelio e microcircolo

Cellula e microambiente sono inseparabili. La matrice extracellulare, il glicocalice endoteliale e il microcircolo determinano quanto efficacemente nutrienti, ormoni, cellule immunitarie e metaboliti possano raggiungere i tessuti e venire rimossi.

MEC come sistema informativo

Collagene, elastina, proteoglicani, glicoproteine e acqua formano una struttura dinamica. La matrice lega fattori di crescita, trasmette tensioni meccaniche e regola migrazione e differenziazione cellulare. Alterazioni quantitative e qualitative della MEC possono quindi cambiare il comportamento delle cellule anche dopo la scomparsa dello stimolo iniziale.

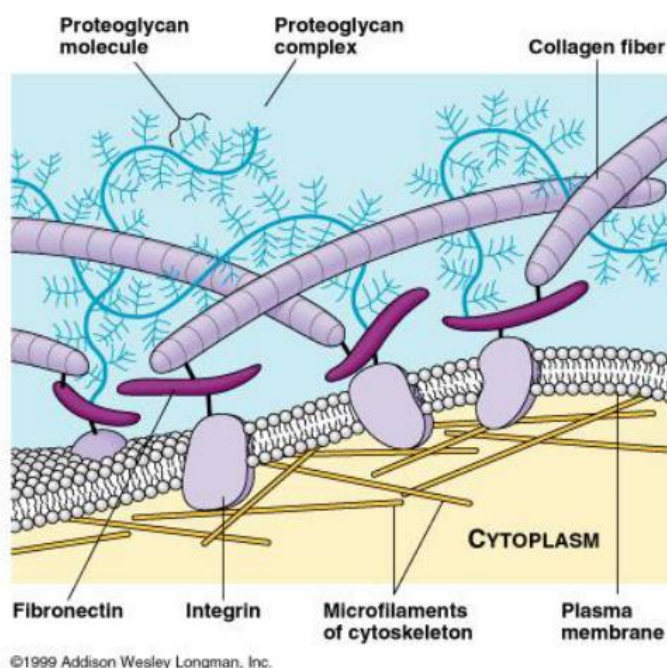


Figura 8.1 – La matrice extracellulare come interfaccia dinamica tra ambiente, membrana cellulare e citoscheletro.

Integrine e meccanotrasduzione

Le integrine collegano la matrice al citoscheletro e consentono alla cellula di percepire rigidità, tensione e composizione dell'ambiente. La meccanotrasduzione influenza vie come FAK, YAP/TAZ e MAPK, con effetti su proliferazione, metabolismo e infiammazione. Questo legame è particolarmente evidente in fibrosi, adattamento muscolo-tendineo e rimodellamento vascolare.

MMP, TIMP e rimodellamento

Le metalloproteasi degradano componenti della matrice e sono necessarie alla riparazione. I TIMP ne modulano l'attività. Uno squilibrio persistente può favorire degradazione eccessiva oppure accumulo fibrotico. L'infiammazione cronica modifica entrambi i sistemi, contribuendo alla perdita di architettura tissutale.

Endotelio e glicocalice

L'endotelio regola permeabilità, tono vasale, coagulazione e traffico leucocitario. Il glicocalice crea un'interfaccia protettiva sensibile alle forze di taglio e al metabolismo. Iperglicemia, stress ossidativo e infiammazione possono danneggiarlo, riducendo la disponibilità di ossido nitrico e facilitando adesione cellulare e permeabilità.

Microcircolo e infiammazione

Nei piccoli vasi avviene lo scambio reale fra sangue e tessuti. Disfunzione endoteliale, rarefazione capillare e alterazioni reologiche riducono la capacità di ossigenazione e rimozione dei metaboliti. La conseguente ipossia può attivare HIF e ulteriori circuiti infiammatori. L'esercizio, migliorando funzione endoteliale e perfusione, interviene quindi anche su questo livello.

Fibrosi come memoria del danno

Quando il tessuto riceve ripetuti segnali di riparazione, fibroblasti e miofibroblasti possono mantenere una produzione eccessiva di matrice. La fibrosi rappresenta in questo senso una memoria strutturale del danno. Intervenire precocemente sui driver può essere più efficace che tentare di modificare una struttura ormai stabilmente rimodellata.

La matrice extracellulare non è lo sfondo passivo sul quale agiscono le cellule. Regola scambi, segnali meccanici, riparazione e microcircolo; per questo un'infiammazione persistente può lasciare una vera impronta strutturale attraverso rimodellamento e fibrosi. Intervenire sui driver prima che questa impronta si stabilizzi ha un significato preventivo oltre che terapeutico.

Capitolo 9 – Microbiota, barriera intestinale e immunità

L'intestino rappresenta una superficie di scambio enorme, esposta quotidianamente ad alimenti, metaboliti e microrganismi. La salute immunitaria dipende dalla capacità di tollerare ciò che è innocuo, contenere ciò che è potenzialmente patogeno e mantenere una barriera selettiva.

Microbiota, microbioma e metaboloma

Il microbiota indica la comunità microbica, il microbioma comprende anche il suo patrimonio genetico e funzionale, mentre il metaboloma descrive i prodotti della sua attività. La funzione è spesso più informativa della semplice tassonomia: comunità differenti possono produrre metaboliti simili e una stessa specie può comportarsi diversamente in ecosistemi differenti.

Muco, epitelio, tight junctions e GALT

La barriera intestinale comprende muco, cellule epiteliali, giunzioni serrate, peptidi antimicrobici, immunoglobuline e tessuto linfoide associato all'intestino. Non è una parete statica: seleziona, campiona e comunica. La permeabilità aumenta fisiologicamente in alcune condizioni ma la sua alterazione persistente può facilitare il passaggio di prodotti microbici e alimentare la risposta immunitaria.

Disbiosi e alterata permeabilità

Disbiosi è un termine descrittivo, non una diagnosi univoca. Può indicare perdita di diversità, riduzione di funzioni utili o espansione di microrganismi opportunisti. Dieta povera di fibra, antibiotici, infezioni, stress e alcune patologie possono modificare l'ecosistema. L'associazione fra disbiosi e malattia è forte in molti contesti ma la causalità deve essere valutata caso per caso.

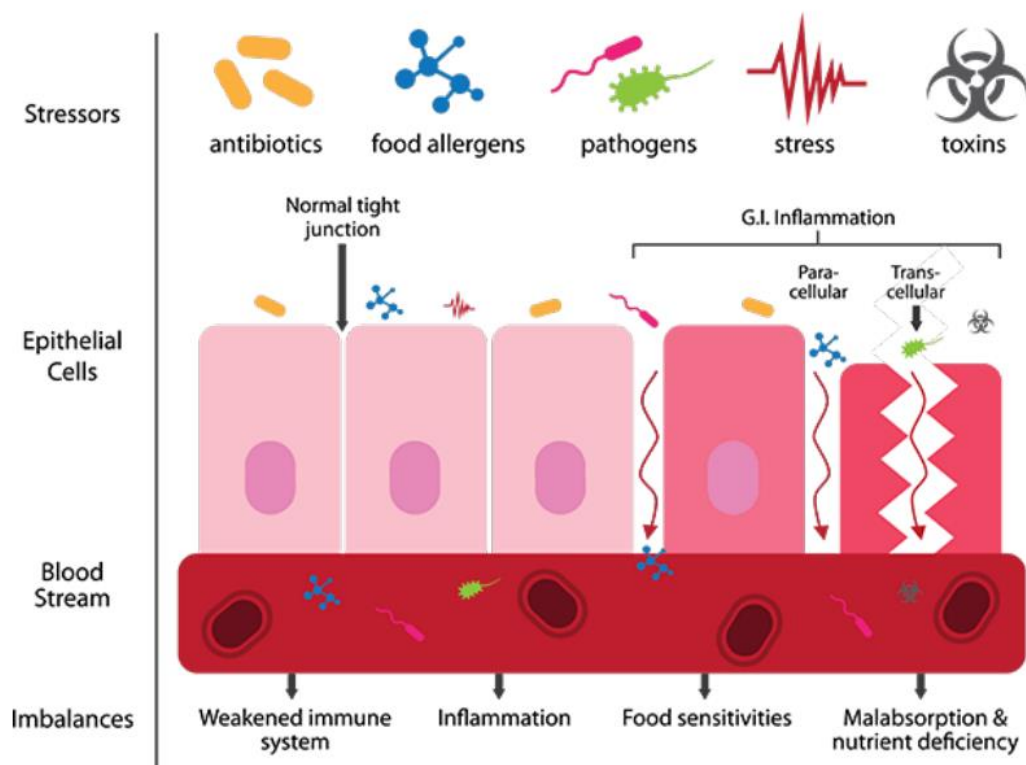


Figura 9.1 – Stressori intestinali, alterazione delle tight junctions e ricadute sistemiche di tipo immunitario e metabolico.

LPS ed endotossiemia metabolica

Prodotti batterici come LPS possono raggiungere il circolo in quantità maggiori quando barriera e metabolismo dei lipidi sono alterati. Il concetto di endotossiemia metabolica, sviluppato nei modelli di obesità, propone un contributo dei segnali microbici alla metainflammation. Nell'uomo la misurazione è complessa e i risultati non autorizzano a spiegare ogni quadro infiammatorio con una generica 'leaky gut'.

SCFA: acetato, propionato e butirrato

Gli acidi grassi a corta catena derivano principalmente dalla fermentazione microbica di carboidrati non digeribili. Regolano la barriera, interagiscono con recettori accoppiati a proteine G e possono inibire istone deacetilasi. Il butirrato è un substrato importante per i colonociti. Una revisione del 2024 ha ribadito la loro funzione di ponte fra dieta, microbiota e immunità sistemica (Mann, Lam e Uhlig).

Acidi biliari e triptofano

I microbi trasformano gli acidi biliari primari in metaboliti secondari capaci di segnalare attraverso FXR e TGR5. Anche il metabolismo del triptofano genera indoli che interagiscono con AhR e con la barriera mucosale. La funzione immunitaria intestinale dipende quindi da un mosaico di metaboliti, non soltanto da batteri 'buoni' o 'cattivi'.

Assi intestino-fegato, intestino-cervello e intestino-muscolo

Il sangue portale porta al fegato nutrienti e prodotti microbici; segnali nervosi e metaboliti collegano intestino e cervello; esercizio e massa muscolare influenzano a loro volta composizione e funzione del microbiota. Questi assi sono bidirezionali. L'intervento sul microbiota va quindi inserito in una strategia che comprende alimentazione, esercizio, sonno e terapie necessarie.

Il microbiota non va trattato come un bersaglio isolato. Dieta, farmaci, sonno, attività fisica e stato metabolico ne modificano continuamente funzioni e metaboliti. La fisiologia descritta in questo capitolo costituisce la base per valutare, nel Capitolo 20, quando probiotici e prebiotici possano avere un ruolo reale e quando invece rischino di diventare una semplificazione.

Capitolo 10 – Tessuto adiposo e infiammazione metabolica

Il tessuto adiposo non è un deposito passivo. È un organo endocrino e immunologico capace di adattarsi all'eccesso energetico fino a un certo limite. Quando l'espansione diventa disfunzionale, ipossia, stress cellulare e infiltrazione immunitaria trasformano il tessuto in una sorgente di segnali infiammatori.

Grasso sottocutaneo e viscerale

La distribuzione del grasso è più informativa del solo peso. Il tessuto sottocutaneo, soprattutto gluteo-femorale, può funzionare come deposito relativamente sicuro. L'adiposità viscerale è invece più lipolitica, metabolicamente attiva e associata a rischio cardiometabolico. La circonferenza vita e la valutazione della composizione corporea aiutano quindi a interpretare il rischio oltre il BMI.

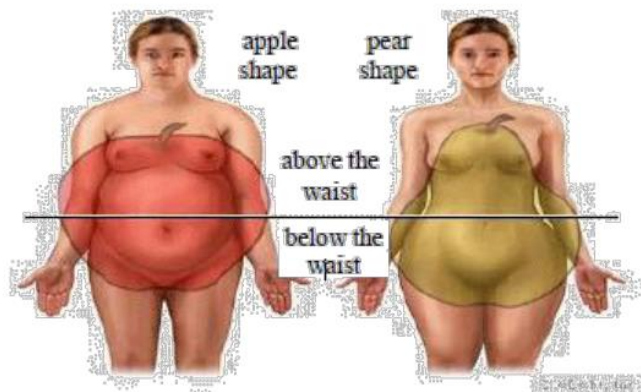


Figura 10.1 – Differenze morfologiche tra distribuzione adiposa prevalentemente addominale e prevalentemente gluteo-femorale.

Ipertrofia, ipossia e infiltrazione macrofagica

L'adipocita che aumenta eccessivamente di volume sviluppa stress del reticolo endoplasmatico, alterazioni mitocondriali e relativa ipossia. Vengono prodotte chemochine che richiamano monociti e aumentano la presenza di macrofagi. La struttura del tessuto cambia, compaiono aree di morte adipocitaria e la risposta immunitaria diventa parte del metabolismo locale.

Adipochine: leptina e adiponectina

La leptina segnala le riserve energetiche al sistema nervoso ma modula anche l'immunità e, in condizioni di eccesso, si associa a un profilo più proinfiammatorio. L'adiponectina tende invece a correlare con migliore sensibilità insulinica e funzioni vascolari. Nell'obesità la combinazione di leptino-resistenza e riduzione dell'adiponectina contribuisce alla perdita di flessibilità metabolica.

Lipotossicità e grasso ectopico

Quando la capacità di stoccaggio adiposo è superata, lipidi e intermedi lipidici si accumulano in fegato, muscolo, pancreas e altri tessuti. Questa ectopia lipidica altera la segnalazione insulinica e può attivare stress cellulare e infiammazione. Il problema non è quindi il grasso in astratto ma la

sua localizzazione e la capacità del tessuto adiposo di espandersi in modo metabolicamente competente.

Insulino-resistenza e MASLD

L'insulino-resistenza aumenta il flusso di acidi grassi verso il fegato, favorendo steatosi e produzione di lipoproteine ricche in trigliceridi. Nel fegato grasso associato a disfunzione metabolica, stress lipotossico e immunità innata possono favorire progressione verso steatoepatite e fibrosi. La riduzione del grasso viscerale e il miglioramento della sensibilità insulinica rappresentano quindi interventi antinfiammatori indiretti ma fondamentali.

Obesità metabolicamente sana

Alcune persone con obesità presentano temporaneamente parametri metabolici relativamente favorevoli. Il concetto è utile per riconoscere l'eterogeneità ma non implica assenza di rischio nel lungo termine. Fitness cardiorespiratoria, massa muscolare, distribuzione del grasso e storia ponderale aiutano a definire meglio il profilo individuale.

Nel tessuto adiposo conta non soltanto la quantità di grasso ma anche dove esso si accumula e quanto l'adipocita riesce a espandersi senza perdere funzione. La riduzione dell'adiposità viscerale e dell'ectopia lipidica agisce quindi a monte di molti segnali infiammatori e rappresenta uno degli obiettivi più rilevanti nella SCI di origine metabolica.

Capitolo 11 – Muscolo, sedentarietà e immunometabolismo

Il muscolo scheletrico è uno dei principali organi di smaltimento del glucosio e, durante la contrazione, diventa un organo endocrino capace di produrre miochine. La perdita di massa e funzione muscolare modifica quindi non soltanto la forza ma anche il metabolismo e il tono infiammatorio.

Miochine e comunicazione inter-organo

La contrazione modifica il rilascio di IL-6, IL-15, irisin, BDNF e numerosi altri mediatori definiti anche exerchine. Il significato di ciascuna molecola dipende dal contesto. La IL-6 muscolare aumenta transitoriamente durante esercizio prolungato e può indurre mediatori antinfiammatori; ciò differisce dalla IL-6 persistentemente elevata prodotta in contesti di adiposità e infiammazione cronica.

AMPK, PGC-1 α e GLUT4

La contrazione muscolare attiva vie che aumentano traslocazione di GLUT4 e captazione di glucosio anche indipendentemente dall'insulina. AMPK segnala uno stato di richiesta energetica, mentre PGC-1 α coordina adattamenti mitocondriali e ossidativi. L'allenamento regolare trasforma così la capacità del muscolo di utilizzare substrati e riduce parte del carico metabolico che alimenta la metainflammation.

Sedentarietà come segnale biologico

Essere sedentari non equivale semplicemente a non allenarsi. Lunghi periodi in posizione seduta riducono contrazioni muscolari, flussi ematici e attività di enzimi coinvolti nel metabolismo lipidico. Una sessione di allenamento non annulla completamente molte ore di inattività. Per questo le interruzioni frequenti della sedentarietà costituiscono un intervento distinto dall'esercizio programmato.

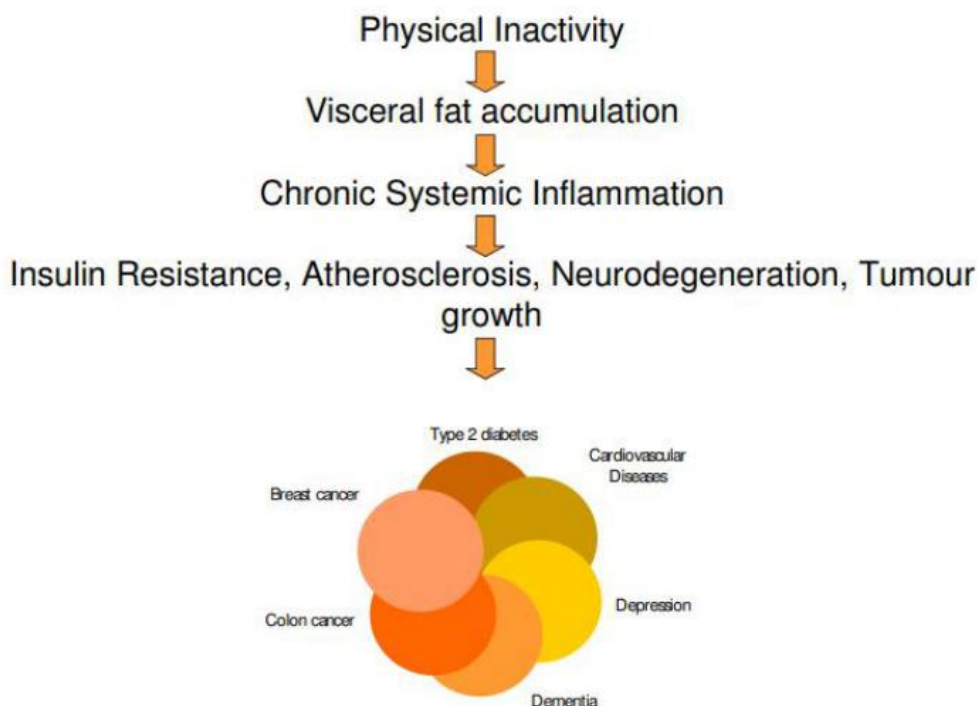


Figura 11.1 – Inattività fisica e differenti intensità di esercizio: effetti divergenti sul profilo infiammatorio e sugli esiti di salute.

Sarcopenia e obesità sarcopenica

La sarcopenia combina riduzione di forza, quantità e qualità muscolare. L'infiammazione cronica, l'inattività, la resistenza anabolica e un apporto proteico inadeguato possono contribuire. Quando coesiste adiposità elevata, il rapporto fra tessuto metabolicamente attivo e massa grassa peggiora ulteriormente, creando un circuito fra infiammazione, perdita di funzione e ridotta attività.

Il muscolo come riserva funzionale

Una buona massa muscolare aumenta la capacità di gestire glucosio e aminoacidi, protegge da cadute e fragilità e sostiene la risposta allo stress. Per questo il muscolo può essere considerato una componente centrale del terreno biologico. Nella gestione della SCI non è sufficiente perseguire la perdita di peso: occorre preservare o aumentare la funzione muscolare.

Preservare il muscolo significa preservare una parte importante della capacità metabolica dell'organismo. Massa, forza e qualità muscolare influenzano gestione del glucosio, riserva funzionale e risposta allo stress. Questa premessa spiega perché, più avanti, l'Exercise Physiology verrà considerata una componente terapeutica e non un semplice mezzo per aumentare il dispendio calorico.

Capitolo 12 – Stress, sistema nervoso, ormoni, sonno e ritmi circadiani

Sistema nervoso, sistema endocrino e immunità non lavorano come compartimenti separati. Lo stress modifica ormoni e tono autonomico; il sonno regola la risposta immunitaria; i ritmi circadiani sincronizzano traffico leucocitario, metabolismo e secrezioni endocrine.

Asse HPA e cortisolo

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene risponde agli stressor aumentando la disponibilità di glucocorticoidi. Nell'acuto questa risposta aiuta a mobilitare energia e a limitare l'eccesso infiammatorio. Lo stress cronico non determina sempre cortisolo semplicemente 'alto': possono comparire alterazioni del ritmo diurno, diversa sensibilità recettoriale e risposte attenuate o amplificate. La valutazione deve quindi evitare interpretazioni lineari.

Sistema nervoso autonomo e riflesso infiammatorio

Il simpatico regola rapidamente distribuzione del flusso, metabolismo e mobilitazione immunitaria. Il parasimpatico, attraverso circuiti vagali, può modulare la produzione di citochine: il cosiddetto riflesso infiammatorio collega informazioni periferiche e controllo centrale. Respirazione, attività fisica e sonno influenzano il tono autonomico ma non vanno trasformati in una spiegazione unica di ogni stato infiammatorio.

Sonno e immunità

Durante il sonno cambiano traffico leucocitario, citochine e ormoni. La deprivazione acuta può aumentare segnali infiammatori e peggiorare la sensibilità insulinica; la deprivazione cronica si associa a rischio cardiometabolico. Il sonno è quindi un intervento biologico, non una semplice abitudine accessoria. Quantità, continuità, regolarità e qualità respiratoria durante la notte sono tutte rilevanti.

Ritmi circadiani e cronodisregolazione

Quasi ogni cellula possiede un orologio molecolare. Luce, orario dei pasti, attività fisica e sonno sincronizzano questi ritmi. Lavoro notturno, jet lag sociale e pasti tardivi possono creare disallineamento fra orologio centrale e periferico. Tale disallineamento influenza metabolismo glucidico, secrezione ormonale e funzione immunitaria.

Melatonina e segnali temporali

La melatonina è soprattutto un segnale di oscurità e sincronizzazione circadiana. Presenta anche proprietà antiossidanti e immunomodulanti ma il suo uso non sostituisce igiene della luce e regolarità degli orari. La temporizzazione è spesso più importante della semplice dose, perché un segnale circadiano somministrato in una fase inappropriata può spostare l'orologio nella direzione non desiderata.

Ormoni sessuali, menopausa e andropausa

Estrogeni, androgeni e progesterone interagiscono con metabolismo, osso, muscolo e immunità. La menopausa modifica distribuzione del grasso e rischio cardiometabolico; l'età

maschile comporta una progressiva variazione dell'assetto androgenico ma con grande variabilità individuale. Gli effetti infiammatori non possono essere attribuiti a un singolo ormone senza considerare composizione corporea, attività fisica e stato metabolico.

Stress, sonno e ritmi circadiani incidono sull'infiammazione perché modificano la regolazione dell'intero sistema, non perché esista un unico «ormone dello stress» responsabile di tutto. La valutazione deve quindi privilegiare andamento temporale, qualità del recupero e coerenza dei ritmi rispetto alla ricerca di una spiegazione endocrina semplicistica.

Capitolo 13 – Exposoma, infezioni persistenti e altri driver

La SCI è influenzata anche da esposizioni che non appartengono strettamente a dieta o attività fisica. Fumo, inquinamento, infezioni croniche, salute orale, farmaci e alterazioni dei sistemi di biotrasformazione contribuiscono al carico complessivo.

Fumo, alcol e inquinamento

Il fumo introduce ossidanti e sostanze reattive, danneggia endotelio e vie aeree e modifica la risposta immunitaria. L'alcol mostra una relazione dose-dipendente complessa ma l'idea di utilizzarlo come strategia antinfiammatoria non è giustificata. Particolato atmosferico e altri inquinanti possono attivare stress ossidativo, endotelio e immunità innata, contribuendo al rischio cardiopolmonare.

Interferenti endocrini e contaminanti

Bisfenoli, ftalati, pesticidi e altri composti ambientali possono interferire con recettori ormonali e metabolismo. L'effetto individuale dipende da dose, durata, miscela di esposizioni e suscettibilità. L'approccio razionale consiste nel ridurre esposizioni evitabili ad alta rilevanza, senza trasformare l'idea di 'tossine' in una categoria indistinta.

AGEs e processi di cottura

I prodotti finali di glicazione avanzata si formano endogenamente in condizioni di iperglicemia e ossidazione e possono essere presenti negli alimenti, soprattutto dopo cotture ad alta temperatura e bassa umidità. Il legame con RAGE attiva segnali infiammatori. Ridurre eccesso glicemico e alternare tecniche di cottura rappresenta una strategia più fondata rispetto a liste assolute di alimenti proibiti.

Infezioni persistenti e riattivazioni

Alcuni agenti infettivi possono persistere o riattivarsi e mantenere un'attivazione immunitaria cronica. La relazione con sintomi sistemici deve essere dimostrata con criteri clinici e diagnostici appropriati. Attribuire genericamente una SCI a infezioni occulte senza evidenza espone invece al rischio di trattamenti inutili.

Parodontite e asse orale-sistemico

La parodontite è un'infiammazione cronica sostenuta da disbiosi del biofilm e risposta dell'ospite. È associata a incremento di marcatori sistemici e a rischio cardiovascolare, anche se associazione non significa che ogni evento cardiovascolare sia causato dal cavo orale. Igiene, controllo odontoiatrico e trattamento della malattia parodontale rientrano comunque in una gestione integrata del carico infiammatorio.

Farmaci, microbiota e iatrogenesi

Antibiotici, inibitori di pompa, metformina e molti altri farmaci possono modificare il microbiota. Questo non implica che siano dannosi in sé: spesso il beneficio clinico supera ampiamente l'effetto ecosistemico. Il punto corretto è includere il farmaco nel quadro

complessivo, evitare prescrizioni non necessarie e considerare le interazioni con nutrizione e microbiota.

Biotrasformazione ed eliminazione

Fegato, rene, intestino, polmone e cute partecipano alla trasformazione ed eliminazione di sostanze endogene ed esogene. Le reazioni di fase I modificano molecole, quelle di fase II le coniugano e i trasportatori di fase III ne facilitano l'escrezione. Parlare di 'detox' ha senso solo se viene ricondotto a questi processi reali e alle condizioni che li sostengono: sufficiente apporto proteico e micronutrizionale, funzione d'organo, idratazione adeguata e riduzione delle esposizioni.

Ridurre il carico espositivo non significa inseguire una generica «detossificazione». Significa riconoscere le esposizioni realmente rilevanti, trattare infezioni e parodontite quando presenti, usare i farmaci con appropriatezza e sostenere i normali sistemi di biotrasformazione ed eliminazione. Anche qui la precisione del bersaglio conta più della quantità di interventi.

PARTE III – LE CONSEGUENZE CLINICHE

Capitolo 14 – Infiammazione, obesità, diabete e malattie cardiovascolari

Le patologie cardiometaboliche condividono molti driver con la SCI. Non significa che l'infiammazione sia l'unica causa ma che metabolismo e immunità si rinforzano reciprocamente durante la progressione della malattia.

Sindrome metabolica e insulino-resistenza

Iperglicemia, ipertrigliceridemia, adiposità addominale, ipertensione e riduzione dell'HDL descrivono un fenotipo nel quale l'insulino-resistenza svolge spesso un ruolo centrale. L'insulina elevata in compenso può mantenere inizialmente la glicemia entro limiti apparentemente normali. Per questo glicemia isolata e HbA1c non esauriscono la valutazione metabolica.

Glicazione, AGEs e stress vascolare

Un'esposizione cronica a glucosio elevato aumenta glicazione di proteine e lipidi e produce AGEs. Questi modificano matrice, lipoproteine e segnalazione attraverso RAGE. L'effetto si combina con stress ossidativo e disfunzione endoteliale. Ridurre variabilità glicemica e migliorare sensibilità insulinica è quindi rilevante anche per il profilo infiammatorio.

Dislipidemia aterogena e ApoB

L'aterosclerosi dipende dal numero di particelle aterogene contenenti ApoB che attraversano e vengono trattenute nella parete arteriosa. Le LDL modificate nel subendotelio attivano immunità innata e reclutamento monocitario. L'infiammazione partecipa alla progressione e alla vulnerabilità della placca ma il controllo dei lipidi aterogeni resta fondamentale: ridurre la sola PCR senza ridurre il carico lipoproteico non elimina la causa materiale dell'ateroma.

Disfunzione endoteliale, ipertensione e trombosi

Ridotta biodisponibilità di ossido nitrico, stress ossidativo e attivazione endoteliale favoriscono vasocostrizione e adesione leucocitaria. L'ipertensione aumenta lo stress meccanico e amplifica il danno vascolare. In fase avanzata, infiammazione e attivazione piastrinica influenzano la stabilità della placca e il rischio trombotico.

MASLD e rischio sistemico

La steatosi epatica associata a disfunzione metabolica è un indicatore di ectopia lipidica e insulino-resistenza. Può progredire verso infiammazione epatica e fibrosi ma rappresenta anche un marker di rischio cardiovascolare. Per questo l'intervento non dovrebbe limitarsi alle transaminasi: composizione corporea, attività fisica, sonno e controllo metabolico sono parte della terapia.

Infiammazione residua e rischio cardiovascolare

Studi clinici farmacologici che hanno ridotto specifiche vie infiammatorie hanno dimostrato che l'infiammazione non è soltanto un epifenomeno nell'aterosclerosi. Ciò non sostituisce il trattamento dei fattori causali classici. In prevenzione, lipidi, pressione, fumo, diabete e attività

fisica rimangono i cardini, mentre la valutazione della hs-CRP può identificare un rischio infiammatorio residuo in contesti selezionati.

Nel rischio cardiometabolico l'infiammazione è una componente della malattia, non un sostituto dei fattori causali già noti. Lipoproteine aterogene, pressione, fumo, adiposità viscerale e controllo glicemico restano bersagli prioritari; la componente infiammatoria aiuta a comprendere perché, a parità apparente di alcuni parametri, il rischio possa comunque rimanere elevato.

Capitolo 15 – Infiammazione e apparato muscolo-scheletrico

Muscolo, osso, cartilagine, tendini e sistema immunitario formano una rete di adattamento al carico. L'infiammazione può essere necessaria alla riparazione dopo esercizio o trauma ma la persistenza del segnale favorisce perdita di massa, dolore e ridotta capacità funzionale.

Sarcopenia e resistenza anabolica

Con l'età aumenta la quantità di stimolo proteico e meccanico necessaria per ottenere una risposta anabolica. Inattività e infiammazione accentuano questa resistenza anabolica. La gestione richiede esercizio di forza, apporto proteico adeguato e correzione di deficit; la sola integrazione senza carico meccanico produce risultati limitati.

Osteopenia, osteoporosi e rimodellamento

L'osso è continuamente rimodellato da osteoclasti e osteoblasti. Citochine proinfiammatorie possono favorire osteoclastogenesi attraverso l'asse RANK/RANKL/OPG. Menopausa, inattività, deficit nutrizionali e farmaci si sommano a questo meccanismo. La prevenzione è quindi multidimensionale: esercizio contro resistenza e impatto quando possibile, proteine, calcio alimentare, vitamina D se insufficiente e gestione del rischio clinico.

Artrosi: oltre l'usura

L'artrosi non è soltanto una degenerazione meccanica della cartilagine. Sinovia, osso subcondrale, tessuto adiposo locale e mediatori infiammatori partecipano alla malattia. Il carico va modulato, non abolito: il movimento adeguato sostiene nutrizione cartilaginea, forza e controllo neuromuscolare.

Tendinopatie

Molte tendinopatie mostrano una risposta di riparazione disorganizzata con alterazioni della matrice e segnali infiammatori variabili. Il riposo assoluto prolungato riduce la capacità meccanica del tendine; la riabilitazione progressiva del carico è invece centrale. Nutrizione e sonno sono fattori di supporto, non sostituti della meccanoterapia.

Dolore persistente e neuroimmunità

Il dolore cronico può persistere oltre la guarigione tissutale per modificazioni periferiche e centrali della nocicezione. Microglia, citochine e stress partecipano a questo processo. Il messaggio pratico è evitare una corrispondenza automatica fra intensità del dolore e quantità di danno: educazione, esercizio graduale, sonno e trattamento delle cause specifiche devono essere integrati.

Fragilità

La fragilità emerge quando più sistemi perdono riserva contemporaneamente. Infiammazione, sarcopenia, malnutrizione, comorbidità e sedentarietà si rinforzano. Interventi multimodali precoci sono più efficaci di correzioni tardive su un singolo parametro.

Nell'apparato muscolo-scheletrico l'obiettivo non è azzerare ogni segnale infiammatorio, perché riparazione e adattamento richiedono una risposta biologica. Occorre piuttosto evitare che inattività, dolore, perdita di forza e infiammazione cronica si trasformino in un circuito autoalimentato. Il carico meccanico adeguato rimane una parte centrale della soluzione.

Capitolo 16 – Neuroinfiammazione e salute mentale

Il sistema nervoso non è immunologicamente isolato. Microglia, astrociti, endotelio cerebrale, meningi e segnali periferici formano una rete neuroimmune. La neuroinfiammazione è fisiologica in risposta a danno ma può diventare persistente e contribuire alla disfunzione neuronale.

Microglia e astrociti

La microglia sorveglia il parenchima, rimuove detriti e modula sinapsi. Gli astrociti sostengono metabolismo neuronale, barriera e omeostasi ionica. Entrambe le popolazioni possono assumere stati reattivi diversi; ridurle a categorie semplicemente buone o cattive è fuorviante. Il loro comportamento dipende dal tipo di stimolo e dalla fase della malattia.

Barriera ematoencefalica e interfacce

La barriera ematoencefalica è un sistema di endotelio specializzato, periciti e astrociti. Segnali infiammatori periferici possono modificarne permeabilità e trasporto, mentre il cervello comunica con la periferia attraverso vie umorali, nervose e immunitarie. Obesità e disfunzione metabolica influenzano queste interfacce.

Asse intestino-cervello

Metaboliti microbici, vie vagali, ormoni intestinali e immunità costituiscono canali di comunicazione. La relazione è bidirezionale: stress e dieta modificano il microbiota, che a sua volta influenza metaboliti e barriera. Le applicazioni cliniche dei probiotici in disturbi neurologici o psichiatrici sono ancora eterogenee e non autorizzano a sostituire terapie specifiche.

Depressione, ansia e infiammazione

In sottogruppi di pazienti con depressione sono stati osservati marker infiammatori più elevati; infiammazione e metabolismo del triptofano possono influenzare neurotrasmissione e motivazione. Non tutte le forme depressive sono infiammatorie e la PCR non diagnostica un disturbo mentale. Il valore del modello consiste nel riconoscere sottotipi e fattori modificabili come obesità, sonno, attività fisica e malattie somatiche.

Alzheimer, Parkinson e neurodegenerazione

Proteine aggregate, disfunzione mitocondriale e neuroimmunità partecipano alle principali malattie neurodegenerative. L'infiammazione può essere risposta al danno e, in alcune fasi, amplificarlo. Prevenzione vascolare, esercizio, controllo metabolico e sonno sono strategie con evidenza più solida rispetto all'uso indiscriminato di integratori antinfiammatori.

BDNF, esercizio e neuroplasticità

L'esercizio aumenta segnali neurotrofici e migliora perfusione, sensibilità insulinica e funzione vascolare. Il BDNF è uno dei mediatori coinvolti nella plasticità. Gli effetti cerebrali dell'attività fisica emergono quindi dalla somma di meccanismi muscolari, vascolari, metabolici e neurali.

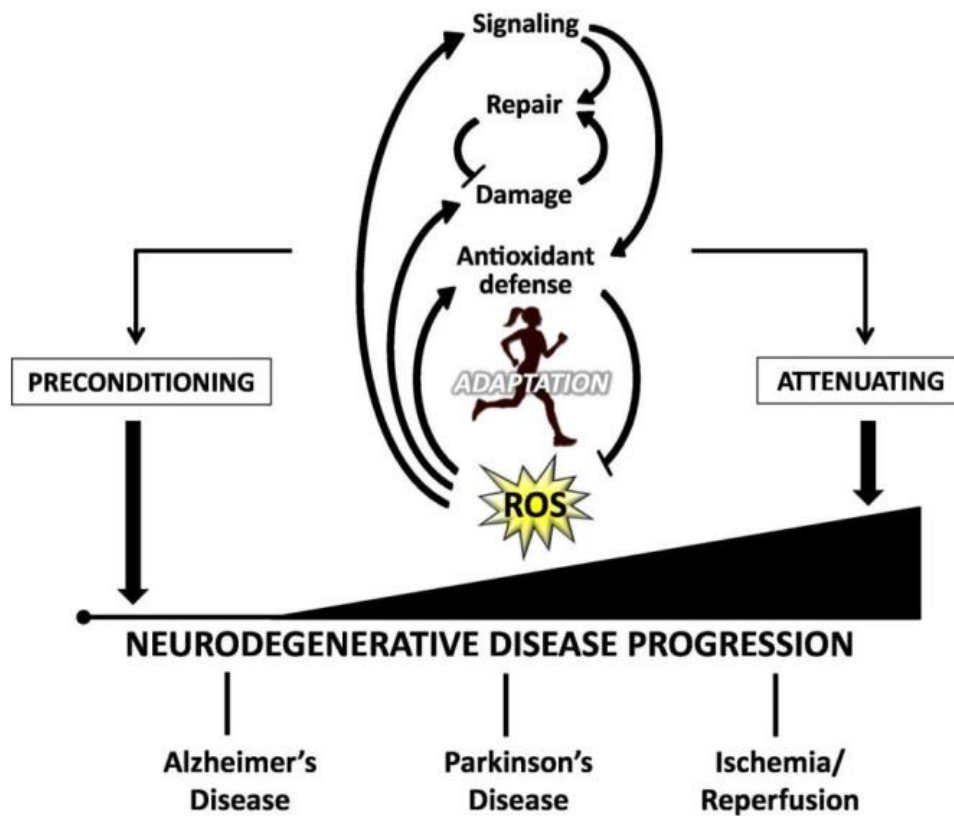


Figura 16.1 – Adattamento redox e neuroprotezione: l'esercizio come modulatore di segnali che influenzano neurogenesi, difesa antiossidante e progressione neurodegenerativa.

La neuroinfiammazione va letta nel contesto della patologia e della sua fase evolutiva. Può rappresentare una risposta al danno, può amplificarlo e, in alcune condizioni, entrambe le cose avvengono contemporaneamente. Per questo la prevenzione vascolare e metabolica, il sonno e l'esercizio mantengono un peso concreto anche quando il bersaglio finale è il sistema nervoso.

Capitolo 17 – Autoimmunità, cancro e invecchiamento

Autoimmunità, oncogenesi e invecchiamento sono ambiti molto diversi; tuttavia condividono la capacità dell'infiammazione di modificare il microambiente, la selezione cellulare e la comunicazione fra tessuti.

Perdita della tolleranza

L'autoimmunità deriva dall'interazione fra suscettibilità genetica e fattori ambientali che modificano presentazione dell'antigene, barriere e regolazione dei linfociti. Il sistema immunitario può riconoscere strutture self per difetti nei meccanismi di tolleranza centrale o periferica. È quindi scorretto ridurre la maggior parte delle malattie autoimmuni a una generica 'tossiemia'.

Mimetismo molecolare e barriere

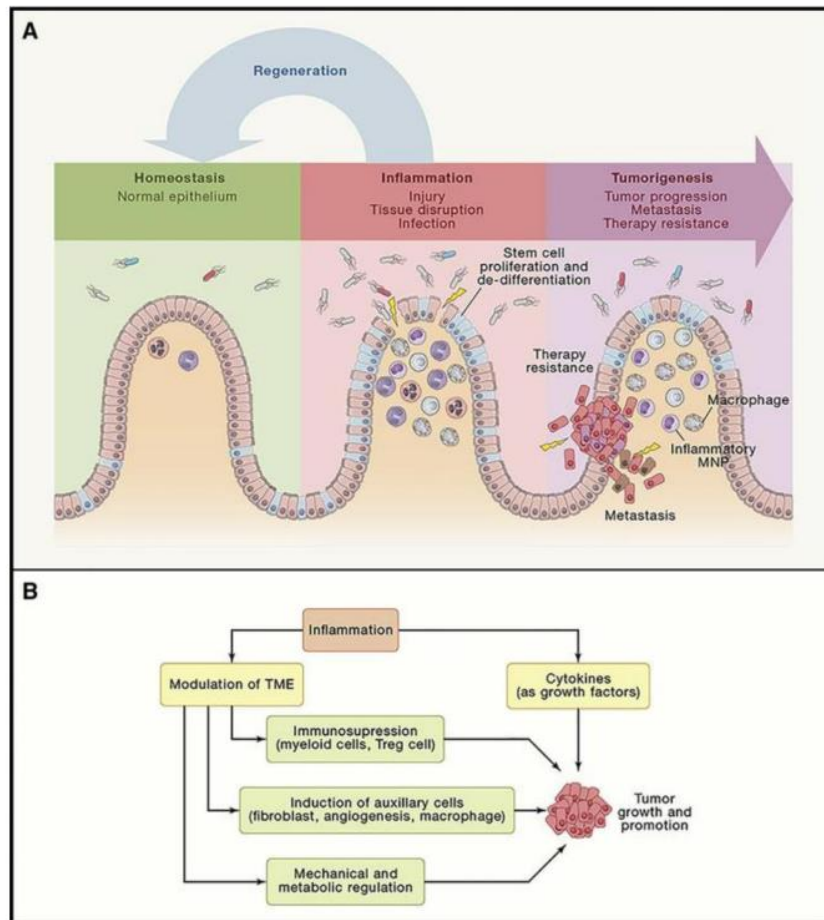
Alcuni antigeni microbici possono condividere epitopi con proteine dell'ospite e contribuire, in individui predisposti, a cross-reattività. Il mimetismo è un meccanismo plausibile e dimostrato in specifici contesti ma non rappresenta una spiegazione universale. Anche danno barriera, modificazioni post-traduzionali e morte cellulare possono rendere disponibili antigeni in modi nuovi.

Microbiota e autoimmunità

Il microbiota influenza maturazione dei linfociti, T regolatori e metaboliti immunomodulanti. Associazioni con malattie autoimmuni sono numerose ma la traduzione terapeutica è ancora selettiva. Diete e probiotici devono quindi essere considerati coadiuvanti quando appropriati, non sostituti dell'immunoterapia o dei farmaci modificanti la malattia.

Infiammazione e microambiente tumorale

L'infiammazione cronica può favorire mutagenesi, proliferazione, angiogenesi e immunosoppressione locale. Al tempo stesso il sistema immunitario è capace di riconoscere e distruggere cellule trasformate, principio alla base dell'immunoterapia. Il rapporto fra infiammazione e cancro è quindi ambivalente e dipende da tipo, fase e microambiente.



Greten, 2019

Figura 17.1 – Infiammazione, progressione tumorale e microambiente: dalla perdita dell'omeostasi alla promozione della crescita neoplastica.

Senescenza e SASP

Il SASP può reclutare cellule immunitarie e favorire riparazione ma se le cellule senescenti si accumulano il profilo secretorio diventa una fonte cronica di citochine e proteasi. Una revisione del 2024 ha sottolineato la grande eterogeneità del SASP e la necessità di evitare l'idea di un singolo fenotipo senescente.

Inflamming e longevità

L'inflamming non coincide con un destino inevitabile. Attività fisica, controllo dell'adiposità, non fumare, sonno regolare, dieta di qualità e prevenzione delle malattie croniche possono ridurre molti dei suoi driver. La longevità sana dipende più dalla conservazione della funzione e della riserva che dalla soppressione indiscriminata di segnali infiammatori.

Autoimmunità, cancro e invecchiamento mostrano con particolare chiarezza l'ambivalenza dell'infiammazione. Una risposta immunitaria efficace può proteggere dall'infezione e dalle cellule trasformate, mentre la sua persistenza può alterare tolleranza, microambiente e riparazione. La stessa parola «infiammazione» descrive quindi processi diversi che vanno sempre interpretati nel loro contesto.

PARTE IV – MISURARE L’INFIAMMAZIONE

Capitolo 18 – Biomarcatori, composizione corporea e valutazione del terreno

Non esiste un singolo esame capace di misurare la SCI in modo definitivo. Il valore nasce dalla combinazione di anamnesi, fenotipo, andamento nel tempo e biomarcatori. Un dato isolato deve essere interpretato nel contesto clinico e non trasformato automaticamente in bersaglio terapeutico.

PCR e PCR ad alta sensibilità

La proteina C-reattiva è una proteina di fase acuta prodotta soprattutto dal fegato in risposta a IL-6. Nelle infezioni acute può aumentare molto; la hs-CRP misura con maggiore precisione valori bassi ed è utilizzata soprattutto nella stratificazione del rischio cardiovascolare. Un valore elevato va sempre ricontrollato se sono presenti infezioni, traumi o altre cause acute.

VES, fibrinogeno e ferritina

La VES è influenzata da fibrinogeno, immunoglobuline, anemia, età e altre condizioni; è poco specifica ma utile in alcuni contesti. Il fibrinogeno collega infiammazione e coagulazione. La ferritina è sia proteina di deposito del ferro sia proteina di fase acuta: un valore elevato non equivale automaticamente a sovraccarico marziale, mentre un valore basso è molto più indicativo di carenza.

Emocromo, NLR e rapporti cellulari

Neutrofili, linfociti, monociti e piastrine rispondono allo stato immunitario e metabolico. Rapporti come NLR possono fornire informazioni prognostiche in popolazioni specifiche ma non sono test diagnostici universali di infiammazione cronica. Sono più utili quando vengono interpretati insieme ad altri dati e all'andamento temporale.

Glicemia, insulina, HOMA-IR e HbA1c

La glicemia a digiuno e l'HbA1c descrivono esposizione glucidica ma non sempre identificano precocemente l'iperinsulinemia compensatoria. Insulina a digiuno e HOMA-IR possono aggiungere informazioni, pur con limiti metodologici. Trigliceridi, circonferenza vita e rapporto trigliceridi/HDL completano il quadro metabolico.

ApoB, trigliceridi, HDL e rischio aterogeno

ApoB stima il numero delle particelle aterogene e può essere particolarmente utile quando LDL-colesterolo e numero di particelle divergono, come in diabete e ipertrigliceridemia. Trigliceridi e HDL sono marcatori metabolici importanti ma non vanno interpretati come sostituti di ApoB o LDL-C nella valutazione del rischio aterosclerotico.

Uricemia, GGT e omocisteina

L'acido urico è influenzato da dieta, funzione renale, farmaci e metabolismo; livelli elevati si associano a rischio cardiometabolico e, quando precipitano in cristalli, attivano NLRP3. La GGT può riflettere colestasi, consumo alcolico e stress epatico. L'omocisteina è legata al metabolismo di folati, B12 e B6 e può aumentare anche per insufficienza renale o fattori genetici.

Vitamina D e micronutrienti

La 25-OH-vitamina D è il marker di stato più utilizzato. Correggere una carenza è ragionevole ma livelli elevati non garantiscono un effetto antinfiammatorio aggiuntivo. Magnesio, zinco, selenio e vitamine del gruppo B vanno valutati in base a dieta, rischio di deficit, sintomi e farmaci; la misurazione indiscriminata di pannelli estesi raramente migliora la decisione clinica.

IL-6, TNF- α e citochine

Le citochine sono centrali nella fisiopatologia ma la misurazione routinaria nel sangue presenta problemi di variabilità, emivita, standardizzazione e costo. In molti pazienti hs-CRP, metabolismo e fenotipo forniscono informazioni più pratiche. Le citochine possono diventare utili in ricerca o in quadri clinici selezionati.

Composizione corporea e grasso viscerale

Peso e BMI non distinguono grasso da massa magra. Circonferenza vita, DEXA, imaging e BIA/BIS aggiungono informazioni diverse. BIA e BIS stimano compartimenti attraverso modelli e dipendono da idratazione e condizioni di misura; sono particolarmente utili nel follow-up se la procedura viene standardizzata.

Interpretazione longitudinale

Il valore di un biomarcatore aumenta quando viene osservato nel tempo in condizioni comparabili. Una riduzione della hs-CRP accompagnata da miglioramento di circonferenza vita, capacità aerobica, pressione e glicemia è molto più informativa di una variazione isolata. La valutazione del terreno è per definizione multidimensionale.

Un biomarcatore diventa utile soltanto quando risponde a una domanda clinica. La singola misurazione fotografa un momento; il confronto nel tempo, integrato con composizione corporea, sintomi, terapie e rischio di base, permette invece di capire se il terreno biologico sta realmente cambiando. Nessun valore isolato può sostituire questa lettura complessiva.

PARTE V – RIDURRE IL CARICO INFIAMMATORIO

Capitolo 19 – Nutrizione antinfiammatoria e immunonutrizione

Una dieta antinfiammatoria non è una lista di superfood. È un modello capace di migliorare qualità dei substrati, densità nutrizionale, controllo energetico, metabolismo post-prandiale e produzione microbica di metaboliti favorevoli. La sua efficacia dipende dalla coerenza del pattern complessivo.

Bilancio energetico e qualità della dieta

In presenza di eccesso adiposo, ridurre il surplus energetico e il grasso viscerale produce spesso un effetto antinfiammatorio superiore a quello di qualunque singolo nutraceutico. Allo stesso tempo la qualità conta: due diete isocaloriche possono differire per fibra, grassi, micronutrienti e grado di lavorazione, con effetti diversi su sazietà, microbiota e metabolismo.

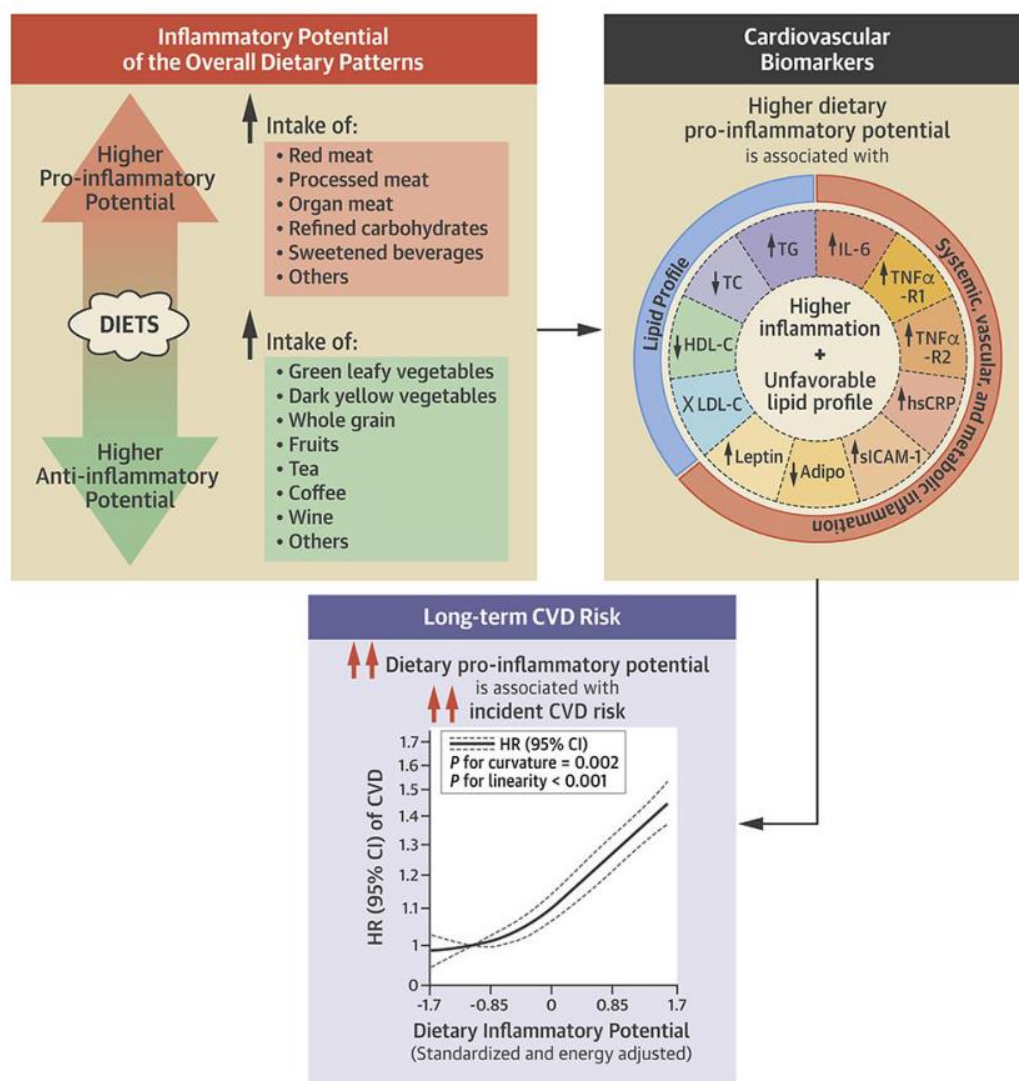


Figura 19.1 – Potenziale infiammatorio complessivo del pattern dietetico e relazione con il rischio cardiovascolare.

Dieta mediterranea

Il modello mediterraneo privilegia vegetali, legumi, cereali integrali, frutta secca, olio extravergine di oliva e pesce, con ridotta presenza di ultra-processati e carni lavorate. Il trial PREDIMED ha mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari in soggetti ad alto rischio; meta-

analisi di RCT indicano anche riduzioni di alcuni marcatori infiammatori. Il beneficio deriva dal pattern, non da un singolo alimento.

Carboidrati, indice glicemico e carico

L'impatto glicemico dipende dalla quantità di carboidrato, dalla struttura dell'alimento, dalla presenza di fibra, grassi e proteine e dalla sensibilità insulinica individuale. Cereali integrali e legumi forniscono amido in matrici meno rapidamente disponibili. Ridurre bevande zuccherate e farine raffinate è più importante che demonizzare ogni alimento ad alto indice glicemico.

Fibre, amido resistente e SCFA

Le fibre aumentano massa fecale, modulano transito e fungono da substrato per il microbiota. L'amido resistente, compreso RS3 formato dopo cottura e raffreddamento di alcuni amidacei, raggiunge il colon e può aumentare la produzione di SCFA. La tolleranza è individuale: in intestini sensibili l'incremento deve essere graduale.

Fiber! Fiber is made of indigestible plant roughage that fills you up without adding extra calories.				
Aim for about 40 grams of fiber per day by filling up on these nutrient-packed foods:				
LEGUMES	 1/2 cup split peas: 8.1 g	 1/2 cup lentils: 7.8 g	 1/2 cup black beans: 7.7 g	 1/2 cup chickpeas: 6.2 g
VEGETABLES	 1 cup sweet potatoes: 6.6 g	 1 cup broccoli: 5.1 g	 1 cup carrots: 4.7 g	 1 cup Brussels sprouts: 4.1 g
FRUIT	 1 cup raspberries: 8 g	 1 cup blackberries: 7.6 g	 1 medium pear: 5.5 g	 1 medium apple: 4.4 g
WHOLE GRAINS	 1 cup whole-wheat spaghetti: 6.3 g	 1 cup pearled barley: 6 g	 1 cup quinoa: 5.2 g	 1 cup steel cut oatmeal: 5 g
*Source: Barnard, N.D., Levin, S.M., Yokoyama, Y.A Systematic Review and Meta-Analysis of Changes in Body Weight in Clinical Trials of Vegetarian Diets. <i>Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics</i> (in press).				
Note: All information is for cooked servings, except the fruit category. PhysiciansCommittee.org				

Figura 19.2 – Alimenti ricchi di fibra utili per sostenere sazietà, microbiota e produzione di metaboliti favorevoli.

Grassi alimentari

La qualità dei grassi influenza lipoproteine, membrane e mediatori lipidici. Sostituire parte dei grassi saturi con monoinsaturi e polinsaturi tende a migliorare il rischio cardiovascolare. Gli omega-3 marini forniscono EPA e DHA; l'ALA vegetale ha conversione limitata. Il rapporto omega-6/omega-3, isolato dal contesto, è meno informativo dell'apporto assoluto e della sostituzione nutrizionale.

Proteine e aminoacidi

Un apporto proteico adeguato sostiene massa muscolare, enzimi, immunoglobuline e sintesi di glutazione. Nell'anziano o durante dimagrimento la distribuzione delle proteine nei pasti può diventare rilevante. Non esiste tuttavia una proteina universalmente proinfiammatoria: qualità alimentare, quantità, funzione renale, microbiota e contesto metabolico devono essere considerati.

Polifenoli, vegetali e spezie

Polifenoli e altri fitochimici modulano enzimi, Nrf2, microbiota e segnali intracellulari. La biodisponibilità è spesso bassa e la biotrasformazione microbica è importante. Frutta, verdura, cacao non zuccherato, tè, caffè e spezie possono contribuire a un pattern favorevole ma l'effetto non giustifica dosi farmacologiche indiscriminate di estratti.

Ultra-processati e tecniche di cottura

Gli ultra-processati tendono a combinare elevata densità energetica, palatabilità, bassa fibra e rapida ingestione. Ridurre la presenza facilita il controllo energetico e aumenta lo spazio per alimenti poco processati. Cotture prolungate ad alta temperatura favoriscono composti di glicazione; alternare vapore, umido, bollitura e cotture più delicate riduce l'esposizione senza trasformare la cucina in un protocollo rigido.

Crononutrizione e time-restricted eating

Il metabolismo varia nel corso della giornata. Concentrare l'alimentazione in una finestra coerente con il periodo di attività può migliorare alcuni parametri, soprattutto quando riduce spuntini tardivi e apporto energetico complessivo. Il digiuno intermittente non è superiore per definizione a una dieta ben costruita; è uno strumento che può aiutare alcune persone e risultare inadatto ad altre.

Metodo Kousmine: ciò che resta utile

Il valore storico del metodo Kousmine risiede nell'aver enfatizzato precocemente alimentazione integrale, riduzione dei prodotti raffinati, grassi di qualità e attenzione allo stile di vita. Alcune spiegazioni originarie, come l'interpretazione acido-alcalina sistemica, non sono però supportate dalla fisiologia moderna e vanno abbandonate. Conservare l'intuizione non significa conservare ogni meccanismo proposto.

Una nutrizione antinfiammatoria efficace non dipende da un elenco di alimenti «buoni» e «cattivi». Dipende dalla struttura complessiva della dieta, dalla quantità di energia, dalla qualità dei grassi e dei carboidrati, dall'apporto di fibra e dalla compatibilità con il metabolismo individuale. Prima viene il modello alimentare; i dettagli vengono dopo.

Capitolo 20 – Nutraceutica, probiotici e modulazione del microbiota

La nutraceutica può essere utile quando viene utilizzata con un obiettivo definito, una dose plausibile, un periodo di prova e un criterio di monitoraggio. Diventa invece confusiva quando molte molecole vengono associate senza priorità, rendendo impossibile capire efficacia, tollerabilità e interazioni.

Dalla plausibilità biologica all'evidenza clinica

Un composto può modulare NF-κB o Nrf2 in vitro senza produrre un beneficio clinico misurabile. Per questo occorre distinguere meccanismo, biomarker e outcome. Meta-analisi e trial aiutano a definire l'effetto medio ma formulazione, dose e popolazione possono rendere i risultati eterogenei.

Omega-3 EPA e DHA

EPA e DHA modificano membrane, trigliceridi e mediatori lipidici. Le dosi efficaci dipendono dall'obiettivo: per ridurre trigliceridi servono in genere quantità maggiori rispetto a un'integrazione nutrizionale di base. Interazioni con anticoagulanti sono meno drammatiche di quanto spesso si ritenga ma dosi elevate vanno comunque contestualizzate. La qualità del prodotto e l'ossidazione sono aspetti pratici rilevanti.

Curcuminoidi

La curcumina modula numerose vie molecolari e le meta-analisi mostrano riduzioni di CRP e alcuni marker infiammatori, con eterogeneità. La biodisponibilità varia molto fra formulazioni. Non è un sostituto dei trattamenti per artrite, diabete o malattia cardiovascolare; può essere un coadiuvante in soggetti selezionati, considerando tollerabilità gastrointestinale e interazioni.

Quercetina, resveratrolo ed EGCG

Quercetina e resveratrolo hanno vasta letteratura preclinica, mentre gli effetti clinici sono più variabili. L'EGCG del tè verde può modulare segnali redox ma estratti concentrati sono stati associati a epatotossicità in alcuni casi. La differenza fra alimento e estratto concentrato deve essere sempre esplicitata.

Sulforafano e Nrf2

Il sulforafano deriva dalla glucorafanina delle crucifere attraverso la mirosinasi. Attiva vie di risposta elettrofila, in particolare Nrf2, e studi clinici ne stanno valutando effetti metabolici e di detossificazione. Una review dei trial ha evidenziato segnali promettenti ma anche campioni piccoli e forte eterogeneità: la prudenza interpretativa resta necessaria.

Berberina

La berberina presenta effetti su glicemia, lipidi e alcuni marker infiammatori; meta-analisi riportano riduzioni di HbA1c, HOMA-IR, CRP e citochine in popolazioni metaboliche. La biodisponibilità è bassa ma l'attività intestinale può essere parte del meccanismo. Può interagire

con farmaci e non è appropriata in gravidanza; va utilizzata con controllo clinico quando coesistono terapie ipoglicemizzanti.

NAC, glutazione, R-ALA e CoQ10

N-acetilcisteina fornisce cisteina per il glutazione e possiede anche attività mucolitica. L'acido alfa-lipoico partecipa al metabolismo mitocondriale e alle reazioni redox; la forma R è quella biologicamente attiva ma può causare disturbi gastrointestinali o reazioni cutanee in soggetti sensibili. Il CoQ10 è componente della catena respiratoria; può essere considerato in condizioni selezionate, comprese alcune persone in terapia con statine, senza attribuirgli un effetto antinfiammatorio universale.

Vitamina D, magnesio, zinco e selenio

Correggere una carenza può migliorare funzioni immunitarie e metaboliche; superare il fabbisogno non produce automaticamente un beneficio maggiore. Vitamina D e selenio possono diventare tossici in eccesso. Il magnesio è spesso sottoconsumato e partecipa a centinaia di reazioni; lo zinco è essenziale per barriera e immunità. La decisione deve considerare dieta, laboratorio, farmaci e funzione renale.

Probiotici: specificità di ceppo

Il termine probiotico indica microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, conferiscono un beneficio dimostrato all'ospite. L'effetto è ceppo-specifico e indicazione-specifico. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 e *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 sono esempi con letteratura in contesti specifici ma non sono intercambiabili. Non esiste un generico probiotico antinfiammatorio valido per tutti.

Dose, vitalità, timing e durata dei probiotici

La dose viene espressa in CFU ma il numero non è l'unico criterio: stabilità, sopravvivenza, formulazione e ceppo contano altrettanto. Il timing rispetto ai pasti dipende dal prodotto; in molti casi l'aderenza è più importante di differenze minime di orario. La durata dovrebbe essere collegata all'indicazione e rivalutata; un uso indefinito senza obiettivo non è automaticamente utile.

Prebiotici: PHGG, RS3, inulina, FOS, GOS e acacia

I prebiotici sono substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi con beneficio per l'ospite. PHGG e gomma di acacia sono spesso ben tollerate; inulina, FOS e GOS possono aumentare maggiormente gas in soggetti sensibili. L'amido resistente favorisce fermentazione colica e SCFA. La scelta deve partire da tollerabilità, alvo e obiettivo, aumentando gradualmente le dosi.

Postbiotici, butirrato e sinbiotici

I postbiotici comprendono preparazioni di microrganismi inattivati e/o loro componenti con effetti dimostrati. Il butirrato è un metabolita fisiologico importante ma la supplementazione orale non riproduce necessariamente la produzione locale da fibra. I sinbiotici associano probiotico e

substrato selezionato. Anche qui, la logica deve essere formulazione-specifica, non soltanto nominale.

Microalghe e Klamath

Le microalghe forniscono pigmenti, proteine e composti bioattivi. L'alga *Aphanizomenon flos-aquae* del lago Klamath è stata proposta come nutraceutico ma le prove cliniche su infiammazione cronica restano limitate rispetto a interventi consolidati. Qualità, contaminanti e standardizzazione sono elementi essenziali. Nel nuovo impianto del volume Klamath viene quindi ricollocata come possibilità nutraceutica secondaria, non come pilastro terapeutico.

Interazioni, cicli e monitoraggio

Ogni nutraceutico dovrebbe avere un razionale, una dose, una durata e un parametro di risposta. Introduzioni multiple simultanee aumentano il rischio di interazioni e impediscono di identificare la causa di eventuali effetti avversi. In una strategia integrata è preferibile intervenire per priorità e modificare il programma in base ai risultati.

Nutraceutici, probiotici e prebiotici possono essere utili quando esiste un obiettivo definito e quando la scelta è coerente con indicazione, dose, durata e sicurezza. Non devono però diventare il centro del programma: se sonno, alimentazione, composizione corporea e attività fisica restano invariati, aggiungere molecole tende ad aumentare la complessità più del beneficio.

Capitolo 21 – Exercise Physiology come terapia antinfiammatoria

L'esercizio è uno stress acuto capace di produrre una risposta infiammatoria transitoria. La ripetizione con adeguato recupero induce adattamenti che riducono il rischio di malattia e il tono infiammatorio basale. Questa apparente contraddizione è uno dei migliori esempi di ormesi biologica.

Risposta acuta e adattamento

Durante una seduta aumentano catecolamine, flusso, temperatura, ROS e miochine. Dopo il recupero, l'organismo ripristina l'equilibrio con capacità aumentata. L'effetto a lungo termine dipende dalla successione stimolo-recupero. Se il recupero è insufficiente, il carico può superare la capacità adattativa e trasformare un segnale favorevole in stress cronico.

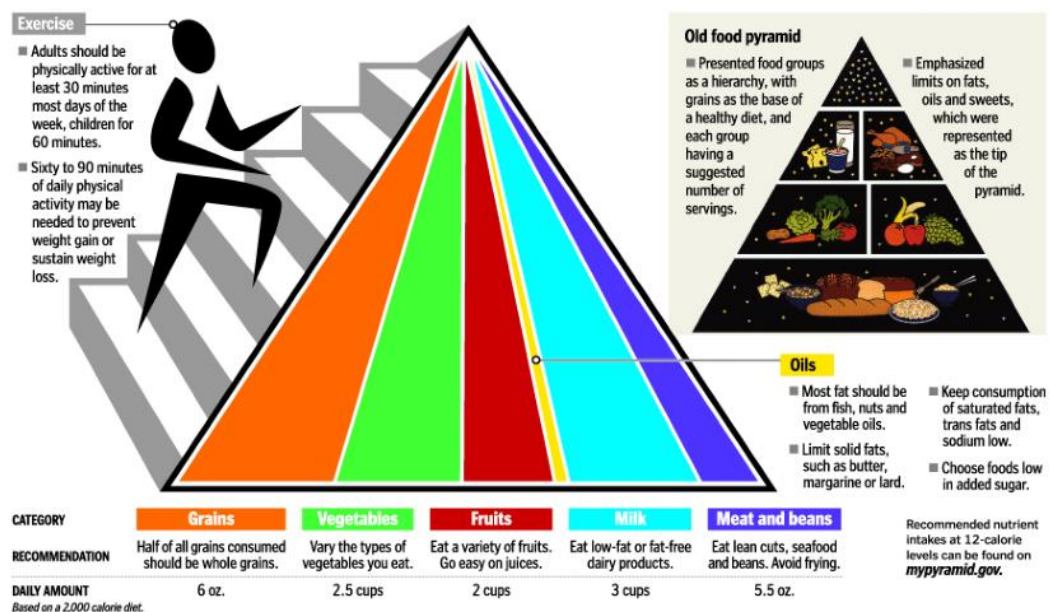


Figura 21.1 – Piramide dell'attività fisica: frequenza, intensità e ruolo delle diverse componenti del movimento quotidiano.

Miochine e IL-6 muscolare

La IL-6 prodotta dal muscolo può aumentare centinaia di volte durante esercizio prolungato e precedere IL-10 e IL-1ra. Le meta-analisi recenti confermano variazioni acute di diverse miochine sia nell'endurance sia nel resistance training. Il significato dipende però dalla cinetica: un picco transitorio legato alla contrazione non equivale a un livello persistentemente alto a riposo.

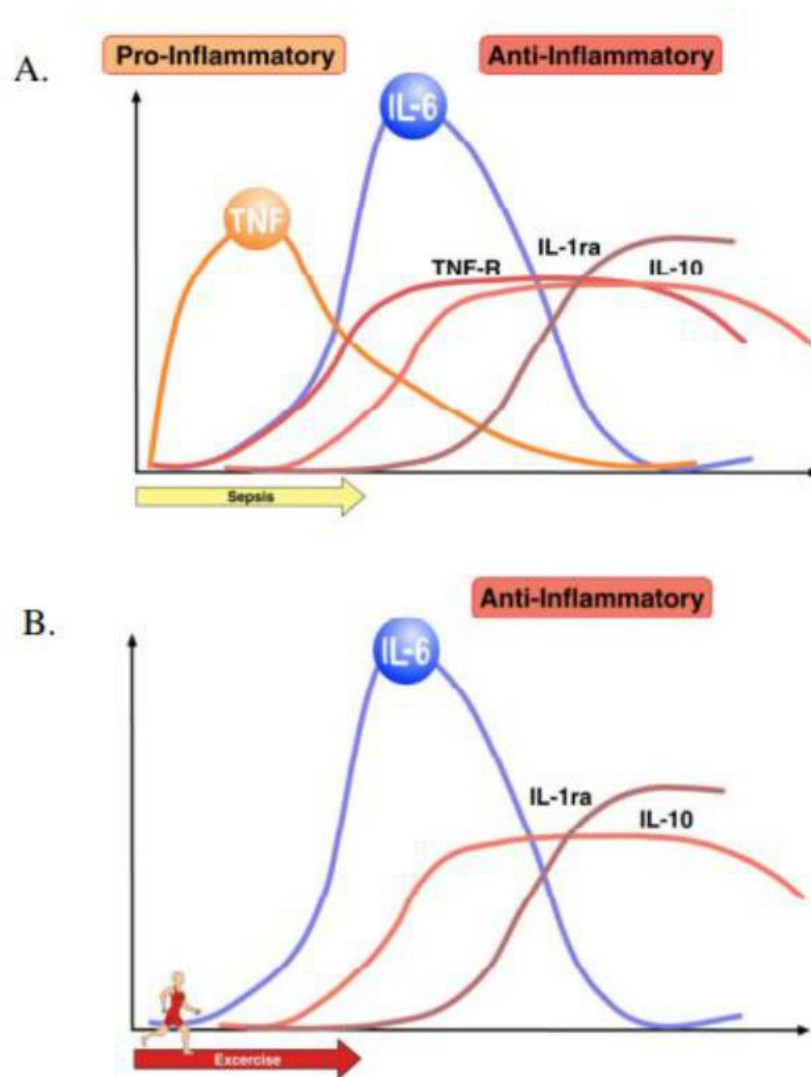


Figura 21.2 – La risposta citochinica indotta dall'esercizio non coincide con quella osservata nella sepsi: l'IL-6 muscolare ha una diversa valenza biologica.

Riduzione del grasso viscerale e sensibilità insulinica

L'esercizio riduce il grasso viscerale anche quando il peso cambia poco e migliora la sensibilità insulinica attraverso adattamenti muscolari. Questo diminuisce il flusso di acidi grassi e segnali proinfiammatori provenienti dal tessuto adiposo. Parte dell'effetto antinfiammatorio è quindi indiretto, mediato dal miglioramento del metabolismo.

Biogenesi mitocondriale, autofagia e funzione endoteliale

Endurance e intervalli stimolano PGC-1 α e adattamenti mitocondriali; l'esercizio di forza produce rimodellamento muscolare e può influenzare autofagia. L'aumento del flusso vascolare aumenta lo stress di taglio (shear stress) e migliora la funzione endoteliale. Con il tempo questi cambiamenti riducono la vulnerabilità a stress metabolici quotidiani.

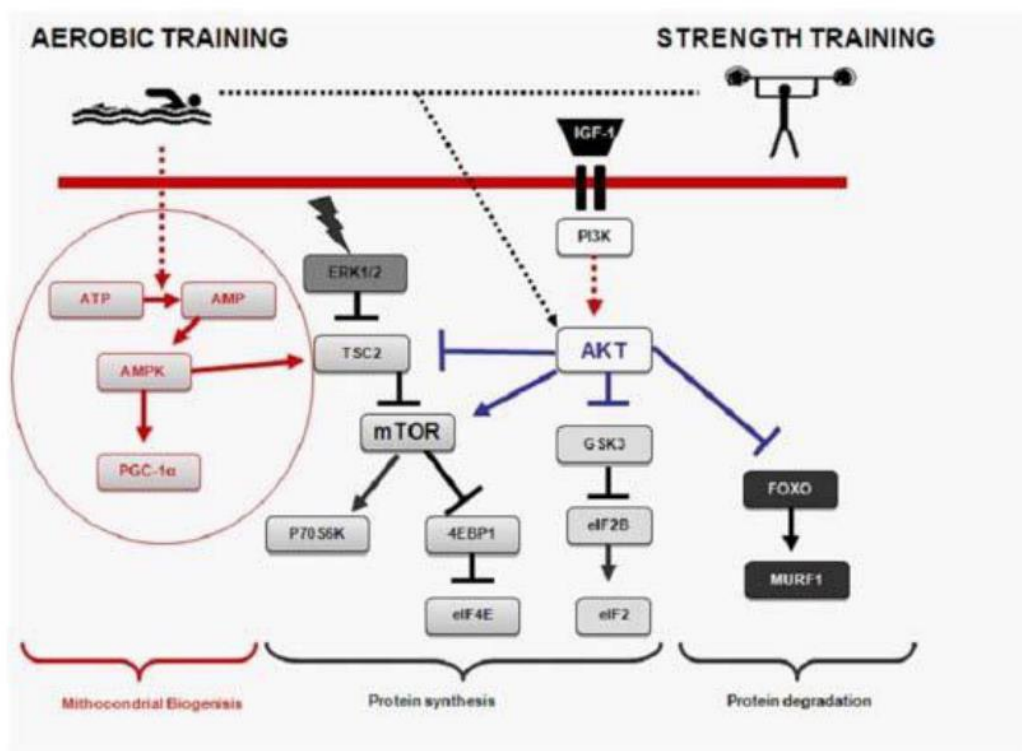


Figura 21.3 – Allenamento aerobico e di forza: adattamenti intracellulari differenziati su biogenesi mitocondriale, sintesi proteica e turnover proteico.

Aerobico, forza, intervalli e HIIT

L'esercizio aerobico migliora capacità cardiorespiratoria e metabolismo ossidativo; il resistance training preserva massa e forza; intervalli e HIIT sono efficienti ma richiedono adeguata capacità di recupero. Non esiste una modalità universalmente superiore. Nelle persone decondizionate il programma più efficace è quello sostenibile, progressivo e sufficientemente frequente.

Interrompere la sedentarietà

Camminate brevi, scale, spostamenti attivi e pause dal lavoro seduto aumentano il volume di contrazione quotidiana. Interrompere ogni 30-60 minuti periodi prolungati di seduta può migliorare la risposta glicemica post-prandiale. Questa strategia è particolarmente utile per chi non riesce ancora a raggiungere volumi di allenamento elevati.

Dose minima efficace e progressione

Per la salute generale le linee guida indicano almeno 150-300 minuti settimanali di attività aerobica moderata o equivalente e almeno due sedute di forza ma il beneficio inizia al di sotto di queste soglie. Il passaggio da zero a poco produce grandi vantaggi. La progressione deve considerare età, comorbidità, dolore, sonno e livello iniziale.

Overreaching e overtraining

Un aumento programmato del carico può produrre overreaching funzionale seguito da supercompensazione. L'overtraining syndrome è invece una condizione prolungata di riduzione della performance associata a recupero insufficiente e sintomi sistemici. Il rischio cresce quando

allenamento, sonno, apporto energetico e stress psicosociale sono incoerenti. L'Exercise Physiology deve quindi includere il recupero come parte del programma.

Applicazioni in obesità, diabete, anziano e sarcopenia

Nell'obesità si privilegia inizialmente tollerabilità e continuità; nel diabete attività post-prandiale e forza migliorano il controllo glicemico; nell'anziano la potenza e la forza hanno grande valore funzionale; nella sarcopenia il resistance training è imprescindibile. La prescrizione deve essere adattata alla patologia ma l'obiettivo comune è aumentare capacità e non soltanto consumare calorie.

L'effetto antinfiammatorio dell'esercizio nasce dall'adattamento, non dalla singola seduta. Per questo dose, progressione e recupero hanno lo stesso valore della scelta fra aerobico, forza o intervalli. Nel soggetto decondizionato il primo obiettivo è costruire continuità; solo dopo diventa utile raffinare intensità e specificità del programma.

PARTE VI – MEDICINA INTEGRATA DELL'INFIAMMAZIONE CRONICA

Capitolo 22 – Dalla teoria alla gestione integrata

La medicina integrata dell'infiammazione cronica non consiste nel sommare molte terapie. Consiste nell'identificare i driver dominanti, trattare le patologie definite con gli strumenti appropriati e coordinare interventi sullo stile di vita in ordine di priorità. La personalizzazione nasce dalla gerarchia delle cause, non dalla complessità del protocollo.

Non curare un biomarcatore

La PCR è un segnale, non una malattia. Lo stesso vale per insulina, ferritina o una citochina. Se il miglioramento di un numero deriva da una terapia che non modifica il driver, il rischio può rimanere. La valutazione deve quindi chiedersi quale processo produce il biomarcatore e quali conseguenze cliniche si vogliono prevenire.

Identificare i driver dominanti

Un'anamnesi strutturata valuta adiposità viscerale, attività fisica, forza, dieta, sonno, stress, fumo, salute orale, infezioni, farmaci, sintomi gastrointestinali e patologie note. I driver non hanno tutti lo stesso peso. In un soggetto obeso e sedentario, perdere grasso viscerale e aumentare attività avrà priorità superiore a scegliere fra due antiossidanti.

Fase 1 – Valutazione

La prima fase raccoglie dati clinici, misure antropometriche, composizione corporea quando utile, pressione, esami di base e terapie. Si stabiliscono pochi indicatori di monitoraggio: a esempio circonferenza vita, hs-CRP, HbA1c, trigliceridi, pressione, forza o capacità aerobica. Un programma senza indicatori rende difficile capire se la strategia funziona.

Fase 2 – Riduzione dei principali driver

Si interviene sulle esposizioni ad alto impatto: fumo, eccesso energetico, sonno insufficiente, sedentarietà, iperglicemia, periodontite, terapia non ottimizzata. L'ordine dipende dal rischio. Quando esiste una patologia che richiede trattamento medico, la terapia farmacologica non viene sospesa in attesa che lo stile di vita produca effetto.

Fase 3 – Recupero della capacità adattativa

Dopo la riduzione dei driver si costruisce riserva: forza, VO2, regolarità circadiana, sufficiente apporto proteico, diversità alimentare, massa muscolare e resilienza allo stress. Questo passaggio trasforma il programma da semplice sottrazione di fattori negativi a costruzione di funzione.

Fase 4 – Consolidamento

Le strategie efficaci devono diventare sostenibili. Diete estremamente restrittive o protocolli nutraceutici complessi possono funzionare per settimane e fallire nel lungo periodo. Il consolidamento semplifica, mantiene gli elementi ad alto rendimento e riduce ciò che non ha mostrato beneficio.

Fase 5 – Prevenzione delle recidive

Il rischio infiammatorio varia con età, malattie, farmaci e periodi di stress. Un controllo periodico consente di riconoscere precocemente aumento di peso, riduzione dell'attività o peggioramento del sonno. Prevenire la recidiva è spesso più semplice che ripartire da una condizione metabolica avanzata.

Medicina convenzionale e medicina integrata

La medicina integrata è più forte quando utilizza la terapia convenzionale per ciò che sa fare bene e aggiunge strumenti di stile di vita con evidenza. Farmaci ipolipemizzanti, antipertensivi, antidiabetici, immunomodulanti o altre terapie non sono avversari del terreno: possono ridurre un rischio sufficientemente alto mentre nutrizione, esercizio e sonno lavorano sui determinanti modificabili.

Quando approfondire clinicamente

Febbre persistente, calo ponderale non intenzionale, anemia inspiegata, PCR marcatamente elevata, sintomi neurologici, dolore notturno progressivo, linfadenopatie, sanguinamento o altri segni d'allarme richiedono valutazione diagnostica. La nozione di infiammazione cronica di basso grado non deve diventare un contenitore che ritardi diagnosi specifiche.

Personalizzazione e semplicità

Un protocollo efficace deve essere comprensibile. Poche priorità, una cronologia chiara, monitoraggio e revisione programmata sono spesso superiori a molte molecole somministrate contemporaneamente. La gestione integrata mira a ristabilire una corretta alternanza fra attivazione, adattamento, recupero e risoluzione.

La gestione integrata funziona quando riesce a essere selettiva. Identifica pochi fattori ad alto impatto, assegna loro una priorità, misura la risposta e semplifica ciò che non aggiunge valore. La complessità biologica non richiede necessariamente protocolli complessi; richiede soprattutto un ragionamento clinico ordinato.

Conclusioni

L'infiammazione è uno dei linguaggi fondamentali con cui l'organismo risponde al pericolo. La sua presenza, da sola, non definisce una malattia. Il significato cambia quando si perde la corretta proporzione temporale: un segnale destinato a esaurirsi continua a essere alimentato oppure una successione di stimoli di bassa intensità mantiene l'organismo in uno stato di attivazione persistente.

L'infiammazione sistemica cronica di basso grado si comprende meglio come proprietà emergente di una rete. Adiposità viscerale, insulino-resistenza, disbiosi, sonno insufficiente, stress, sedentarietà, salute orale e inquinanti convergono su nodi comuni. Nello stesso tempo esercizio, alimentazione di qualità, riduzione del grasso viscerale, regolarità circadiana e terapie appropriate possono agire su più nodi contemporaneamente.

Il concetto di terreno biologico mantiene valore se viene liberato dalle interpretazioni non verificabili. Terreno significa capacità adattativa reale: quanto efficacemente un organismo gestisce nutrienti, stress, carico meccanico, infezioni e riparazione. Muscolo, mitocondri, endotelio, matrice, microbiota e sistemi di regolazione partecipano a questa capacità. Intervenire sul terreno significa quindi costruire funzione, non limitarsi a togliere sintomi.

La medicina integrata raggiunge il proprio valore quando diventa medicina della complessità senza diventare medicina della confusione. Ogni intervento dovrebbe rispondere a tre domande: quale fattore vuole modificare, con quale evidenza e con quale criterio verrà valutato. In questo modo nutrizione, Exercise Physiology, sonno, nutraceutica e terapia medica cessano di essere compartimenti separati e diventano elementi di una strategia coerente.

L'obiettivo finale non è ottenere un organismo privo di infiammazione. È conservare la capacità di attivare una risposta quando serve, contenerla, risolverla e tornare a uno stato funzionale. In questa alternanza fra attivazione e recupero si gioca una parte importante della salute e della capacità di adattamento.

Appendici

Appendice A – Principali biomarcatori dell'infiammazione e loro interpretazione

Parametro	Che cosa informa	Punto di forza	Limiti/attenzioni
hs-CRP	Infiammazione sistemica di basso grado; rischio cardiovascolare	Elevata specificità analitica a basse concentrazioni	Non interpretare durante infezione acuta o trauma; ripetere se elevata
VES	Infiammazione sistemica	Economica e storicamente consolidata	Molto aspecifica; influenzata da anemia, età e immunoglobuline
Fibrinogeno	Infiammazione/coagulazione	Collega risposta di fase acuta e rischio trombotico	Aumenta in numerose condizioni
Ferritina	Depositi di ferro e fase acuta	Utile se integrata con sideremia e saturazione transferrina	Un valore alto non dimostra sovraccarico di ferro
NLR	Rapporto neutrofili/linfociti	Ricavabile dall'emocromo	Non è un test diagnostico universale
HbA1c	Esposizione glicemica media	Standardizzata e utile nel follow-up	Può essere alterata da anemie ed emoglobinopatie
Insulina/HOMA-IR	Insulino-resistenza	Può evidenziare compenso precoce	Variabilità metodologica; non sostituisce valutazione clinica
ApoB	Numero di particelle aterogene	Particolarmente utile in diabete e ipertrigliceridemia	Va interpretata nel rischio cardiovascolare globale
GGT	Fegato/colestasi; marker metabolico indiretto	Utile con transaminasi e anamnesi	Aspecifica
25-OH-vitamina D	Stato vitaminico D	Marker standard di stato	Non utilizzare per giustificare megadosi

Appendice B – Nutraceutici: meccanismi, evidenze e attenzioni

Intervento	Meccanismo prevalente	Evidenza pratica	Attenzioni
EPA+DHA	Membrane, trigliceridi, eicosanoidi/SPM	Buona per trigliceridi; variabile per marker infiammatori	Dose dipendente dall'obiettivo; qualità e ossidazione; contesto anticoagulante
Curcuminoidi	NF-κB, segnali redox e infiammatori	Meta-analisi favorevoli su CRP e alcuni marker	Biodisponibilità variabile; interazioni e tollerabilità GI
Berberina	AMPK, metabolismo glucidico/lipidico, microbiota	Evidenza discreta in disturbi metabolici	Interazioni farmacologiche; gravidanza; rischio ipoglicemia con terapie
Sulforafano	Keap1-Nrf2, enzimi di fase II	Promettente ma trial eterogenei	Formulazione e attività della mirosinasi importanti

NAC	Precursore del glutatone; azione mucolitica	Indicazioni specifiche; evidenza variabile sul profilo infiammatorio	Disturbi GI; non sostituisce correzione dei driver
R-ALA	Cofattore mitocondriale e redox	Possibili effetti metabolici	Prurito/reazioni cutanee possibili; cautela con ipoglicemizzanti
CoQ10	Catena respiratoria mitocondriale	Utile in sottogruppi; dati variabili	Assorbimento dipende dalla formulazione
Vitamina D	Segnalazione immunitaria e ossea	Correzione della carenza ben fondata	Eccesso: ipercalcemia; dosare 25-OH-D quando indicato
Magnesio	Cofattore enzimatico, neuromuscolare e metabolico	Utile soprattutto se apporto/stato insufficienti	Cautela nell'insufficienza renale; tolleranza intestinale dipende dal sale
Zinco/Selenio	Enzimi, barriera, antiossidanti	Beneficio soprattutto in deficit	Rischio di eccesso e squilibri minerali

Appendice C – Probiotici e prebiotici: esempi e criteri di scelta

Ceppo/substrato	Caratteristica	Possibile impiego	Nota pratica
Lactaseibacillus rhamnosus GG	Ceppo con ampia letteratura	Diarrea associata ad antibiotici e altre indicazioni specifiche	L'effetto non è trasferibile ad altri L. rhamnosus
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12	Ceppo documentato	Regolarità intestinale e alcuni outcome GI	Risultati dipendono da popolazione e formulazione
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	Lievito probiotico	Alcuni quadri di diarrea e supporto durante antibiotici	Cautela in pazienti critici o con cateteri venosi
PHGG	Fibra prebiotica parzialmente idrolizzata	Buona tollerabilità; supporto dell'alvo	Incrementare gradualmente
Gomma di acacia	Fibra solubile fermentescibile	Possibile supporto alla diversità e regolarità	Dose graduale nei soggetti con gonfiore
RS3	Amido resistente retrogradato	Substrato fermentativo e produzione di SCFA	Tolleranza individuale; quantità reale dipende da alimento e preparazione
Inulina/FOS/GOS	Prebiotici fermentescibili	Bifidogenici in molte condizioni	Gas e distensione possono limitarne l'uso

Appendice D – Esempio di progressione Exercise Physiology

Fase/profilo	Obiettivo	Volume orientativo	Criterio di progressione
Sedentario/decondizionato	Cammino e interruzioni sedentarietà	10-20 min/die iniziali + pause attive	Incremento settimanale graduale

Base	Aerobico moderato	150 min/settimana verso il target	RPE 3-4/10 circa
Forza	Grandi gruppi muscolari	2 sedute/settimana	1-3 serie; progressione tecnica prima del carico
Intervalli	Fasi più intense alternate a recupero	1 seduta/settimana iniziale nei soggetti idonei	Non necessari per tutti; richiedono recupero
Anziano/sarcopenia	Forza, equilibrio, potenza adattata	2-3 sedute/settimana	Priorità alla funzione e alla sicurezza

Appendice E – Checklist dei principali driver della SCI

- ☐ Adiposità viscerale e andamento della circonferenza vita
- ☐ Sedentarietà e volume di attività quotidiana
- ☐ Forza e capacità cardiorespiratoria
- ☐ Qualità, quantità e regolarità del sonno
- ☐ Dieta: densità energetica, fibre, ultra-processati e alcol
- ☐ Glicemia, insulina e controllo metabolico
- ☐ Pressione arteriosa e rischio cardiovascolare
- ☐ Salute orale e presenza di parodontite
- ☐ Fumo e altre esposizioni inalatorie
- ☐ Farmaci che influenzano metabolismo o microbiota
- ☐ Sintomi gastrointestinali e tolleranza alle fibre
- ☐ Stress cronico e capacità di recupero
- ☐ Deficit nutrizionali documentati
- ☐ Patologie infiammatorie, autoimmuni o infettive note
- ☐ Trend di hs-CRP e altri biomarcatori nel tempo

Appendice F – Glossario essenziale

Allostasi: Stabilità ottenuta mediante regolazioni dinamiche in risposta alle richieste interne ed esterne.

DAMP: Pattern molecolari associati a danno cellulare che attivano sensori dell'immunità innata.

Inflammasoma: Complesso multiproteico che attiva caspasi e maturazione di specifiche citochine, fra cui IL-1 β .

Inflammaging: Incremento cronico del tono infiammatorio associato all'invecchiamento.

Immunometabolismo: Studio delle interazioni reciproche fra metabolismo e funzione immunitaria.

Metainflammation: Infiammazione cronica di basso grado sostenuta da eccesso o alterata gestione dei nutrienti.

Miochina: Mediatore prodotto o rilasciato dal muscolo, spesso modulato dalla contrazione.

Postbiotico: Preparazione di microrganismi inattivati e/o loro componenti che conferisce un beneficio dimostrato.

Prebiotico: Substrato selettivamente utilizzato dai microrganismi dell'ospite che conferisce un beneficio.

Probiotico: Microrganismo vivo che, somministrato in quantità adeguata, conferisce un beneficio dimostrato.

SASP: Profilo secretorio associato a cellule senescenti, comprendente citochine, chemochine, proteasi e altri fattori.

SCI: Infiammazione sistemica cronica di basso grado.

SPM: Mediatori specializzati pro-risolutivi, fra cui resolvine, protectine e maresine.

Bibliografia essenziale

La bibliografia seguente raccoglie i riferimenti principali utilizzati per l'aggiornamento del volume e alcuni testi di inquadramento. La letteratura su infiammazione cronica, immunometabolismo e microbiota è molto vasta; l'elenco privilegia review, consensus e studi con rilevanza clinica.

Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*. 2019;25:1822-1832.

Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542:177-185.

Fredman G, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediators in vascular inflammation and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21:808-823.

Vande Walle L, Lamkanfi M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2024;23:43-66.

Ramachandran R, Manan A, Kim J, et al. NLRP3 inflammasome: a key player in the pathogenesis of life-style disorders. *Experimental & Molecular Medicine*. 2024;56:1488-1500.

Hajishengallis G, Netea MG, Chavakis T. Trained immunity in chronic inflammatory diseases and cancer. *Nature Reviews Immunology*. 2025;25:497-514.

Mann ER, Lam YK, Uhlig HH. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2024;24:577-595.

Wang B, Han J, Elisseff JH, et al. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25:958-978.

Tilg H, Ianiro G, Gasbarrini A, et al. Adipokines: masterminds of metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2025;25:250-265.

Le Thuc O, García-Cáceres C. Obesity-induced inflammation: connecting the periphery to the brain. *Nature Metabolism*. 2024;6:1237-1252.

Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11:607-615.

Lu Z, Wang Z, Zhang XA, Ning K. Myokines may be the answer to the beneficial immunomodulation of tailored exercise: a narrative review. *Biomolecules*. 2024;14:1205.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:e34.

Keshani M, et al. Mediterranean Diet Reduces Inflammation in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition Reviews*. 2026;84:1776-1790.

Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761-1772.

- Kavyani Z, Najafi K, Naghsh N, et al. The effects of curcumin supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress, and endothelial function: a meta-analysis of meta-analyses. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2024;174:106867.
- Nazari A, et al. The effect of berberine supplementation on glycemic control and inflammatory biomarkers in metabolic disorders: an umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Therapeutics*. 2024;46.
- Assis FSO, Vasconcellos GL, Lopes DJP, et al. Effect of green tea supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis. *Preventive Nutrition and Food Science*. 2024;29:106-117.
- Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*. 2017;45:1105-1115.
- Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510:92-101.
- Neurath MF. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*. 2024;24:559-576.
- De Martino M, Rathmell JC, Galluzzi L, et al. Cancer cell metabolism and antitumour immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2024;24:654-669.
- World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: WHO; 2020.
- American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 12th ed. Wolters Kluwer; 2025.
- European Society of Cardiology. Guidelines for cardiovascular disease prevention and risk assessment. Current edition and focused updates.
- European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Current edition.
- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Consensus statements on probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* and related publications.
- Kousmine C. Salvate il vostro corpo. Tecniche Nuove. Edizioni successive.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.