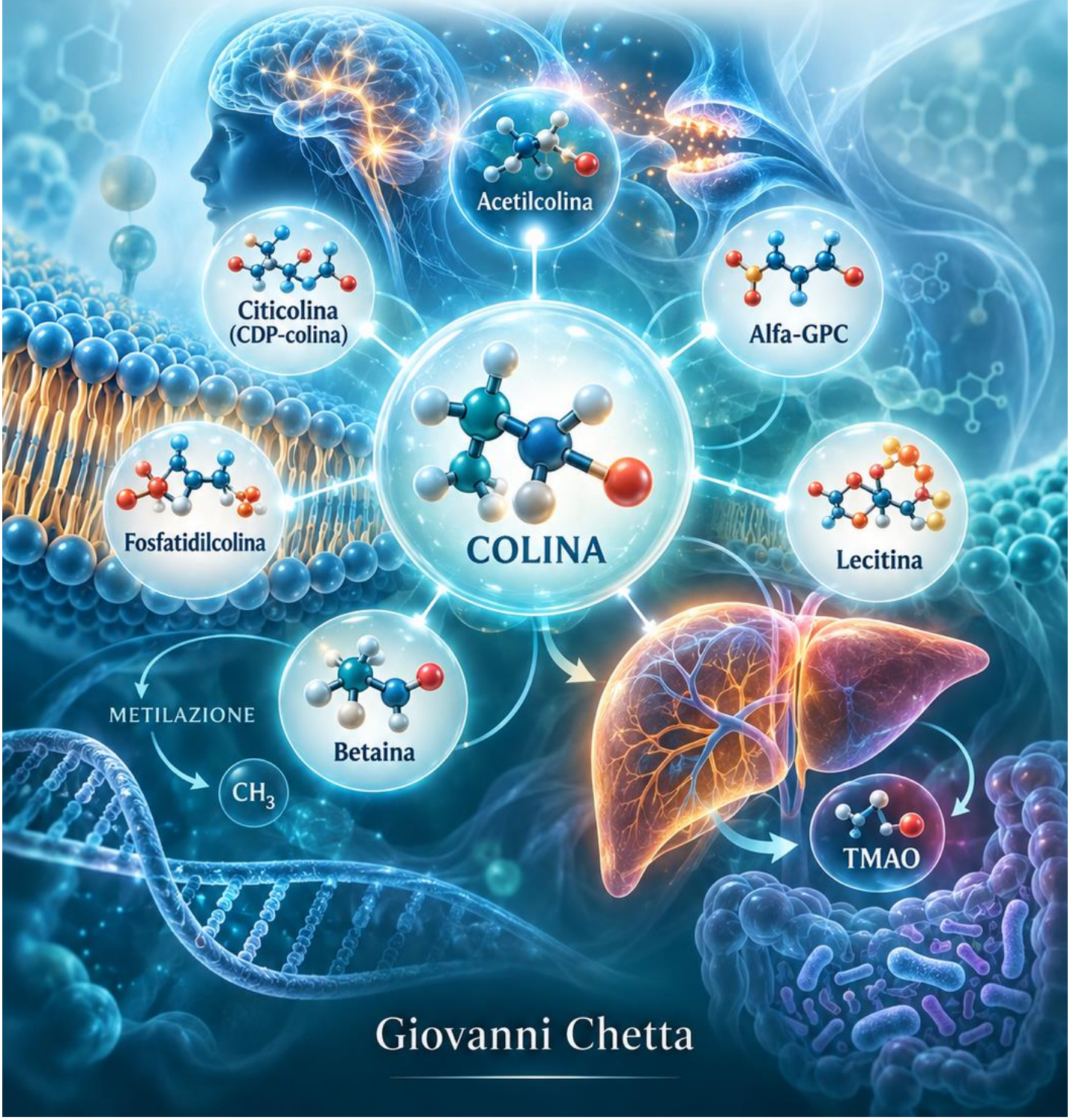
Le Guide Love Your Life

COLINA E SUOI DERIVATI

Metabolismo, cervello, fegato, metilazione e TMAO



Giovanni Chetta

COLINA E SUOI DERIVATI

Metabolismo, cervello, fegato, metilazione e TMAO

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life – Versione 1.0 – 2026

Sommario

COLINA E SUOI DERIVATI 2
Guida alla lettura 7
1. Colina: identità chimica e ruolo biologico 8
Un nutriente essenziale, non una vitamina in senso stretto 8
Perché la colina è un crocevia 8
Pool corporei e compartimenti 8
2. Assorbimento, trasporto e metabolismo 10
Assorbimento intestinale 10
Trasporto e captazione cellulare 10
Destino epatico 10
3. Membrane cellulari e fosfatidilcolina 11
Fosfolipidi e architettura cellulare 11
Via di Kennedy 11
Fegato, VLDL e steatosi 11
4. Acetilcolina e sistema nervoso 13
Sintesi del neurotrasmettitore 13
Recettori nicotinici e muscarinici 13
Degradazione e riciclo 13
5. Colina, memoria, attenzione e neuroplasticità 14
Circuiti colinergici centrali 14
Membrane e sinapsi 14
Neurodegenerazione: cosa sappiamo 14
6. Colina, betaina e metilazione 15
Ossidazione della colina 15
BHMT e omocisteina 15
SAM e metilazioni cellulari 15
7. Fegato, lipidi e metabolismo sistemico 16
Esportazione dei trigliceridi 16
PEMT e fabbisogno individuale 16
Colina e metabolismo delle lipoproteine 16
8. Gravidanza, sviluppo embrionale e prima infanzia 17
Domanda aumentata 17

Sviluppo cerebrale 17
Sicurezza e personalizzazione 17
9. Fonti alimentari e biodisponibilità 18
Alimenti ricchi di colina 18
Dieta onnivora, vegetariana e vegana 18
Cottura e trasformazione 18
10. Fabbisogno, adeguatezza e rischio di carenza 19
Assunzioni adeguate 19
Chi può essere più vulnerabile 19
Segni e limiti diagnostici 19
11. Citicolina o citidina difosfato-colina (CDP-colina) 20
Che cos'è 20
Razionale neurobiologico 20
Evidenze cliniche 20
Timing e tollerabilità 20
12. Alfa-glicerofosforilcolina (alfa-GPC) 21
Struttura e destino 21
Cognizione e performance 21
Segnali di sicurezza da interpretare 21
13. Fosfatidilcolina e lecitina 22
Fosfatidilcolina 22
Lecitina 22
Uso pratico 22
14. Betaina 23
Osmòlita e donatore di metile 23
Omocisteina 23
Colina e betaina non sono equivalenti 23
15. Colina, microbiota, trimetilammina (TMA) e trimetilammina-N-ossido (TMAO) 24
Dalla colina alla trimetilammina 24
Dal TMA al TMAO 24
TMAO e rischio cardiovascolare 24
Il paradosso del pesce 24
Forma e dose della colina 24

16. Trimetilammina-N-ossido (TMAO): biomarcatore, mediatore o entrambi? 26
Tre livelli di interpretazione 26
Rene e clearance 26
Endotelio, piastrine e steroli 26
17. Interazioni con vitamine del gruppo B e omocisteina 27
Folati e vitamina B12 27
Vitamina B6 e transulfurazione 27
Riboflavina e metabolismo monocarbonioso 27
18. Colina, attività fisica e muscolo 28
Acetilcolina alla giunzione neuromuscolare 28
Integratori nello sport 28
Membrane e recupero 28
19. Invecchiamento, menopausa e differenze individuali 29
Età e metabolismo 29
Estrogeni e fosfatidiletanolamina N-metiltransferasi (PEMT) 29
Genetica 29
20. Supplementazione: forme a confronto 30
Obiettivo prima della forma 30
Biodisponibilità e dose 30
Timing 30
21. Dosi, sicurezza e possibili effetti indesiderati 31
Dal fabbisogno alla dose integrativa 31
Effetti indesiderati 31
Limite superiore 31
Interazioni e cautela 31
22. Medicina del terreno e medicina integrata 32
La colina non agisce nel vuoto 32
Fegato e metabolismo 32
Microbiota e trimetilammina-N-ossido (TMAO) 32
Personalizzazione 32
23. Monitoraggio clinico e biomarcatori 33
Nessun singolo test basta 33
Esami utili nel contesto 33

TMAO plasmatico....33
24. Scelta pratica della forma....34
Quando privilegiare la citicolina....34
Quando privilegiare alfa-glicerofosforilcolina (alfa-GPC)....34
Quando privilegiare fosfatidilcolina o lecitina....34
Quando la betaina ha un obiettivo diverso....34
25. In sintesi: messaggi chiave....35
Una molecola, molte funzioni....35
Trimetilammina-N-ossido (TMAO) senza semplificazioni....35
Integrare, non isolare....35
Glossario....36
Bibliografia....38
L'Autore....39

Guida alla lettura

La colina è un nutriente essenziale e, nello stesso tempo, un crocevia biochimico. Contribuisce alla struttura delle membrane cellulari, alla sintesi del neurotrasmettitore acetilcolina, al trasporto dei lipidi e al metabolismo dei gruppi metile. Per questo motivo il suo studio collega fisiologia cellulare, funzione epatica, sistema nervoso e nutrizione.

Il percorso parte dalla chimica e dalla fisiologia per arrivare alla nutrizione e alla supplementazione. Colina libera, sali di colina, fosfatidilcolina, lecitina, citicolina o CDP-colina, alfa-GPC e betaina vengono considerate separatamente, perché struttura, destino metabolico e impiego non sono sovrapponibili.

Un capitolo è dedicato all'asse colina-microbiota-TMA-TMAO. Le concentrazioni plasmatiche elevate di TMAO sono state associate in numerosi studi a un maggiore rischio cardiovascolare, ma il significato biologico del dato non è univoco. Produzione microbica, funzione renale, dieta e contesto metabolico influenzano infatti il valore osservato.

Il Glossario raccoglie le principali sigle e i termini tecnici ed è richiamato in questa Guida alla lettura come strumento di consultazione. Le sigle vengono comunque esplicitate alla prima occorrenza in ogni capitolo, così che ciascuna sezione possa essere letta anche autonomamente. Gli schemi biochimici hanno funzione didattica: le frecce indicano la direzione dei passaggi descritti e non sostituiscono la stechiometria completa delle reazioni.

La guida adotta una lettura integrata. La supplementazione viene quindi valutata insieme ad alimentazione, microbiota, funzione epatica e renale, stato vitaminico, composizione corporea, attività fisica, sonno e infiammazione, così da inserirla nel terreno biologico individuale anziché considerarla un intervento isolato.

1. Colina: identità chimica e ruolo biologico

Un nutriente essenziale, non una vitamina in senso stretto

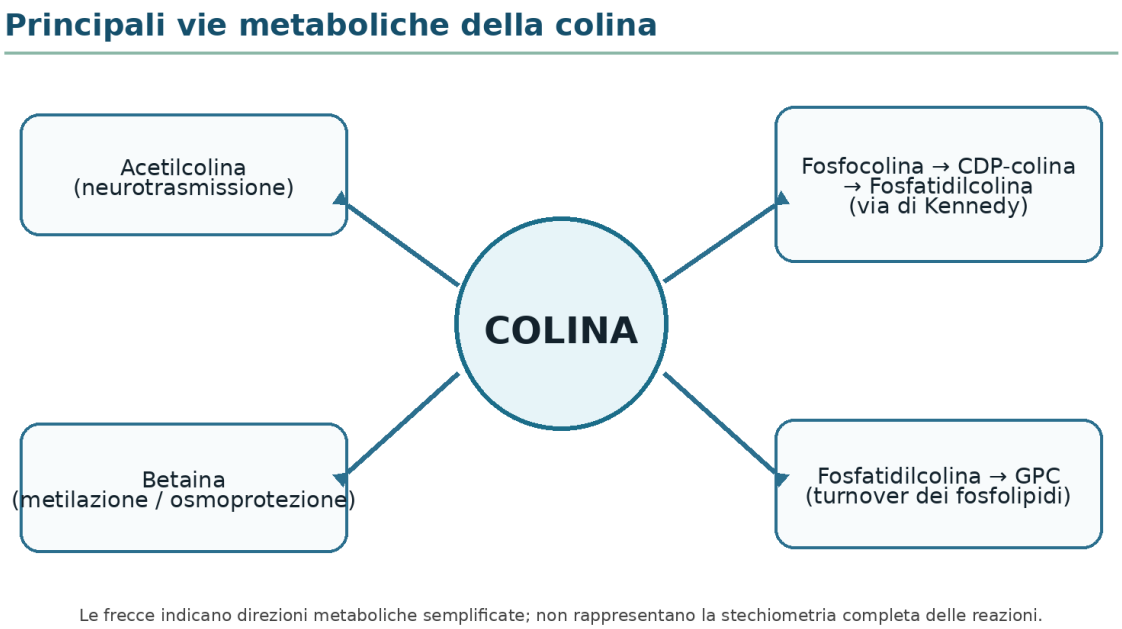
La colina è un composto quaternario dell'ammonio dotato di un gruppo idrossilico. L'organismo umano ne sintetizza una parte, soprattutto attraverso la metilazione sequenziale della fosfatidiletanolamina a fosfatidilcolina, ma questa produzione non è sufficiente in tutte le condizioni. Per tale ragione la colina è considerata un nutriente essenziale, pur non essendo una vitamina in senso stretto.

Perché la colina è un crocevia

La stessa molecola alimenta tre grandi famiglie di processi: la struttura delle membrane attraverso la fosfatidilcolina, la neurotrasmissione attraverso l'acetilcolina e il metabolismo monocarbonioso mediante l'ossidazione a betaina. È proprio questa convergenza a spiegare la rilevanza sistemica della colina.

Pool corporei e compartimenti

Nel plasma la colina è presente sia in forma libera sia incorporata nei fosfolipidi. Gran parte del patrimonio corporeo si trova nelle membrane, nelle lipoproteine e nei tessuti ad alto ricambio. Il fegato coordina molte di queste trasformazioni e distribuisce i metaboliti ai diversi compartimenti.



Principali vie metaboliche della colina. Le connessioni sono state ridisegnate per distinguere la sintesi di acetilcolina, l'ossidazione a betaina, la via di Kennedy e il turnover dei fosfolipidi; lo schema resta concettuale e non rappresenta la stechiometria completa.

Forma / derivato	Natura prevalente	Funzione o razionale principale
Colina libera / sali	Idrosolubile	Fonte diretta di colina

Forma / derivato	Natura prevalente	Funzione o razionale principale
Citicolina (CDP-colina)	Intermedio della via di Kennedy	Membrane neuronali e disponibilità di colina/citidina
Alfa-GPC	Glicerofosfolipide idrosolubile	Precursore colinergico e fosfolipidico
Fosfatidilcolina	Fosfolipide	Membrane e lipoproteine
Lecitina	Miscela di fosfolipidi	Fonte alimentare/supplementare di fosfolipidi
Betaina	Trimetilglicina	Donatore di metile e osmòlita
Acetilcolina	Neurotrasmettitore	Trasmissione colinergica

2. Assorbimento, trasporto e metabolismo

Assorbimento intestinale

La colina alimentare arriva all'intestino in forme idrosolubili e liposolubili. Colina libera e composti idrosolubili vengono assorbiti soprattutto nel tenue attraverso trasportatori e diffusione facilitata; la fosfatidilcolina, invece, entra nel normale processo digestivo dei lipidi e viene assorbita dopo l'azione di enzimi e sali biliari.

Trasporto e captazione cellulare

I tessuti esprimono trasportatori con affinità differenti. Nei neuroni colinergici il trasporto ad alta affinità della colina è strettamente legato alla sintesi di acetilcolina; negli altri tessuti prevalgono sistemi che rispondono soprattutto alle necessità di membrana e metabolismo.

Destino epatico

Nel fegato la colina segue tre destini principali: può essere fosforilata e avviata alla sintesi di fosfatidilcolina, ossidata a betaina oppure redistribuita attraverso lipoproteine e altri pool. La ripartizione fra queste vie cambia in funzione dello stato nutrizionale, ormonale e metabolico.

3. Membrane cellulari e fosfatidilcolina

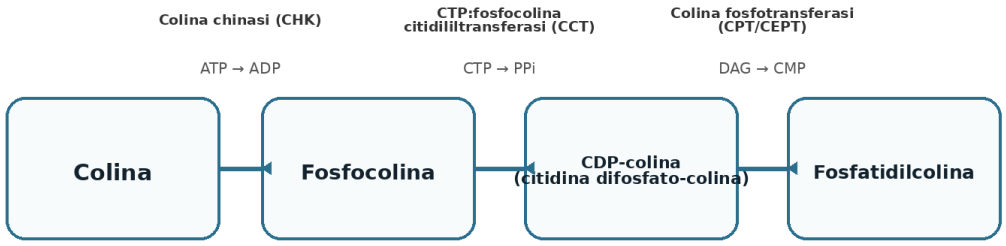
Fosfolipidi e architettura cellulare

La fosfatidilcolina è fra i fosfolipidi più abbondanti delle membrane e delle lipoproteine. La testa polare contenente colina interagisce con l'ambiente acquoso, mentre le catene aciliche si inseriscono nel nucleo idrofobico del doppio strato. Composizione e distribuzione dei fosfolipidi contribuiscono così a fluidità, curvatura, segnalazione e traffico di membrana.

Via di Kennedy

La via della citidina difosfato-colina (CDP-colina), o via di Kennedy, trasforma la colina in fosfocolina, quindi in CDP-colina e infine in fosfatidilcolina. La colina chinasi (CHK) catalizza la prima fosforilazione; la CTP:fosfocolina citidililtransferasi (CCT) forma la CDP-colina; una fosfotransferasi completa poi la sintesi trasferendo il gruppo fosfocolina al diacilglicerolo.

Via di Kennedy: dalla colina alla fosfatidilcolina



La via di Kennedy è la principale via di sintesi de novo della fosfatidilcolina a partire dalla colina.

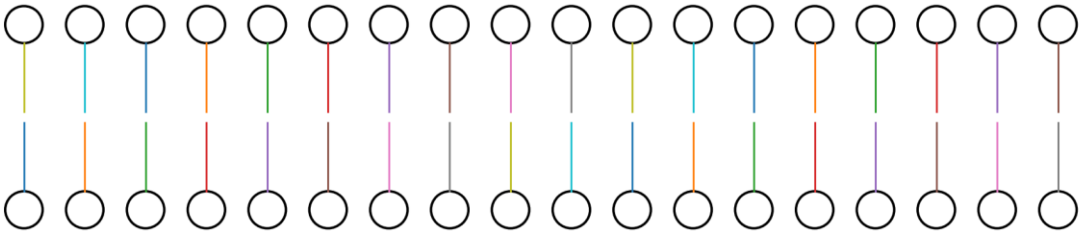
La CDP-colina è quindi un intermedio metabolico della via, non un prodotto terminale.

Via di Kennedy: sequenza colina → fosfocolina → CDP-colina → fosfatidilcolina e principali enzimi coinvolti.

Fegato, VLDL e steatosi

La fosfatidilcolina è indispensabile per assemblare e secernere le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL). Se la sua disponibilità si riduce, il fegato può esportare meno trigliceridi e trattenerne una quota maggiore. Questo meccanismo contribuisce a spiegare la steatosi osservata nei modelli di deplezione di colina, pur all'interno di una fisiopatologia multifattoriale.

Doppio strato fosfolipidico



La fosfatidilcolina contribuisce a fluidità, curvatura, trasporto lipidico e segnalazione di membrana.

Rappresentazione semplificata di un doppio strato fosfolipidico ricco di fosfatidilcolina.

4. Acetilcolina e sistema nervoso

Sintesi del neurotrasmettitore

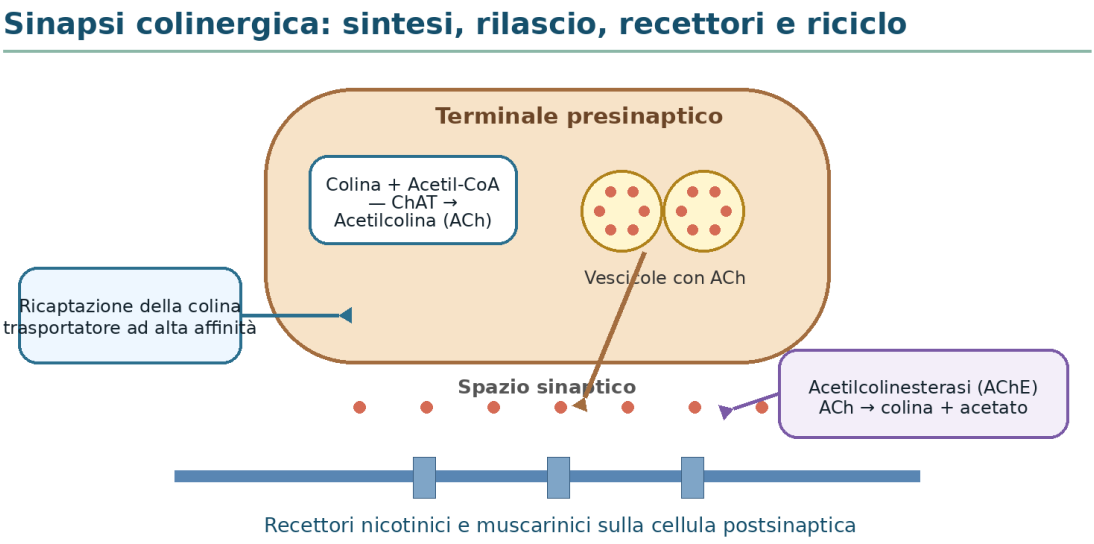
L'acetilcolina (ACh) viene sintetizzata nel citoplasma dei terminali colinergici dalla colina acetiltransferasi (ChAT), che unisce colina e acetil-coenzima A (acetil-CoA). Il neurotrasmettitore viene quindi trasferito nelle vescicole sinaptiche e liberato nello spazio sinaptico in risposta alla depolarizzazione.

Recettori nicotinici e muscarinici

L'acetilcolina agisce su due grandi famiglie recettoriali. I recettori nicotinici sono canali ionici attivati dal ligando e generano risposte rapide; i recettori muscarinici sono accoppiati a proteine G e modulano la risposta cellulare su tempi più lunghi. Entrambi partecipano alla funzione cerebrale, autonomica e neuromuscolare.

Degradazione e riciclo

L'acetilcolinesterasi (AChE) idrolizza rapidamente l'acetilcolina nello spazio sinaptico. La colina liberata viene poi ricaptata dal terminale presinaptico tramite trasportatori ad alta affinità e riutilizzata. La disponibilità del precursore diventa quindi parte integrante del ciclo funzionale della sinapsi colinergica.



Sinapsi colinergica: sintesi dell'acetilcolina, immagazzinamento vescicolare, rilascio, recettori, degradazione e ricaptazione della colina.

5. Colina, memoria, attenzione e neuroplasticità

Circuiti colinergici centrali

I neuroni colinergici del prosencefalo basale proiettano diffusamente verso corteccia e ippocampo. Questi circuiti intervengono nell'attenzione, nella codifica mnemonica, nella plasticità sinaptica e nella regolazione dello stato di veglia. La relazione, però, non implica che un aumento indiscriminato dell'apporto di colina migliori automaticamente le prestazioni cognitive.

Membrane e sinapsi

Il cervello utilizza la colina sia per produrre acetilcolina sia per rinnovare i fosfolipidi. Una maggiore disponibilità di precursori può quindi modificare il turnover di membrana e la sintesi dei neurotrasmettitori, ma l'effetto clinico dipende dalla condizione di partenza, dalla forma utilizzata e dal contesto fisiologico.

Neurodegenerazione: cosa sappiamo

Citicolina e alfa-GPC sono state studiate in diversi disturbi neurologici e cognitivi. Alcuni studi hanno rilevato segnali favorevoli su specifici domini cognitivi o sul recupero funzionale, mentre altri non hanno documentato benefici clinicamente rilevanti. Le evidenze vanno quindi lette per indicazione, popolazione e qualità metodologica, evitando generalizzazioni.

6. Colina, betaina e metilazione

Ossidazione della colina

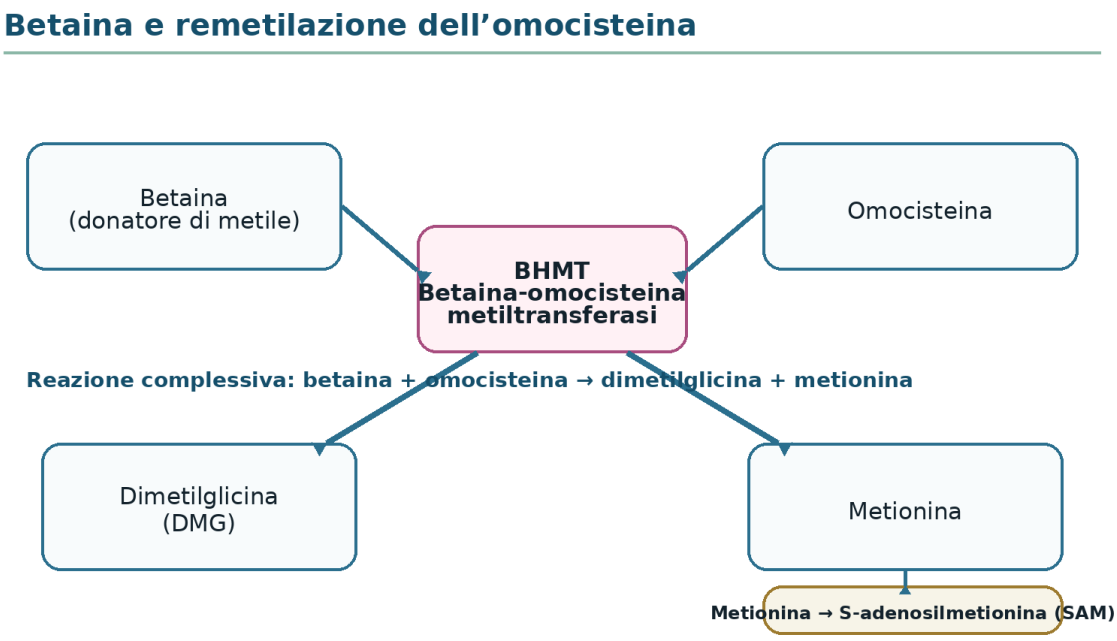
Nei mitocondri, soprattutto di fegato e rene, la colina viene ossidata a betaina passando attraverso intermedi aldeidici. La betaina svolge una duplice funzione: contribuisce all'equilibrio osmotico cellulare e mette a disposizione gruppi metile per la remetilazione dell'omocisteina.

BHMT e omocisteina

L'enzima betaina-omocisteina metiltransferasi (BHMT) trasferisce un gruppo metile dalla betaina all'omocisteina. La reazione produce contemporaneamente dimetilglicina e metionina. Questa via affianca la remetilazione dipendente da folato e vitamina B12 e contribuisce al controllo dell'omocisteina soprattutto in fegato e rene.

SAM e metilazioni cellulari

La metionina dà origine alla S-adenosilmetionina (SAM), principale donatore di gruppi metile per DNA, RNA, proteine, fosfolipidi e numerose piccole molecole. Lo stato di metilazione non dipende però dalla sola colina: folati, vitamine B12, B6 e B2, disponibilità di metionina e attività enzimatica partecipano allo stesso equilibrio.



Betaina e remetilazione dell'omocisteina: due substrati convergono sulla BHMT e generano dimetilglicina e metionina; la metionina alimenta poi la sintesi di S-adenosilmetionina (SAM).

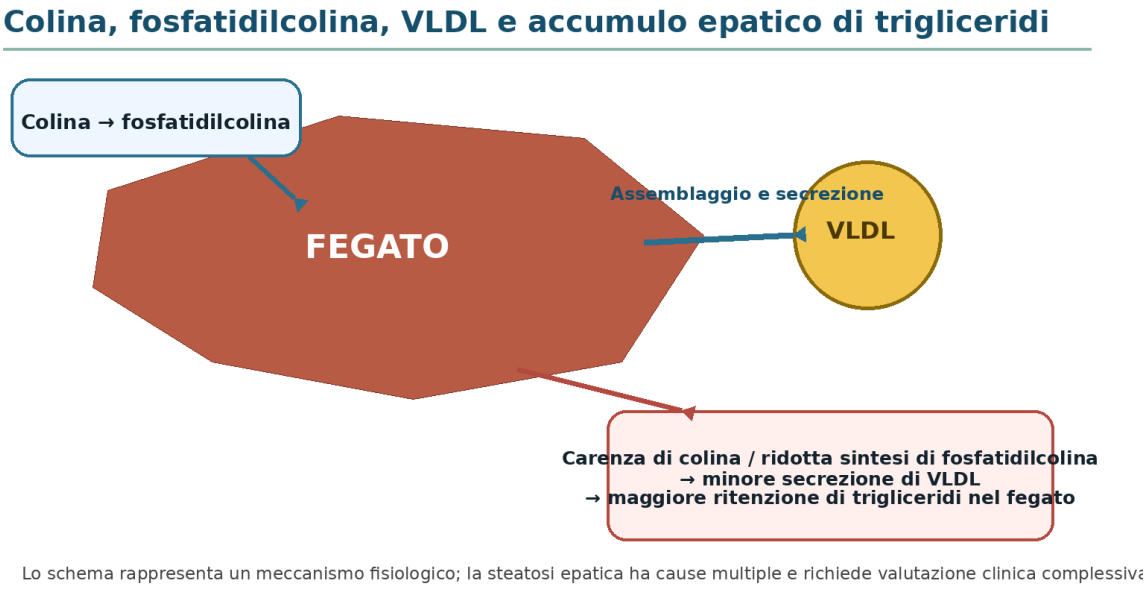
7. Fegato, lipidi e metabolismo sistemico

Esportazione dei trigliceridi

La corretta formazione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) richiede fosfatidilcolina. Quando la sintesi non è adeguata, una quota maggiore di trigliceridi può rimanere nel fegato. Il fenomeno assume rilievo soprattutto quando coesistono eccesso energetico, insulino-resistenza, alterazioni della lipogenesi o altri fattori predisponenti.

PEMT e fabbisogno individuale

La fosfatidiletanolamina N-metiltransferasi (PEMT) sintetizza fosfatidilcolina utilizzando gruppi metile provenienti dalla S-adenosilmetionina (SAM). Gli estrogeni modulano l'espressione dell'enzima; questa relazione contribuisce a spiegare parte delle differenze di fabbisogno osservate fra uomini, donne in età fertile e donne dopo la menopausa.



Colina, fosfatidilcolina e secrezione epatica di VLDL: una ridotta disponibilità di fosfatidilcolina può ostacolare l'esportazione dei trigliceridi, all'interno di una fisiopatologia comunque multifattoriale.

Colina e metabolismo delle lipoproteine

La colina è coinvolta nel traffico di lipidi e fosfolipidi, ma non è corretto considerarla semplicemente un agente ipolipemizzante. I suoi effetti sui biomarcatori lipidici dipendono da forma, dose e stato metabolico di partenza.

8. Gravidanza, sviluppo embrionale e prima infanzia

Domanda aumentata

Durante gravidanza e allattamento aumenta la richiesta di colina per sostenere crescita dei tessuti materni, sviluppo placentare, sintesi delle membrane e maturazione del sistema nervoso fetale. Il trasferimento placentare e la presenza di colina nel latte indicano quanto il nutriente sia rilevante nelle prime fasi della vita.

Sviluppo cerebrale

I modelli sperimentali mostrano che la disponibilità di colina durante specifiche finestre di sviluppo può influenzare neurogenesi, organizzazione ippocampale, memoria e regolazione epigenetica. Nell'uomo i dati sono coerenti con un possibile ruolo nello sviluppo neurocognitivo, ma ampiezza e persistenza degli effetti dipendono dal disegno degli studi e dal contesto nutrizionale.

Sicurezza e personalizzazione

In gravidanza la priorità è coprire il fabbisogno attraverso dieta e integrazione appropriata quando necessaria. Dosi elevate non devono essere introdotte automaticamente: il contesto ostetrico, la dieta complessiva e gli altri supplementi vanno considerati insieme.

9. Fonti alimentari e biodisponibilità

Alimenti ricchi di colina

Uova, fegato, carni, pesce e latte rappresentano fonti rilevanti di colina. Anche diversi alimenti vegetali contribuiscono all'apporto, fra cui legumi, soia, alcune crucifere, cereali integrali e frutta secca. Quantità e forma chimica cambiano fra alimenti e influenzano la quota effettivamente disponibile.

Dieta onnivora, vegetariana e vegana

Una dieta vegetale ben costruita può raggiungere apporti adeguati, ma richiede maggiore attenzione alla densità nutrizionale, soprattutto quando l'apporto energetico è ridotto o il fabbisogno aumenta. Nei modelli vegetariani e vegani è quindi utile valutare l'insieme delle fonti anziché affidarsi a un singolo alimento.

Cottura e trasformazione

La colina non viene eliminata completamente dalla cottura, ma lavorazione, diluizione e composizione dell'alimento possono modificare la quantità effettivamente assunta. L'alimentazione industriale povera di alimenti integri può ridurre la densità di micronutrienti pur aumentando l'energia disponibile.

10. Fabbisogno, adeguatezza e rischio di carenza

Assunzioni adeguate

I valori di riferimento esistono perché nessun biomarcatore, da solo, definisce con precisione il fabbisogno individuale di colina. Negli Stati Uniti viene utilizzata l'Assunzione Adeguata (AI), ricavata dai dati disponibili su apporto, funzione epatica e prevenzione dei segni di deplezione; altri enti possono adottare valori differenti.

Chi può essere più vulnerabile

Il rischio di apporto insufficiente può aumentare con diete molto restrittive, ridotto introito energetico, gravidanza e allattamento, alcune varianti genetiche, malassorbimento e condizioni che aumentano la richiesta di fosfolipidi o gruppi metile. La vulnerabilità non equivale automaticamente a carenza clinica.

Segni e limiti diagnostici

Nei protocolli sperimentali di deplezione sono stati descritti steatosi epatica, aumento degli enzimi epatici e danno muscolare. Nella pratica clinica questi reperti sono aspecifici e richiedono diagnosi differenziale.

Gruppo	Adequate Intake (AI) USA, mg/die	Nota
Uomini adulti	550	Valore di riferimento nutrizionale
Donne adulte	425	Valore di riferimento nutrizionale
Gravidanza	450	Aumentato fabbisogno
Allattamento	550	Aumentato trasferimento nel latte

Nota: i valori sopra riportati sono quelli dell’Institute of Medicine/National Academies statunitense e vengono presentati come riferimento didattico. In Europa i valori di riferimento possono differire e devono essere verificati rispetto alle indicazioni dell’ente competente.

11. Citicolina o citidina difosfato-colina (CDP-colina)

Che cos'è

La citicolina è citidina-5'-difosfocolina, un intermedio della via di Kennedy. Dopo l'assunzione orale viene idrolizzata soprattutto in colina e citidina; nell'uomo gran parte della citidina circolante viene convertita in uridina. I metaboliti risultanti possono quindi rientrare nella sintesi di nucleotidi e fosfolipidi.

Razionale neurobiologico

L'interesse neurobiologico della citicolina nasce dal suo duplice contributo: colina da una parte e citidina/uridina dall'altra. Il razionale differisce quindi da quello di una semplice fonte di colina, perché coinvolge anche precursori utili alla sintesi dei fosfolipidi neuronali.

Evidenze cliniche

Citicolina è stata valutata in ictus, trauma cranico, disturbi cognitivi e patologie neurodegenerative. I risultati non sono uniformi: alcuni studi riportano benefici su specifici esiti, mentre altri, compresi studi di grandi dimensioni, non mostrano vantaggi convincenti. L'interpretazione deve quindi restare legata alla singola indicazione.

Timing e tollerabilità

Nella pratica nutraceutica la citicolina viene spesso assunta al mattino o nella prima parte della giornata, anche a stomaco vuoto, per limitare eventuali interferenze digestive e perché in alcuni soggetti può essere percepita come attivante. La tollerabilità è in genere buona, ma sono possibili cefalea, nausea, irrequietezza o disturbi del sonno.

12. Alfa-glicerofosforilcolina (alfa-GPC)

Struttura e destino

L'alfa-glicerofosforilcolina, o alfa-GPC, deriva dal metabolismo della fosfatidilcolina ed è una fonte concentrata di colina. È idrosolubile e viene impiegata come precursore sia della trasmissione colinergica sia dei fosfolipidi di membrana.

Cognizione e performance

L'alfa-GPC è stata studiata soprattutto in ambito cognitivo e, più di recente, nello sport. Alcuni lavori suggeriscono effetti sulla disponibilità colinergica o su specifici parametri di performance, ma campioni ridotti, protocolli differenti e dosi non uniformi limitano la possibilità di trarre conclusioni generali.

Segnali di sicurezza da interpretare

Alcuni studi osservazionali hanno segnalato un'associazione fra uso prolungato di alfa-GPC e rischio cerebrovascolare. Il dato merita attenzione, ma non dimostra un rapporto causale: confondimento per indicazione, caratteristiche dei pazienti e durata dell'esposizione possono influenzare l'associazione osservata.

13. Fosfatidilcolina e lecitina

Fosfatidilcolina

La fosfatidilcolina non identifica una singola molecola, ma una famiglia di fosfolipidi che differiscono per le catene aciliche. La materia prima e il processo produttivo influenzano quindi la composizione finale e, con essa, alcune proprietà fisiche e metaboliche del prodotto.

Lecitina

La lecitina è una miscela di fosfolipidi nella quale la fosfatidilcolina rappresenta una componente importante, ma non l'unica. Lecitina di soia e di girasole differiscono per origine e profilo fosfolipidico; per questo motivo i termini lecitina e fosfatidilcolina non sono intercambiabili.

Uso pratico

Fosfatidilcolina e lecitina vengono impiegate soprattutto quando l'obiettivo è fornire fosfolipidi e colina in una matrice lipidica. Il loro impatto sulla colina plasmatica e sulla produzione microbica di TMA può differire da quello di forme idrosolubili, anche in funzione della digestione e della dose.

14. Betaina

Osmòlita e donatore di metile

La betaina, o trimetilglicina, deriva dall'ossidazione della colina ma può essere assunta direttamente con gli alimenti. Agisce come osmòlita e come donatore di gruppi metile nella reazione catalizzata dalla betaina-omocisteina metiltransferasi (BHMT).

Omocisteina

L'integrazione di betaina può ridurre l'omocisteina in determinati contesti, ma dosi farmacologiche possono modificare anche il profilo lipidico. La scelta non deve quindi basarsi su un singolo biomarcatore.

Colina e betaina non sono equivalenti

La betaina supporta la metilazione, ma non sostituisce direttamente la colina necessaria per acetilcolina e fosfatidilcolina. Viceversa, una quota di colina può essere convertita in betaina e quindi contribuire al metabolismo dei gruppi metile.

15. Colina, microbiota, trimetilammina (TMA) e trimetilammina-N-ossido (TMAO)

Dalla colina alla trimetilammina

Alcuni microrganismi intestinali utilizzano composti contenenti gruppi trimetilammonio, fra cui colina e carnitina, e producono trimetilammina (TMA). La capacità di generare TMA varia molto fra individui perché dipende dalla composizione del microbiota, dalla dieta, dalla quantità di substrato che raggiunge il colon e da altri fattori ambientali.

Dal TMA al TMAO

Dopo l'assorbimento, la trimetilammina (TMA) raggiunge il fegato, dove la flavina monoossigenasi 3 (FMO3) la converte principalmente in trimetilammina-N-ossido (TMAO). Il livello plasmatico di TMAO riflette quindi almeno tre componenti: produzione intestinale, conversione epatica ed eliminazione renale.

TMAO e rischio cardiovascolare

Molti studi osservazionali hanno associato concentrazioni elevate di TMAO a rischio cardiovascolare, insufficienza cardiaca, malattia renale e mortalità. Modelli sperimentali hanno inoltre suggerito possibili effetti sul metabolismo del colesterolo, sulle piastrine e sull'infiammazione. Associazione epidemiologica e causalità, però, non sono la stessa cosa e vanno mantenute distinte.

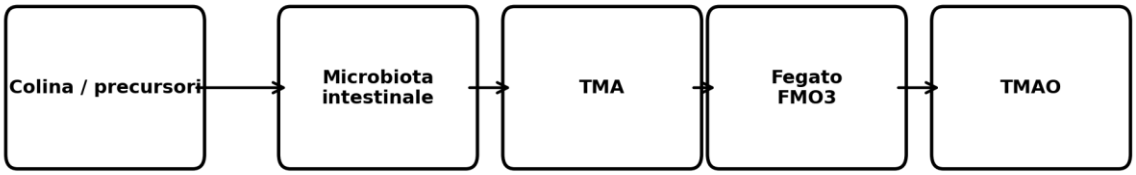
Il paradosso del pesce

Pesce e prodotti marini possono contenere TMAO già formato e aumentare transitoriamente le concentrazioni plasmatiche, pur rientrando in modelli alimentari generalmente associati a esiti cardiovascolari favorevoli. Questo apparente paradosso mostra perché il TMAO non possa essere interpretato isolatamente dal contesto alimentare e metabolico.

Forma e dose della colina

Le forme di colina non hanno necessariamente lo stesso potenziale di generazione di TMA/TMAO. La quota che raggiunge il colon, l'assorbimento nel tenue, la matrice alimentare e l'ecosistema microbico contribuiscono alla risposta. Per gli integratori ad alte dosi, soprattutto in uso cronico, è ragionevole considerare il contesto metabolico e renale.

La produzione varia con microbiota, dieta, dose, funzione renale e attività FMO3.



TMAO è un biomarcatore e un possibile mediatore: associazione epidemiologica ≠ causalità automatica.

Asse colina-microbiota-TMA-TMAO. FMO3 = flavina monoossigenasi 3; TMA = trimetilammina; TMAO = trimetilammina-N-ossido.

Fattore	**Possibile effetto sul TMAO**	**Interpretazione**
Microbiota	Modifica produzione di TMA	Elevata variabilità interindividuale
Dose e forma del precursore	Modifica substrato disponibile	Non tutte le forme sono equivalenti
Pesce/TMAO preformato	Può aumentare TMAO transitoriamente	Non implica automaticamente aumento di rischio
Funzione renale ridotta	Riduce clearance di TMAO	Confondente clinico importante
FMO3 epatica	Modifica conversione TMA→TMAO	Dipende anche da sesso, ormoni e genetica

16. Trimetilammina-N-ossido (TMAO): biomarcatore, mediatore o entrambi?

Tre livelli di interpretazione

Biomarcatore e mediatore non sono categorie necessariamente alternative. Una molecola può riflettere un processo patologico, contribuire in parte a quel processo oppure svolgere ruoli differenti a seconda del contesto. Il TMAO va quindi interpretato separando con attenzione dati osservazionali, studi sperimentali e prove d'intervento.

Rene e clearance

Il rene rappresenta la principale via di eliminazione del TMAO. Quando la filtrazione glomerulare si riduce, le concentrazioni plasmatiche possono aumentare; ne deriva una relazione bidirezionale fra TMAO e malattia renale che rende la funzione renale un confondente essenziale negli studi clinici.

Endotelio, piastrine e steroli

Sono stati proposti effetti del TMAO sull'omeostasi del colesterolo, sul trasporto inverso, sulla reattività piastrinica e su vie infiammatorie. La forza delle evidenze varia tra modelli sperimentali e studi umani. Il volume mantiene distinti i dati meccanicistici dalla dimostrazione di un effetto clinico.

17. Interazioni con vitamine del gruppo B e omocisteina

Folati e vitamina B12

La remetilazione dell'omocisteina a metionina può utilizzare 5-metiltetraidrofolato e vitamina B12 oppure, soprattutto in fegato e rene, la via della betaina catalizzata dalla betaina-omocisteina metiltransferasi (BHMT). Una carenza di folati o B12 può quindi aumentare la pressione su questa via.

Vitamina B6 e transulfurazione

La vitamina B6 sostiene gli enzimi della transulfurazione, la via che indirizza l'omocisteina verso cisteina e glutatione. Il valore dell'omocisteina deriva quindi dall'equilibrio fra produzione, remetilazione e transulfurazione, e non può essere attribuito alla sola disponibilità di colina.

Riboflavina e metabolismo monocarbonioso

La vitamina B2, o riboflavina, sostiene flavoproteine importanti nel metabolismo dei folati e dell'omocisteina. Una strategia integrata considera quindi l'intero network delle vitamine B e non un unico nutriente isolato.

18. Colina, attività fisica e muscolo

Acetilcolina alla giunzione neuromuscolare

La contrazione volontaria dipende dal rilascio di acetilcolina alla giunzione neuromuscolare. Durante esercizio prolungato la colina plasmatica può cambiare, ma questa osservazione non dimostra che una maggiore supplementazione migliori la performance. La disponibilità del neurotrasmettitore è regolata da più passaggi e non coincide semplicemente con la concentrazione plasmatica del precursore.

Integratori nello sport

Citicolina, alfa-GPC e altre forme di colina sono state proposte nello sport per attenzione, potenza o risposta ormonale. Gli studi disponibili sono piccoli e poco omogenei; l'eventuale impiego va quindi distinto dalle indicazioni cliniche e non sostituisce adeguato apporto energetico, carboidrati, proteine, recupero e programmazione dell'allenamento.

Membrane e recupero

Il turnover dei fosfolipidi aumenta nei tessuti metabolicamente attivi, ma non esistono prove sufficienti per considerare alte dosi di colina una strategia standard di recupero muscolare. La dieta complessiva rimane il fondamento.

19. Invecchiamento, menopausa e differenze individuali

Età e metabolismo

Con l'invecchiamento cambiano alimentazione, funzione epatica e renale, microbiota, assorbimento e carico farmacologico. Ognuno di questi fattori può modificare il fabbisogno di colina e, nello stesso tempo, alterare la produzione o l'eliminazione del TMAO.

Estrogeni e fosfatidiletanolamina N-metiltransferasi (PEMT)

Gli estrogeni possono aumentare l'espressione di PEMT, favorendo la sintesi endogena di fosfatidilcolina. Dopo la menopausa questo supporto può ridursi e contribuire a una maggiore dipendenza dalla colina alimentare in alcune donne.

Genetica

Varianti genetiche nei sistemi che regolano colina, folati e fosfolipidi possono modificare la risposta a una dieta povera di colina. Tra i geni maggiormente studiati figurano PEMT, colina deidrogenasi (CHDH) e metilentetraidrofolato deidrogenasi 1 (MTHFD1). L'effetto della singola variante rimane comunque inserito nell'insieme di sesso, stato ormonale, dieta e metabolismo.

20. Supplementazione: forme a confronto

Obiettivo prima della forma

La forma va scelta dopo aver definito l'obiettivo: correggere un apporto insufficiente, aumentare l'apporto di fosfolipidi, sostenere la trasmissione colinergica, intervenire sul metabolismo dei gruppi metile oppure utilizzare un composto studiato in uno specifico contesto clinico. Partire dal prodotto e cercargli poi un'indicazione porta facilmente a scelte poco razionali.

Biodisponibilità e dose

Colina bitartrato e altri sali semplici forniscono colina in modo diretto; citicolina e alfa-glicerofosforilcolina (alfa-GPC) presentano farmacocinetiche e razionali differenti; fosfatidilcolina e lecitina la veicolano in una matrice fosfolipidica. Il contenuto di colina elementare non coincide quindi con il peso totale del composto e va verificato per ogni formulazione.

Timing

Il timing dipende dalla forma e dalla tollerabilità. Forme percepite come attivanti, quali citicolina e alfa-GPC in alcuni soggetti, vengono spesso collocate al mattino o nel primo pomeriggio. Forme lipidiche possono essere assunte con il pasto. L'effetto del pasto può modificare assorbimento e tollerabilità.

Forma	Punto di forza	Limite principale	Timing pratico orientativo	Quota/titolo di colina
Colina bitartrato	Economica, fonte diretta	Quota di colina elementare inferiore al peso del sale	Con o senza pasto secondo tollerabilità	Circa 41% del sale come colina; verificare etichetta
Citicolina	Razionale neuro-fosfolipidico	Evidenze cliniche dipendenti dal contesto	Mattino/primo pomeriggio; spesso lontano dai pasti	La quota dipende dalla forma/sale; non equiparare il peso del composto alla colina
Alfa-GPC	Alta quota di colina	Dati di lungo periodo da interpretare	Mattino o pre-attività secondo obiettivo	Circa 40% della molecola come moiety colina; verificare titolo
Fosfatidilcolina	Matrice fosfolipidica	Variabilità compositiva	Con un pasto	Variabile con le specie molecolari e il grado di purezza
Lecitina	Miscela alimentare di fosfolipidi	Titolo di fosfatidilcolina variabile	Con un pasto	Molto variabile: dipende dalla percentuale di fosfatidilcolina
Betaina	Metilazione e osmoregolazione	Non sostituisce le funzioni strutturali della colina	Con o senza pasto in dosi frazionate	Non è una fonte sostitutiva di colina per acetilcolina o fosfatidilcolina

21. Dosi, sicurezza e possibili effetti indesiderati

Dal fabbisogno alla dose integrativa

I valori di riferimento nutrizionali servono a coprire il fabbisogno della popolazione e non corrispondono automaticamente a una dose terapeutica. Gli studi su citicolina, alfa-GPC, fosfatidilcolina e betaina impiegano quantità differenti, che non possono essere convertite fra loro con una semplice equivalenza milligrammo per milligrammo.

Effetti indesiderati

Dosi elevate di colina possono provocare nausea, sudorazione, salivazione, ipotensione e odore corporeo caratteristico dovuto alla trimetilammina. Disturbi gastrointestinali e cefalea possono comparire con diverse forme. La risposta individuale deve guidare la titolazione.

Limite superiore

Negli Stati Uniti è stato stabilito per gli adulti un livello massimo tollerabile di 3,5 g/die di colina totale, principalmente sulla base del rischio di ipotensione e odore corporeo. Altri enti possono utilizzare approcci differenti. Un limite di popolazione non equivale a una soglia individuale priva di rischio.

Interazioni e cautela

Prima di integrare è prudente considerare terapie colinergiche o anticolinergiche, patologie epatiche o renali, gravidanza, disturbi gastrointestinali e uso contemporaneo di numerosi supplementi. In presenza di malattia, dose e durata devono inserirsi in una valutazione clinica complessiva.

22. Medicina del terreno e medicina integrata

La colina non agisce nel vuoto

La colina partecipa a una rete che comprende metabolismo energetico ed epatico, microbiota, vitamine del gruppo B, funzione renale, infiammazione, composizione corporea e attività fisica. Concentrarsi soltanto sui milligrammi assunti rischia quindi di perdere il contesto che determina la risposta biologica.

Fegato e metabolismo

In presenza di steatosi o alterazioni metaboliche vanno considerati insieme qualità della dieta, eccesso energetico, alcol, sensibilità insulinica, attività fisica, sonno e farmaci. La colina può avere un ruolo fisiologico importante, ma non sostituisce la correzione dei determinanti metabolici che sostengono il problema.

Microbiota e trimetilammina-N-ossido (TMAO)

La produzione di TMA dipende dall'ecologia intestinale. Fibre, alimenti vegetali, pattern dietetici e farmaci possono modificare il microbiota, ma non esiste una strategia universale capace di annullare selettivamente la produzione di TMA senza conseguenze sull'ecosistema. Il target è un microbiota funzionale, non l'eliminazione indiscriminata di gruppi batterici.

Personalizzazione

Un programma integrato definisce prima l'obiettivo fisiologico e solo dopo sceglie forma, dose, durata e monitoraggio. Il nutraceutico assume così un ruolo preciso: supporto delle membrane, neurotrasmissione, metilazione, correzione dell'apporto oppure impiego in un contesto neurologico specifico.

23. Monitoraggio clinico e biomarcatori

Nessun singolo test basta

La colina plasmatica risente dell'alimentazione recente e del metabolismo e non descrive, da sola, le riserve tissutali. Anche fosfatidilcolina, betaina e trimetilammina-N-ossido (TMAO) acquistano significato soltanto quando vengono letti insieme al quadro clinico e agli altri biomarcatori.

Esami utili nel contesto

A seconda dell'obiettivo possono essere pertinenti profilo epatico, creatinina e filtrato glomerulare stimato, omocisteina, folati, vitamina B12, vitamina B6 quando indicata, profilo lipidico, glicemia, insulina e marcatori di composizione corporea. La scelta dipende dal quadro clinico e non deve trasformarsi in un pannello indiscriminato.

TMAO plasmatico

Il dosaggio plasmatico del TMAO è disponibile in alcuni laboratori e in ambito di ricerca, ma non costituisce ancora un test standard capace, da solo, di guidare diagnosi o terapia cardiovascolare. Dieta recente, funzione renale e microbiota possono modificarne sensibilmente il valore e devono essere considerati nell'interpretazione.

24. Scelta pratica della forma

Quando privilegiare la citicolina

La citicolina trova il razionale più coerente quando l'obiettivo riguarda il metabolismo delle membrane neuronali e la disponibilità colinergica, soprattutto nei contesti in cui esistono studi specifici. La scelta deve restare legata a indicazione, dose, durata e risposta individuale.

Quando privilegiare alfa-glicerofosforilcolina (alfa-GPC)

L'alfa-GPC fornisce una quota elevata di colina ed è stata studiata in ambito cognitivo e sportivo. L'assenza di una superiorità universale e i segnali osservazionali sull'uso cronico richiedono un impiego ragionato.

Quando privilegiare fosfatidilcolina o lecitina

Le forme fosfolipidiche sono coerenti quando l'obiettivo è aumentare l'apporto di fosfolipidi e colina all'interno di una matrice lipidica. La quantità reale di fosfatidilcolina e di colina elementare deve essere verificata in etichetta.

Quando la betaina ha un obiettivo diverso

La betaina è soprattutto un donatore di metile e osmòlita. Può essere utile quando l'obiettivo è il metabolismo dell'omocisteina o la metilazione, ma non sostituisce le funzioni colinergiche e strutturali della colina.

25. In sintesi: messaggi chiave

Una molecola, molte funzioni

La colina collega quattro ambiti centrali: membrane cellulari, acetilcolina, metabolismo lipidico e metilazione. Questa pluralità di funzioni spiega perché le diverse forme non siano equivalenti e perché la scelta debba partire dal bisogno biologico, non dal nome commerciale del composto.

Trimetilammina-N-ossido (TMAO) senza semplificazioni

Il percorso colina-microbiota-TMA-TMAO è reale e biologicamente rilevante, ma non autorizza a concludere che la colina sia di per sé dannosa. Funzione renale, microbiota, forma e dose della colina, dieta e stato metabolico modificano profondamente il significato del dato.

Integrare, non isolare

L'approccio più coerente integra alimentazione, vitamine del gruppo B, fegato, rene, microbiota, attività fisica, sonno, infiammazione e terapie. In questo quadro la supplementazione non è un elemento separato, ma uno strumento da usare con un obiettivo definito e un monitoraggio proporzionato al contesto.

Glossario

Termine / sigla	Definizione
Acetil-CoA	Acetil coenzima A, metabolita centrale che dona il gruppo acetile nella sintesi dell'acetilcolina.
Acetilcolina	Neurotrasmettitore del sistema nervoso centrale, autonomo e della giunzione neuromuscolare.
AI	Adequate Intake, assunzione adeguata: valore di riferimento usato quando non è possibile definire una RDA.
Alfa-GPC	Alfa-glicerofosforilcolina, metabolita fosfolipidico e fonte di colina.
BHMT	Betaina-omocisteina metiltransferasi, enzima che remetila l'omocisteina usando betaina.
CDP-colina	Citidina difosfato-colina; sinonimo biochimico della citicolina e intermedio della via di Kennedy.
Citicolina	Forma esogena di CDP-colina utilizzata come nutraceutico e farmaco in alcuni Paesi.
FMO3	Flavina monoossigenasi 3, enzima epatico che converte TMA in TMAO.
Fosfatidilcolina	Principale fosfolipide di membrane e lipoproteine, contenente una testa polare di colina.
Lecitina	Miscela di fosfolipidi, generalmente ricca di fosfatidilcolina ma non equivalente a fosfatidilcolina pura.
Omocisteina	Amminoacido solforato intermedio del metabolismo della metionina.
PEMT	Fosfatidiletanolamina N-metiltransferasi, enzima epatico che sintetizza fosfatidilcolina da fosfatidiletanolamina.
SAM	S-adenosilmetionina, principale donatore intracellulare di gruppi metile.
TMA	Trimetilammina, metabolita volatile prodotto da alcuni microrganismi intestinali a partire da composti trimetilammonio.
TMAO	Trimetilammina-N-ossido, prodotto dell'ossidazione epatica della TMA e biomarcatore studiato in ambito cardiovascolare e renale.
VLDL	Very-low-density lipoprotein, lipoproteina epatica che trasporta trigliceridi endogeni ai tessuti.
ACh	Acetilcolina, neurotrasmettitore colinergico.
AChE	Acetilcolinesterasi, enzima che idrolizza rapidamente l'acetilcolina nello spazio sinaptico.

Termine / sigla	Definizione
CCT	CTP:fosfocolina citidililtransferasi, enzima regolatorio della via di Kennedy che forma CDP-colina.
CEPT	Colina/etanolammina fosfotransferasi, enzima terminale che può partecipare alla sintesi di fosfatidilcolina.
ChAT	Colina acetiltransferasi, enzima che sintetizza acetilcolina da colina e acetil-CoA.
CHDH	Colina deidrogenasi, enzima mitocondriale e gene coinvolto nell'ossidazione della colina verso betaina.
CHK	Colina chinasi, enzima che fosforila la colina nella prima tappa della via di Kennedy.
CPT	Colina fosfotransferasi, enzima che trasferisce il gruppo fosfocolina al diacilglicerolo formando fosfatidilcolina.
GPC	Glicerofosforilcolina, metabolita del turnover della fosfatidilcolina e fonte di colina.
MTHFD1	Metilentetraidrofolato deidrogenasi 1, enzima/gene del metabolismo monocarbonioso che può influenzare il fabbisogno di colina.
RDA	Recommended Dietary Allowance, quota giornaliera raccomandata definita quando le evidenze permettono di stimare il fabbisogno medio e la variabilità.

Bibliografia

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Folate, Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academies Press; 1998.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Dietary Reference Values for choline. EFSA Journal. 2016;14(8):4484.

Zeisel SH, da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. Nutrition Reviews. 2009;67(11):615-623.

Zeisel SH, Niculescu MD. Perinatal choline influences brain structure and function. Nutrition Reviews. 2006;64(4):197-203.

Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, et al. Choline: the underconsumed and underappreciated essential nutrient. Nutrition Today. 2018;53(6):240-253.

Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. Journal of Lipid Research. 2008;49(6):1187-1194.

Vance JE, Vance DE. Phospholipid biosynthesis in mammalian cells. Biochemistry and Cell Biology. 2004;82(1):113-128.

Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, Ulus IH. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. Annual Review of Nutrition. 2009;29:59-87.

Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. Revista de Neurología. 2016;63(S03):S1-S73.

Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet. 2012;380:349-357.

Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472:57-63.

Tang WHW, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. New England Journal of Medicine. 2013;368:1575-1584.

Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nature Medicine. 2013;19:576-585.

Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. Cell. 2015;163:1585-1595.

Craciun S, Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycyl radical enzyme. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 2012;109:21307-21312.

Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. mBio. 2015;6:e02481-14.

Cho CE, Caudill MA. Trimethylamine-N-oxide: friend, foe, or simply caught in the cross-fire? Trends in Endocrinology & Metabolism. 2017;28(2):121-130.

Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. Journal of Inherited Metabolic Disease. 2011;34:3-15.

Craig SAS. Betaine in human nutrition. American Journal of Clinical Nutrition. 2004;80:539-549.

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Choline Fact Sheet for Health Professionals. Consulted as general reference for dietary sources, intake values and safety framework.

da Costa KA, Kozyreva OG, Song J, Galanko JA, Fischer LM, Zeisel SH. Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline. FASEB Journal. 2006;20(9):1336-1344.

Fischer LM, da Costa KA, Kwock L, et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. American Journal of Clinical Nutrition. 2007;85(5):1275-1285.

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.