Love Your Life – Guide

NATTOKINASI

Fibrinolisi, emostasi e salute vascolare

Biochimica, fisiologia, evidenze cliniche, sicurezza e applicazioni nella medicina del terreno e integrata

Con approfondimento comparativo su **lumbrochinasi e serrapeptidasi**



Giovanni Chetta

NATTOKINASI

Fibrinolisi, emostasi e salute vascolare

Biochimica, fisiologia, evidenze cliniche, sicurezza e applicazioni nella medicina del terreno e integrata

Giovanni Chetta

Sommario

Guida alla lettura 4

Capitolo 1 – Dal natto alla nattokinasi 4

Capitolo 2 – Struttura molecolare e proprietà biochimiche 5

Capitolo 3 – Produzione, purificazione e standardizzazione 7

Capitolo 4 – Emostasi: fermare il sanguinamento senza occludere il vaso 8

Capitolo 5 – Fibrinolisi fisiologica: plasminogeno, plasmina, tPA e PAI-1 10

Capitolo 6 – Dove può intervenire la nattokinasi 10

Capitolo 7 – Assorbimento orale e biodisponibilità: il nodo ancora aperto 11

Capitolo 8 – Biomarcatori di fibrinolisi e coagulazione 12

Capitolo 9 – Pressione arteriosa, endotelio e funzione vascolare 13

Capitolo 10 – Aterosclerosi, lipidi e rischio cardiovascolare 13

Capitolo 11 – Microcircolazione e reologia del sangue 14

Capitolo 12 – Come leggere correttamente le evidenze 14

Capitolo 13 – Proteolisi di proteine virali: dati interessanti ma preclinici 15

Capitolo 14 – Dose: FU, milligrammi e interpretazione pratica 16

Capitolo 15 – Timing, pasti e formulazioni 17

Capitolo 16 – Come valutare un integratore di nattokinasi 17

Capitolo 17 – Rischio emorragico: ciò che sappiamo e ciò che non sappiamo 18

Capitolo 18 – Interazioni con anticoagulanti, antiaggreganti e altri nutraceutici 18

Capitolo 19 – Chirurgia, gravidanza e popolazioni speciali 19

Capitolo 20 – Lumbrochinasi: un confronto necessario 20

Capitolo 21 – Serrapeptasi e bromelina 20

Capitolo 22 – Confronto sistematico e differenza dai trombolitici farmacologici 21

Capitolo 23 – Il terreno trombotico: metabolismo, infiammazione, endotelio e stile di vita 22
Capitolo 24 – Integrazione con altri nutraceutici: sinergie e rischi 23
Capitolo 25 – Casi ragionati e decisione clinica condivisa 23
Capitolo 26 – Conclusioni: ciò che possiamo affermare oggi 24
Glossario 25
Bibliografia 27
L'Autore 29

Guida alla lettura

La guida segue un percorso che parte dall'origine alimentare della nattokinasi e dalla biochimica dell'enzima, passa attraverso la fisiologia dell'emostasi e arriva alle evidenze cliniche, alla sicurezza e al possibile impiego nella medicina del terreno e integrata. Ogni sigla o acronimo viene esplicitato alla prima occorrenza nel capitolo e compare anche nel Glossario, che può essere consultato come riferimento rapido. Studi *in vitro*, modelli animali, osservazioni sull'uomo e trial clinici vengono tenuti distinti, perché descrivono livelli di evidenza diversi. Quando un meccanismo è stato dimostrato soltanto in laboratorio o nell'animale, il testo lo segnala esplicitamente. La nattokinasi non sostituisce anticoagulanti, antiaggreganti o farmaci trombolitici prescritti dal medico.

Sezione I – Origine, biochimica e produzione

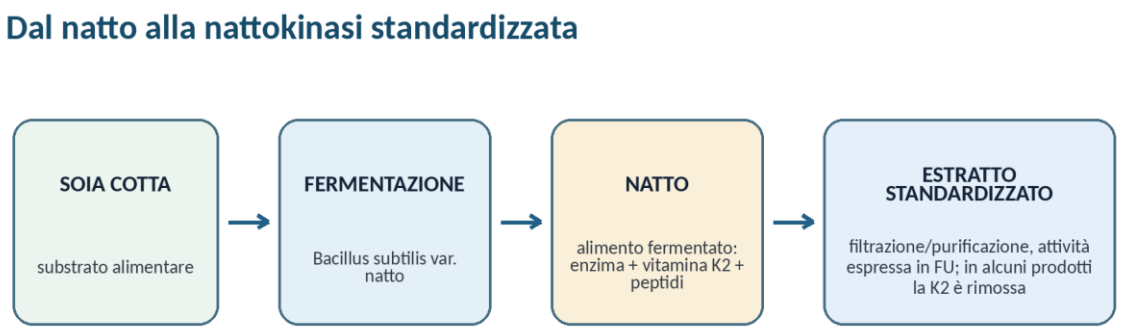
Capitolo 1 – Dal natto alla nattokinasi

La nattokinasi è una proteasi fibrinolitica identificata nel natto, alimento tradizionale giapponese ottenuto dalla fermentazione dei semi di soia con Bacillus subtilis var. natto. Nel 1987 Sumi e collaboratori descrissero nel natto una marcata attività fibrinolitica e isolarono l'enzima poi denominato nattokinasi. Da allora l'interesse si è spostato dall'alimento nel suo complesso all'enzima purificato e standardizzato.

Il natto e la nattokinasi purificata vanno distinti con chiarezza. Il natto è una matrice alimentare complessa che contiene proteine della soia, peptidi, metaboliti della fermentazione e, in genere, quantità rilevanti di vitamina K2 sotto forma di menaquinone-7 (MK-7). Un estratto commerciale di nattokinasi può invece essere filtrato, concentrato e standardizzato; in alcuni prodotti la vitamina K2 viene rimossa. Gli effetti attribuiti al natto alimentare non possono quindi essere trasferiti automaticamente alla sola nattokinasi. Anche le possibili interazioni del natto con gli antagonisti della vitamina K differiscono da quelle di un estratto privo di vitamina K2.

Caratteristica	Natto alimentare	Estratto di nattokinasi standardizzato
Matrice	Alimento fermentato complesso	Preparazione enzimatica concentrata/purificata
Vitamina K2	Tipicamente presente, soprattutto come menaquinone-7 (MK-7)	Può essere ridotta o rimossa; va verificato il prodotto specifico
Attività enzimatica	Variabile con ceppo, fermentazione e conservazione	Dichiarata in Fibrin Degradation Units (FU) per dose
Altri componenti	Proteine e peptidi della soia, metaboliti di fermentazione e altri composti	Composizione più definita, ma dipendente dal processo produttivo
Implicazione pratica	Non equivale a una dose standardizzata di nattokinasi	Consente di conoscere l'attività enzimatica dichiarata, non garantisce da sola efficacia clinica

Natto alimentare e integratore di nattokinasi non sono equivalenti per composizione, contenuto di vitamina K2 e standardizzazione dell'attività enzimatica.



Origine della nattokinasi: dalla fermentazione della soia all'estratto standardizzato. La composizione dell'alimento natto e quella di un integratore purificato non sono equivalenti.

Perché Bacillus subtilis var. natto produce l'enzima

Bacillus subtilis è un batterio Gram-positivo capace di secernere numerose proteasi extracellulari. Durante la fermentazione della soia queste proteasi contribuiscono alla trasformazione della matrice proteica e alla caratteristica consistenza viscosa del natto. La nattokinasi appartiene alla famiglia delle subtilisine e rappresenta una delle proteasi maggiormente studiate per l'attività verso la fibrina.

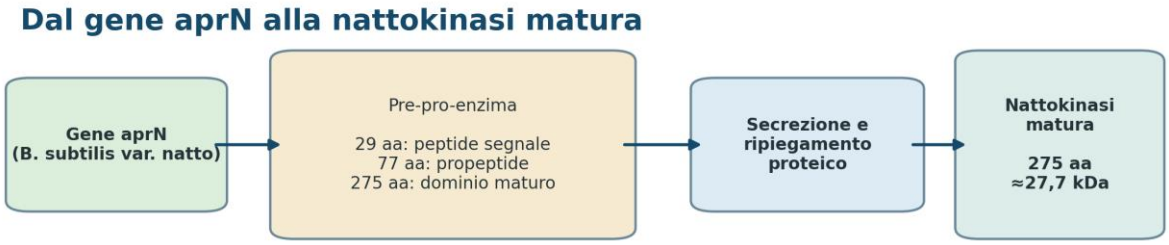
In sintesi
La nattokinasi nasce dalla fermentazione della soia con B. subtilis var. natto. • Natto alimentare e nattokinasi purificata sono prodotti diversi. • La presenza o assenza di vitamina K2 deve essere verificata sul singolo prodotto.

Capitolo 2 – Struttura molecolare e proprietà biochimiche

La nattokinasi, indicata anche come subtilisin NAT (NAT, denominazione storica della proteasi), è una serin-proteasi della famiglia delle subtilisine. La proteina matura contiene 275 aminoacidi e ha una massa molecolare di circa 27,7 kDa (kilodalton). La sua architettura spiega l'attività proteolitica osservata nei saggi biochimici; resta però necessario distinguere questa proprietà dall'effetto sistemico che può seguire all'assunzione orale.

Dal gene aprN all'enzima maturo

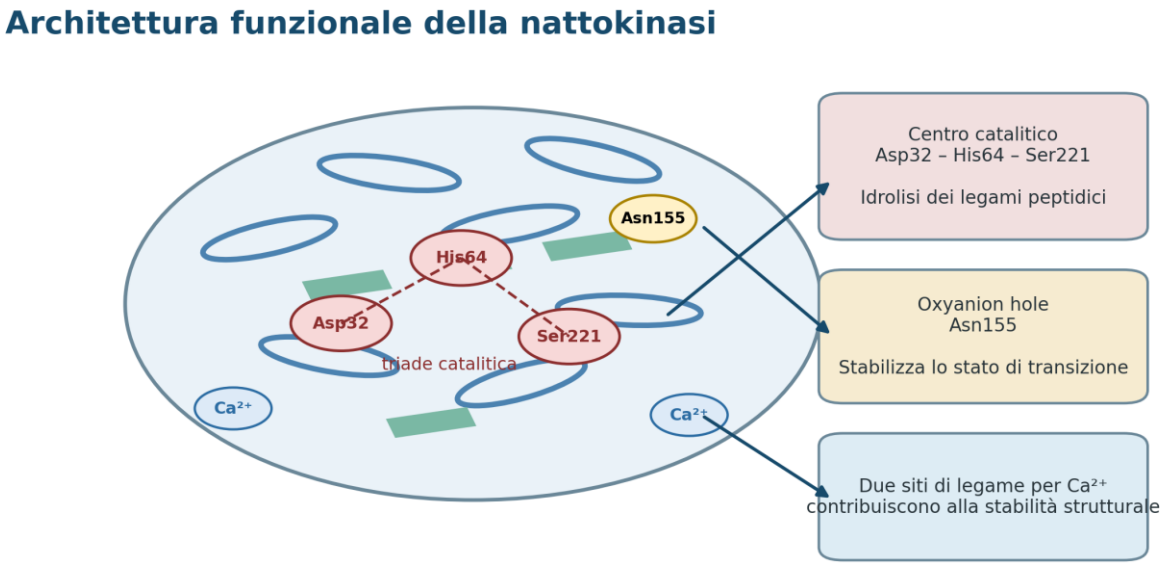
La nattokinasi è codificata dal gene aprN. Il polipeptide precursore comprende un peptide segnale di 29 aminoacidi, che indirizza la secrezione, un propeptide di 77 aminoacidi, che contribuisce al corretto ripiegamento come chaperone intramolecolare, e il dominio maturo di 275 aminoacidi. La rimozione proteolitica delle sequenze N-terminali porta alla forma enzimatica matura.



Maturazione biosintetica della nattokinasi: dal gene aprN al pre-pro-enzima e alla proteasi matura secreta.

Sito catalitico e stabilità strutturale

Il centro catalitico conserva la triade tipica delle subtilisine Asp32–His64–Ser221. Asn155 partecipa al cosiddetto oxyanion hole, che stabilizza lo stato di transizione durante l'idrolisi del legame peptidico. La struttura cristallografica descrive una proteina a singola catena, priva di ponti disolfuro, formata da elementi ad α-elica e β-foglietto e dotata di siti di legame per Ca^{2+} (ione calcio) che contribuiscono alla stabilità conformazionale. Questi elementi spiegano il meccanismo proteasico. La preferenza funzionale per la fibrina deve invece essere interpretata in relazione al metodo di saggio e alle condizioni sperimentali.



Schema funzionale della nattokinasi con triade catalitica Asp32–His64–Ser221, oxyanion hole e siti di stabilizzazione con Ca^{2+}. La figura è concettuale e non sostituisce una struttura atomistica.

La specificità dell'enzima non è assoluta. Il termine "fibrinolitico" descrive la capacità di degradare la fibrina, ma non implica che la fibrina sia l'unico substrato riconosciuto. Nei saggi biochimici la nattokinasi idrolizza anche diversi substrati sintetici e la sua attività varia in funzione di pH, temperatura, formulazione e presenza di inibitori delle serin-proteasi.

Stabilità e significato fisiologico

Le condizioni che massimizzano l'attività *in vitro* non riproducono quelle dell'apparato gastrointestinale. Durante il transito gastrico e intestinale un enzima può denaturarsi, essere digerito da altre proteasi o subire modificazioni che ne riducono l'attività. La distinzione è essenziale quando si cerca di collegare le Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina) misurate nel prodotto agli effetti sistemici dopo assunzione orale.

In sintesi
È una serin-proteasi della famiglia delle subtilisine. • La massa e la sequenza sono ben caratterizzate. • L'attività in vitro non equivale automaticamente a biodisponibilità sistemica.

Capitolo 3 – Produzione, purificazione e standardizzazione

La produzione industriale parte da una fermentazione controllata con ceppi selezionati di Bacillus subtilis var. natto. Dopo la fermentazione, l'enzima viene separato dalla matrice tramite filtrazioni e processi di purificazione; può essere poi stabilizzato con eccipienti e portato a un'attività enzimatica definita. Nel caso dell'estratto proprietario NSK-SD® valutato dall'European Food Safety Authority (EFSA, Autorità europea per la sicurezza alimentare), il prodotto è standardizzato a 20.000–28.000 Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina) per grammo e la vitamina K2 viene rimossa durante la produzione.

Le caratteristiche dell'estratto NSK-SD® non possono essere estese automaticamente a tutti gli integratori in commercio. La qualità dipende dal ceppo batterico, dal processo fermentativo, dal metodo analitico, dalla stabilità, dall'attività enzimatica effettiva, dal controllo dei contaminanti e dalla tracciabilità. Il numero di milligrammi riportato in etichetta informa sulla massa del preparato, ma dice poco sull'attività dell'enzima se manca una standardizzazione funzionale.

FU: che cosa misurano

FU significa Fibrin Degradation Units, cioè unità di degradazione della fibrina. L'unità esprime un'attività enzimatica e non una massa. Due preparati con lo stesso peso possono quindi sviluppare attività differenti. Il confronto con unità impiegate per altri enzimi richiede inoltre metodi analitici equivalenti; in loro assenza, una conversione diretta non è attendibile.

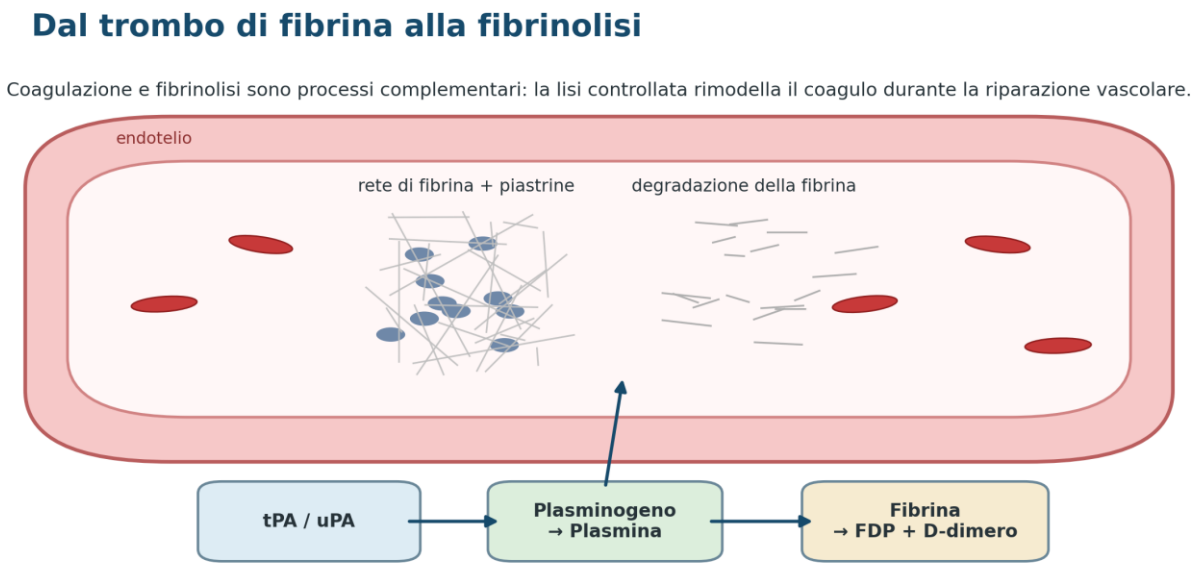
In sintesi
La standardizzazione in FU è più informativa dei soli milligrammi. • La qualità del processo produttivo condiziona l'attività reale. • Le specifiche EFSA riguardano un estratto definito e non tutti i prodotti commerciali.

Sezione II – Emostasi e fibrinolisi

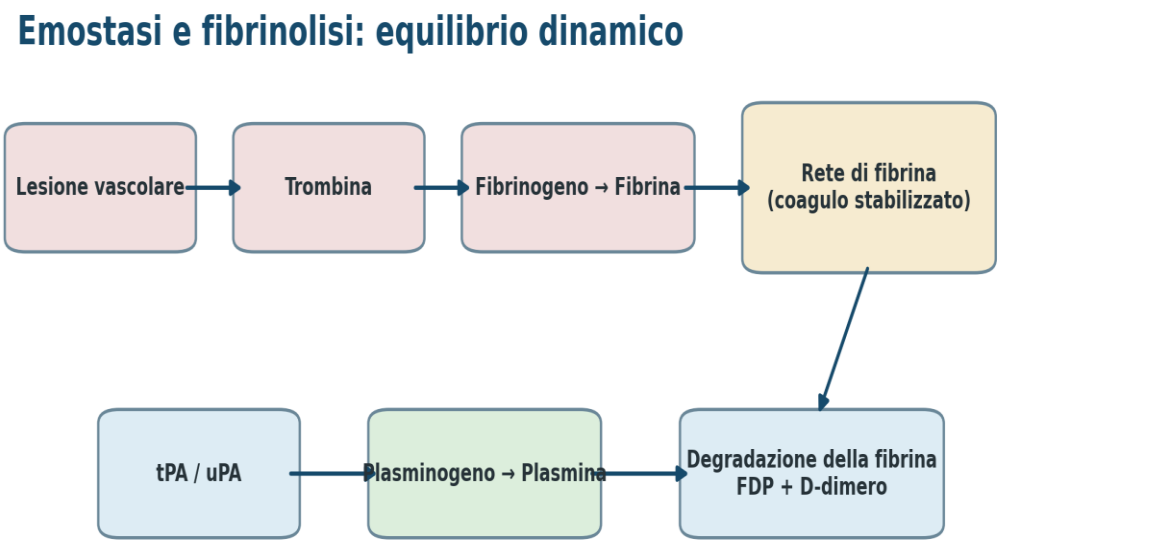
Capitolo 4 – Emostasi: fermare il sanguinamento senza occludere il vaso

L'emostasi è l'insieme coordinato di meccanismi che limita la perdita di sangue dopo una lesione vascolare mantenendo, nello stesso tempo, la fluidità del sangue nelle aree non danneggiate. L'emostasi primaria coinvolge vasocostrizione locale, adesione e attivazione piastrinica; l'emostasi secondaria conduce alla generazione di trombina e alla conversione del fibrinogeno in fibrina, che stabilizza il tappo piastrinico.

L'endotelio integro partecipa attivamente al controllo dell'emostasi. Produce mediatori antitrombotici, regola il tono vascolare e l'infiammazione e contribuisce all'equilibrio tra coagulazione e fibrinolisi. Uno spostamento eccessivo verso la coagulazione favorisce la trombosi, mentre un'eccessiva attività fibrinolitica o un deficit della coagulazione aumentano la probabilità di sanguinamento.



Rappresentazione anatomico-fisiologica semplificata: il coagulo di fibrina si forma nel lume vascolare e viene successivamente rimodellato dal sistema fibrinolitico attraverso la plasmina.



Schema dell'equilibrio fra formazione della fibrina e sua rimozione. La fibrinolisi fisiologica limita e rimodella il coagulo quando la riparazione vascolare procede.

Componente	Funzione essenziale	Significato per la nattokinasi
Piastrine	Formano il tappo emostatico primario	Non rappresentano il bersaglio principale noto; effetti indiretti sono stati studiati soprattutto sperimentalmente.
Trombina	Converte fibrinogeno in fibrina e amplifica la coagulazione	La nattokinasi non è un inibitore farmacologico diretto della trombina.
Fibrina	Costituisce la rete proteica del coagulo	È un substrato proteolitico della nattokinasi in vitro.
Plasminogeno/plasmina	Sistema centrale della fibrinolisi fisiologica	La nattokinasi può potenziare la fibrinolisi anche attraverso vie indirette.
PAI-1	Inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1	È stato clivato/inattivato da subtilisin NAT in studi biochimici.
tPA	Attivatore tissutale del plasminogeno	La sua attività può risultare favorita quando diminuisce l'inibizione da PAI-1.

In sintesi

Emostasi e fibrinolisi sono processi complementari. • La fibrina è un bersaglio biochimico ma la clinica dipende dall'intero sistema. • Un intervento profibrinolitico può aumentare il rischio di sanguinamento in soggetti predisposti.

Capitolo 5 – Fibrinolisi fisiologica: plasminogeno, plasmina, tPA e PAI-1

La fibrinolisi fisiologica ruota intorno al plasminogeno, zimogeno circolante che viene convertito in plasmina. Il principale attivatore endoteliale è il tissue-type plasminogen activator (tPA, attivatore tissutale del plasminogeno); l'urokinase-type plasminogen activator (uPA, attivatore del plasminogeno di tipo urochinasi) partecipa soprattutto in contesti tissutali. La plasmina taglia la fibrina generando prodotti di degradazione; quando la fibrina è stata stabilizzata dal fattore XIII, fra i prodotti compare il D-dimero.

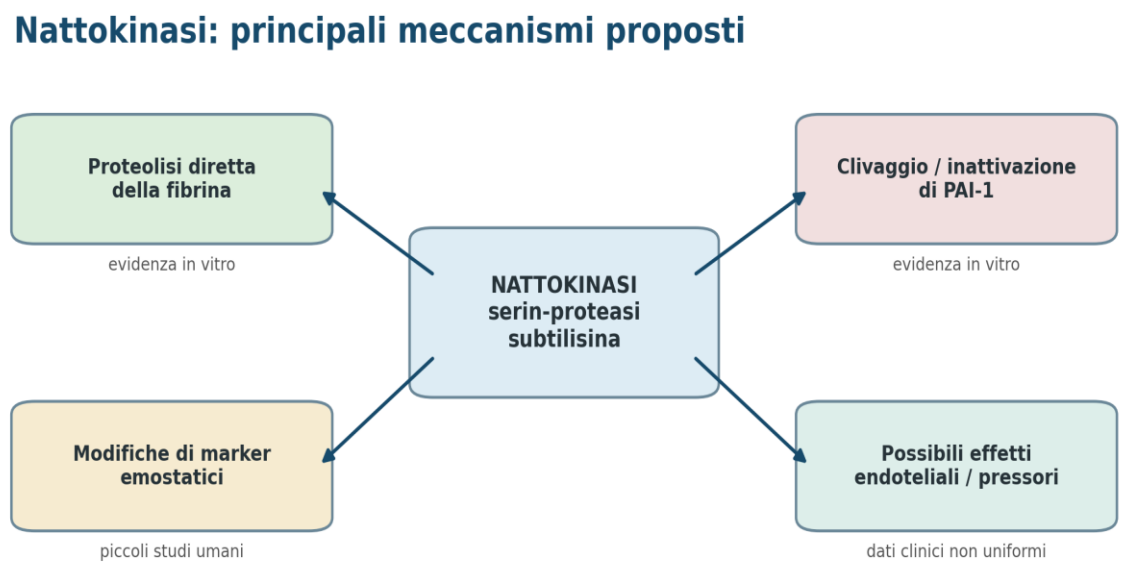
Il plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1) limita l'azione di tPA e uPA. I livelli di PAI-1 tendono ad aumentare in diverse condizioni metaboliche e infiammatorie, tra cui obesità viscerale e insulino-resistenza, favorendo un assetto ipofibrinolitico. Il rischio trombotico dipende quindi anche dal terreno metabolico e non può essere ricondotto all'impiego o meno di un singolo nutraceutico.

Fibrinolisi non significa "sangue più liquido"

L'espressione comune "fluidificare il sangue" riunisce impropriamente processi diversi. Anticoagulazione, antiaggregazione piastrinica e fibrinolisi intervengono infatti su passaggi distinti dell'emostasi. La nattokinasi viene studiata soprattutto per la sua attività fibrinolitica e proteolitica; non è quindi equivalente né a un antiaggregante come l'acido acetilsalicilico né a un anticoagulante come warfarin o apixaban.

In sintesi
La plasmina è l'enzima fisiologico centrale della fibrinolisi. • PAI-1 limita l'attivazione del plasminogeno. • Anticoagulazione, antiaggregazione e fibrinolisi non sono sinonimi.

Capitolo 6 – Dove può intervenire la nattokinasi



Il passaggio da meccanismo biochimico a beneficio clinico richiede prove sull'assorbimento, sulla dose e su esiti clinicamente rilevanti.

Principali meccanismi proposti per la nattokinasi. Il livello di evidenza non è uniforme e deve essere distinto tra studi biochimici, animali e clinici.

Nei sistemi sperimentali la nattokinasi può degradare direttamente la fibrina. Un'altra via riguarda il Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1): subtilisin NAT (NAT, denominazione della proteasi) ha mostrato la capacità di clivare e inattivare PAI-1 ricombinante, favorendo la lisi del coagulo mediata dal tissue-type Plasminogen Activator (tPA, attivatore tissutale del plasminogeno). I primi studi sull'assunzione orale hanno inoltre descritto variazioni di marker fibrinolitici e della produzione di tPA.

La plausibilità di questi meccanismi non chiarisce, da sola, che cosa accada dopo l'ingestione. Non è infatti dimostrato che l'intera quota attiva raggiunga il circolo come enzima integro e cataliticamente funzionante. Alcuni effetti potrebbero dipendere da frammenti peptidici, segnali intestinali o modificazioni sistemiche indirette. Per questa ragione la farmacocinetica è parte integrante dell'interpretazione dei meccanismi.

Fermati un momento

Un meccanismo biochimico convincente non equivale a un beneficio clinico dimostrato. La domanda decisiva non è soltanto "che cosa può fare l'enzima in provetta?", ma "che cosa accade nell'uomo, alla dose orale studiata, su esiti clinicamente rilevanti?".

In sintesi

Esiste attività fibrinolitica diretta in vitro. • PAI-1 è un possibile bersaglio profibrinolitico. • Il collegamento con l'effetto sistemico orale resta incompletamente chiarito.

Sezione III – Biodisponibilità ed evidenze nell'uomo

Capitolo 7 – Assorbimento orale e biodisponibilità: il nodo ancora aperto

Le proteine assunte per via orale incontrano l'acidità gastrica e le proteasi digestive. Per un enzima di circa 28 kDa (kilodalton), l'ipotesi di un assorbimento sistemico in forma integra richiede quindi prove specifiche. Nella valutazione del 2016 dell'estratto proprietario NSK-SD®, l'European Food Safety Authority (EFSA, Autorità europea per la sicurezza alimentare) osservò che i dati disponibili non permettevano di stabilire l'assorbimento di nattokinasi attiva o di metaboliti funzionali.

Uno studio pilota di farmacocinetica ha seguito 11 adulti sani dopo una singola dose orale di 2.000 Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina), corrispondenti a circa 100 mg dell'estratto NSK-SD®. Il materiale presente nel siero è stato rilevato con ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, saggio immunoenzimatico) e il segnale ha raggiunto un massimo medio dopo circa 13,3 ± 2,5 ore. Il test documenta la presenza nel sangue di materiale riconosciuto dall'anticorpo anti-nattokinasi, ma non stabilisce che si tratti dell'enzima integro e cataliticamente attivo. Per chiarire il significato del dato servono studi capaci di distinguere la proteina intatta dai suoi frammenti e di collegare la farmacocinetica a misure funzionali.

Formulazioni gastroresistenti

Le formulazioni gastroresistenti mirano a ridurre l'esposizione dell'enzima all'ambiente gastrico. Il principio tecnologico è ragionevole, ma le prove cliniche non consentono di attribuire a un particolare rivestimento un vantaggio cardiovascolare certo. La valutazione dovrebbe considerare quanta attività enzimatica viene realmente conservata, la qualità complessiva del prodotto e soprattutto gli esiti osservati nell'uomo.

In sintesi
L'assorbimento dell'enzima attivo non è definitivamente dimostrato. • Le modifiche dei biomarcatori dopo assunzione orale sono reali in alcuni piccoli studi ma non chiariscono da sole il meccanismo. • Il rivestimento gastroresistente è un fattore tecnologico, non una garanzia di efficacia clinica.

Capitolo 8 – Biomarcatori di fibrinolisi e coagulazione

In uno studio crossover in doppio cieco condotto su 12 uomini sani, una singola dose di 2.000 Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina) ha prodotto variazioni temporanee di diversi parametri emostatici. In alcune finestre temporali sono aumentati D-dimero e prodotti di degradazione di fibrina/fibrinogeno; nello stesso studio l'attività del fattore VIII è diminuita e l'Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivata) si è prolungato. Il campione era però molto piccolo e lo studio era stato progettato per misurare biomarcatori, non eventi clinici.

Un altro studio, aperto e condotto su 45 soggetti, ha associato 4.000 FU/die per due mesi a una riduzione di fibrinogeno, fattore VII e fattore VIII in partecipanti sani, con fattori di rischio cardiovascolare o in dialisi. L'assenza del placebo e la dimensione del campione limitano la forza delle conclusioni. Questi dati indicano che l'assunzione orale può accompagnarsi a modificazioni misurabili dell'emostasi; non dimostrano però una riduzione di infarto, ictus o trombosi venosa.

Studio	Popolazione	Dose/durata	Risultato principale	Limite interpretativo
Sumi et al., 1990	volontari + modello animale	assunzione orale; protocolli storici	incremento di parametri fibrinolitici	metodi datati; dati clinici preliminari
Hsia et al., 2009	45 soggetti in tre gruppi	4.000 FU/die, 2 mesi	riduzione di fibrinogeno, fattori VII e VIII	studio aperto, senza placebo
Kurosawa et al., 2015	12 uomini sani	2.000 FU, dose singola	variazioni di D-dimero, FDP, fattore VIII, aPTT	campione molto piccolo, biomarcatori
Hodis et al., 2021	265 adulti a basso rischio	2.000 FU/die, mediana 3 anni	nessuna differenza su CIMT, rigidità carotidea o biomarcatori	popolazione relativamente sana; endpoint subclinici

In sintesi
I biomarcatori emostatici possono modificarsi dopo assunzione orale. • Gli studi piccoli non

Studio	Popolazione	Dose/durata	Risultato principale	Limite interpretativo
dimostrano riduzione degli eventi cardiovascolari. • Il grande studio a lungo termine del 2021 è risultato neutro sugli endpoint studiati.				

Capitolo 9 – Pressione arteriosa, endotelio e funzione vascolare

Alcuni studi randomizzati hanno rilevato una riduzione modesta della pressione arteriosa. Nel trial coreano del 2008, 2.000 Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina) al giorno per otto settimane, somministrate a soggetti con pre-ipertensione o ipertensione di grado 1, hanno determinato una diminuzione media della pressione sistolica e diastolica maggiore rispetto al placebo. Un successivo trial nordamericano con 100 mg/die dell'estratto proprietario NSK-SD® ha riportato riduzioni pressorie e variazioni del von Willebrand Factor (vWF, fattore di von Willebrand) in alcuni sottogruppi.

I risultati complessivi non sono uniformi. Nel Nattokinase Atherothrombotic Prevention Study (NAPS), pubblicato nel 2021, 265 adulti con età mediana di 65,3 anni e senza malattia cardiovascolare clinica sono stati randomizzati a 2.000 FU/die o placebo per una mediana di circa tre anni. Lo studio non ha rilevato differenze significative nella progressione dello spessore intima-media carotideo, nella rigidità arteriosa carotidea, nella pressione o nei biomarcatori misurati. Una meta-analisi di sei studi randomizzati, per complessivi 546 partecipanti, ha invece stimato riduzioni medie modeste della pressione sistolica e diastolica. Differenze di popolazione, durata, endpoint e dimensione campionaria possono contribuire a questa discordanza, che non consente di considerare la nattokinasi un trattamento dell'ipertensione.

Possibili meccanismi

Sono stati proposti effetti sul tono vascolare, sul sistema renina-angiotensina e sulla funzione endoteliale. Nell'uomo il peso di questi meccanismi resta meno definito rispetto all'attività proteolitica sulla fibrina. In una strategia integrata, pressione arteriosa, funzione endoteliale, attività fisica, sonno, alimentazione, adiposità viscerale e fumo rimangono determinanti centrali del rischio vascolare.

In sintesi
L'effetto pressorio medio, quando presente, è modesto. • Gli studi non sono tutti concordi. • La nattokinasi non sostituisce la terapia antipertensiva.

Capitolo 10 – Aterosclerosi, lipidi e rischio cardiovascolare

L'aterosclerosi è una malattia della parete arteriosa nella quale lipoproteine aterogene, infiammazione, stress ossidativo, risposta immunitaria, disfunzione endoteliale e rimodellamento della matrice extracellulare interagiscono per anni. La fibrina e l'attività trombotica diventano particolarmente importanti quando una placca si rompe o si erode, ma la fibrinolisi non rappresenta il meccanismo primario per ridurre il carico aterosclerotico.

Alcuni studi hanno suggerito possibili effetti sullo spessore medio-intimale carotideo o sul profilo lipidico. Il trial randomizzato a lungo termine del 2021 non ha però mostrato un rallentamento

dell'aterosclerosi subclinica e la meta-analisi del 2024 non ha evidenziato un effetto ipolipemizzante convincente. In alcune analisi i valori lipidici non miglioravano. Le evidenze disponibili non sostengono quindi l'uso della nattokinasi come alternativa ad alimentazione, attività fisica o terapie ipolipemizzanti quando queste ultime sono indicate.

Messaggio chiave

Il razionale "fibrinolitico" riguarda soprattutto il versante trombotico dell'evento vascolare. Ridurre LDL-colesterolo, lipoproteina(a), pressione, fumo, diabete e adiposità viscerale agisce a monte sul terreno aterogeno e non può essere sostituito da un enzima fibrinolitico.

In sintesi

Aterosclerosi e trombosi sono correlate ma non identiche. • Le prove sul miglioramento della placca sono discordanti. • Non esiste un effetto ipolipemizzante clinicamente dimostrato e consistente.

Capitolo 11 – Microcircolazione e reologia del sangue

Il microcircolo dipende dal diametro arteriolare, dal tono neurovascolare, dalla deformabilità eritrocitaria, dalla viscosità plasmatica, dall'ematocrito, dalla funzione endoteliale e dalle condizioni locali dei tessuti. Parlare genericamente di miglioramento della "circolazione" dopo un intervento fibrinolitico rischia quindi di confondere fenomeni differenti. Molti disturbi microcircolatori non dipendono infatti da depositi intravascolari di fibrina suscettibili di lisi enzimatica.

In un piccolo studio crossover del 2023, condotto su nove uomini sani, una singola dose di 2.000 Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina) è stata associata a un recupero più rapido della temperatura cutanea delle mani dopo immersione in acqua fredda rispetto al placebo. Si tratta di un segnale fisiologico interessante, ma il dato non dimostra efficacia nel fenomeno di Raynaud, nell'insufficienza venosa o in altre patologie del microcircolo.

In sintesi

Il microcircolo è regolato da molte variabili. • Esistono segnali sperimentali su flusso cutaneo, ma i dati clinici sono preliminari. • Le indicazioni patologiche specifiche richiedono studi dedicati.

Capitolo 12 – Come leggere correttamente le evidenze

Gli studi sulla nattokinasi appartengono a livelli di evidenza molto diversi: biochimica di laboratorio, modelli animali, piccoli trial su biomarcatori, studi sulla pressione arteriosa e almeno un trial randomizzato pluriennale con esito neutro. Questa varietà richiede una lettura gerarchica. Un esperimento *in vitro* può chiarire un meccanismo, un biomarcatore nell'uomo documenta una risposta biologica e soltanto studi clinici adeguatamente dimensionati possono stabilire se diminuiscano eventi come ictus, infarto o tromboembolismo.

Livello di evidenza	Che cosa può dimostrare	Che cosa non dimostra da solo	Esempio nel volume
In vitro	Meccanismo biochimico e substrati potenziali	Assorbimento, dose efficace o beneficio clinico	Degradazione della fibrina o della proteina Spike
Modello animale	Plausibilità fisiologica in un organismo	Efficacia e sicurezza nell'uomo	Modelli sperimentali di trombosi

Biomarcatore umano	Risposta biologica dopo assunzione	Riduzione di infarto, ictus o tromboembolismo	D-dimero, aPTT, fibrinogeno, fattori VII/VIII
Trial clinico su fattori di rischio	Effetto su pressione o altri endpoint intermedi	Protezione da eventi clinici se non misurati	Trial pressori
Trial su esiti clinici	Beneficio o rischio clinicamente rilevante	Generalizzazione oltre popolazione e protocollo studiati	Per la nattokinasi i dati su eventi maggiori sono insufficienti

Gerarchia pratica delle evidenze: un biomarcatore favorevole non equivale automaticamente a un beneficio clinico.

Va considerato anche il possibile conflitto di interessi. Una parte della letteratura utilizza estratti proprietari ed è stata finanziata o supportata dai produttori. Il finanziamento industriale non annulla il valore di uno studio, ma rende ancora più importanti la replicazione indipendente, la preregistrazione, la scelta trasparente degli endpoint e l'accessibilità dei dati.

In sintesi

Meccanismo, biomarcatore ed esito clinico sono livelli di prova differenti. • La coerenza tra studi è più importante di un singolo risultato favorevole. • L'efficacia sugli eventi cardiovascolari maggiori non è dimostrata.

Sezione IV – Nattokinasi e potenziale attività antivirale

Capitolo 13 – Proteolisi di proteine virali: dati interessanti ma preclinici

L'ipotesi di un'attività antivirale nasce dalla capacità proteolitica dell'enzima. Nel 2022 uno studio cellulare ha mostrato che la nattokinasi può degradare *in vitro* la proteina Spike del Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), compreso materiale presente sulla superficie di cellule trasfettate. Un lavoro del 2021 aveva invece osservato che un estratto di natto inibiva *in vitro* l'infezione da SARS-CoV-2 e da herpesvirus bovino 1, con concomitante degradazione proteolitica di proteine virali. Entrambi i risultati appartengono alla fase preclinica e non definiscono una dose antivirale nell'uomo.

I due esperimenti rispondono a domande diverse. Il primo studia direttamente la nattokinasi e la proteina Spike in condizioni di laboratorio; il secondo utilizza un estratto complesso di natto, che può contenere più proteasi. Nessuno dei due dimostra che una dose orale di nattokinasi raggiunga nei tessuti umani concentrazioni antivirali né che migliori il decorso di una malattia virale.

Perché la traduzione clinica è difficile

L'esposizione di una proteina virale a un enzima in laboratorio semplifica molto ciò che avviene nell'organismo. Nell'uomo contano assorbimento intestinale, distribuzione nei tessuti, concentrazione raggiunta, inibitori proteici, accessibilità del bersaglio e fase dell'infezione. La proteina Spike inserita nella membrana cellulare o nel virione non è inoltre un substrato liberamente disponibile nel plasma.

Fermati un momento

La nattokinasi non è un antivirale clinicamente dimostrato. I dati su SARS-CoV-2 sono utili per

generare ipotesi e comprendere la proteolisi, non per sostituire diagnosi, prevenzione o terapie antivirali validate.

In sintesi
Esiste degradazione in vitro di proteine virali, compresa Spike. • Estratto di natto e nattokinasi purificata non sono la stessa cosa. • Mancano prove cliniche di efficacia antivirale nell'uomo.

Sezione V – Supplementazione, dose e qualità

Capitolo 14 – Dose: FU, milligrammi e interpretazione pratica

Nei principali studi sull'uomo ricorre una dose di 2.000 Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina) al giorno; altri protocolli hanno impiegato 4.000 FU/die oppure dosi espresse in milligrammi di estratto. L'European Food Safety Authority (EFSA, Autorità europea per la sicurezza alimentare) ha valutato la sicurezza dello specifico estratto proprietario NSK-SD® fino a 100 mg/die, equivalenti a un massimo di 2.800 FU/die, nella popolazione proposta dal richiedente: adulti sani di età superiore a 35 anni, con esclusione di gravidanza e allattamento. Si tratta di una valutazione di sicurezza riferita a quello specifico estratto, non di una raccomandazione terapeutica universale né di un dato automaticamente trasferibile a prodotti diversi o a dosi maggiori.

Scenario di studio	Attività/dose	Durata	Che cosa possiamo concludere
Dose singola in volontari sani	2.000 FU	8 ore di monitoraggio	possibili variazioni acute di marker fibrinolitici; non efficacia clinica
Trial pressorio	2.000 FU/die	8 settimane	possibile modesta riduzione pressoria in alcune popolazioni
Studio aperto su coagulazione	4.000 FU/die	2 mesi	riduzioni di alcuni fattori; disegno senza placebo
Trial NAPS	2.000 FU/die	mediana 3 anni	nessun beneficio su aterosclerosi subclinica o biomarcatori
Valutazione EFSA NSK-SD®	fino a 2.800 FU/die	condizioni d'uso proposte	valutazione di sicurezza dello specifico estratto, non indicazione terapeutica

In sintesi
FU è attività enzimatica, non peso. • 2.000 FU/die è la dose più ricorrente negli studi, non una "dose terapeutica" universale. • Dosi maggiori non significano automaticamente maggiore beneficio e possono aumentare il rischio.

Capitolo 15 – Timing, pasti e formulazioni

Molte etichette consigliano di assumere la nattokinasi lontano dai pasti, con l'idea di ridurre la competizione con le proteine alimentari e limitare la digestione dell'enzima. Il razionale biochimico è comprensibile, ma mancano studi clinici robusti che dimostrino la superiorità di un orario specifico sugli esiti cardiovascolari. Il timing va quindi presentato come scelta pratica o formulativa, non come una regola fisiologica dimostrata.

Lo stesso criterio vale per le formulazioni gastroresistenti. Un rivestimento può proteggere l'attività durante il passaggio nello stomaco, ma il dato rilevante resta la stabilità effettiva del prodotto e la dimostrazione nell'uomo. Quando l'uso è stato concordato con il medico, regolarità di assunzione e qualità del preparato hanno maggiore peso di strategie sofisticate prive di validazione clinica.

In sintesi
Il digiuno è un razionale, non una certezza clinica. • La gastroresistenza può proteggere l'enzima ma non garantisce un beneficio sistemico. • Seguire le istruzioni del prodotto e il piano concordato con il medico.

Capitolo 16 – Come valutare un integratore di nattokinasi

Un prodotto ben documentato dovrebbe riportare l'attività in Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina) per dose, la quantità di estratto, l'origine, la standardizzazione, il lotto e le condizioni di conservazione. È utile conoscere anche la presenza di vitamina K2, soprattutto nelle persone che assumono antagonisti della vitamina K, e verificare l'esistenza di controlli microbiologici e sui contaminanti. Indicazioni generiche come "naturale", "giapponese" o "fermentato" non sostituiscono una specifica analitica.

Calore, umidità e conservazione inadeguata possono ridurre progressivamente l'attività enzimatica. La stabilità fino alla scadenza è quindi parte integrante della qualità del prodotto. Meritano cautela anche le formulazioni che associano numerosi agenti potenzialmente antiaggreganti o fibrinolitici senza un razionale preciso, perché l'effetto complessivo sull'emostasi diventa meno prevedibile.

Voce in etichetta	Perché conta	Segnale di cautela
FU per dose	descrive l'attività enzimatica	solo mg senza attività dichiarata
Presenza di K2	rilevante soprattutto con antagonisti della vitamina K	composizione non specificata
Standardizzazione/lotto	riduce la variabilità	assenza di controlli dichiarati
Conservazione	protege attività enzimatica	esposizione a calore/umidità
Formula combinata	può sommare effetti	molti agenti antitrombotici senza razionale

In sintesi
Leggere FU, non soltanto milligrammi. • Verificare la presenza di vitamina K2. • Più ingredienti "circolatori" non significa maggiore sicurezza o efficacia.

Sezione VI – Sicurezza, interazioni e controindicazioni

Capitolo 17 – Rischio emorragico: ciò che sappiamo e ciò che non sappiamo

La stessa attività fibrinolitica che rende interessante la nattokinasi impone cautela sul versante emorragico. I piccoli studi clinici non hanno evidenziato un segnale uniforme di sanguinamento, ma eventi gravi e poco frequenti richiedono campioni molto più ampi per una stima affidabile. La letteratura comprende anche segnalazioni cliniche: nel 2008 fu descritto un caso di emorragia cerebellare in una paziente con microbleeds cerebrali che assumeva aspirina e nattokinasi.

Un singolo case report non permette di calcolare l'incidenza del rischio. Mostra però che vulnerabilità vascolare, terapia antitrombotica e supplementazione fibrinolitica possono concorrere a un evento clinicamente rilevante. Una storia di emorragia intracranica, sanguinamento attivo, ulcera sanguinante, piastrinopenia significativa o disturbo della coagulazione richiede quindi una valutazione medica prima di prendere in considerazione l'impiego della nattokinasi.

In sintesi
Il rischio emorragico non è quantificato con precisione. • Le associazioni con altri antitrombotici meritano particolare cautela. • La sicurezza di un nutraceutico non può essere dedotta soltanto dall'origine alimentare.

Capitolo 18 – Interazioni con anticoagulanti, antiaggreganti e altri nutraceutici

Warfarin, acenocumarolo e gli anticoagulanti orali diretti (DOAC, Direct Oral Anticoagulants; a esempio apixaban, rivaroxaban, dabigatran ed edoxaban) agiscono sulla cascata coagulativa. Aspirina, clopidogrel e farmaci analoghi intervengono prevalentemente sulla funzione piastrinica. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono aumentare, in funzione della molecola e del contesto, il rischio gastrointestinale o emorragico. La nattokinasi interessa soprattutto la fibrinolisi e la proteolisi della fibrina. Vie differenti possono quindi convergere sul rischio di sanguinamento anche in assenza di una classica interazione farmacocinetica.

Un caso clinico descrive un paziente portatore di valvola meccanica che sostituì autonomamente warfarin con nattokinasi e sviluppò una trombosi della protesi. L'episodio evidenzia due aspetti distinti: la nattokinasi non sostituisce l'anticoagulazione prescritta e la sua attività fibrinolitica non garantisce la protezione specifica richiesta nelle condizioni ad alto rischio trombotico.

Associazione/condizione	Problema principale	Condotta prudenziale
Warfarin / acenocumarolo	rischio emorragico; il natto alimentare può anche apportare K2 e interferire con INR	non associare o sostituire senza decisione medica e monitoraggio
DOAC: apixaban, rivaroxaban, dabigatran, edoxaban	possibile sommazione del rischio emorragico	valutazione medica individuale

Associazione/condizione	Problema principale	Condotta prudenziale
Aspirina / clopidogrel / ticagrelor	sommazione tra antiaggregazione e fibrinolisi	evitare l'autogestione
FANS	possibile aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale	cautela, soprattutto uso cronico
Omega-3 ad alte dosi, aglio concentrato, ginkgo, bromelina, serrapeptasi	possibile sommazione di effetti emostatici	considerare l'intero schema, non il singolo prodotto

In sintesi

Meccanismi differenti possono sommarsi sul rischio di sanguinamento. • Mai sostituire anticoagulanti prescritti con nattokinasi. • L'intero stack nutraceutico deve essere valutato come un sistema.

Capitolo 19 – Chirurgia, gravidanza e popolazioni speciali

Prima di un intervento chirurgico, di una procedura endoscopica invasiva, di un'estrazione dentaria complessa o di un'infiltrazione in una sede a rischio, il medico deve essere informato dell'uso di nattokinasi e di altri integratori che possono modificare l'emostasi. Non esiste un intervallo di sospensione universale validato per tutti i prodotti. La decisione dipende da dose, formulazione, tipo di procedura, rischio emorragico e terapie concomitanti.

Gravidanza e allattamento non rientrano nella popolazione proposta per la valutazione dell'European Food Safety Authority (EFSA, Autorità europea per la sicurezza alimentare) relativa all'estratto proprietario NSK-SD®, e i dati clinici disponibili sono insufficienti. Anche nei bambini e nei pazienti con epatopatia avanzata, insufficienza renale grave, trombocitopenia o disturbi emorragici l'impiego richiede particolare prudenza. Una patologia cardiovascolare severa comporta inoltre più spesso terapie concomitanti e rende ancora più importante il coordinamento con il medico.

Monitoraggio consigliato, da concordare con il proprio medico curante

Quando esiste una ragione clinica per utilizzare un prodotto con attività sull'emostasi, il monitoraggio deve essere definito dal medico in base alla storia del paziente. Il tempo di protrombina (PT), l'International Normalized Ratio (INR, rapporto normalizzato internazionale), l'Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivata), l'emocromo, la conta piastrinica, il fibrinogeno e altri parametri possono essere utili in contesti selezionati, ma non esiste un pannello standard capace di "misurare" direttamente l'effetto clinico della nattokinasi in ogni soggetto.

In sintesi

Le procedure invasive richiedono comunicazione preventiva al medico. • Gravidanza e allattamento non dispongono di dati adeguati. • Il monitoraggio va personalizzato; non esiste un test unico di efficacia o sicurezza.

Sezione VII – Confronto con altri enzimi fibrinolitici e proteolitici

Capitolo 20 – Lumbrochinasi: un confronto necessario

Il termine lumbrochinasi indica un insieme di enzimi fibrinolitici isolati da lombrichi, storicamente da specie impiegate nella medicina tradizionale asiatica. Non identifica quindi una singola molecola sovrapponibile alla nattokinasi. Le preparazioni possono comprendere più componenti enzimatiche, alcune capaci di agire direttamente sulla fibrina e altre collegate al sistema del plasminogeno.

La letteratura clinica sulla lumbrochinasi è relativamente ampia, ma deriva in gran parte da studi asiatici di qualità metodologica eterogenea. Un trial multicentrico del 2013 ha valutato una formulazione enterica come aggiunta alla terapia standard dopo ictus ischemico. Una meta-analisi del 2025 ha poi riunito numerosi trial nell'ictus ischemico acuto: sono emersi segnali favorevoli, ma gli autori hanno sottolineato la necessità di studi più rigorosi e maggiormente generalizzabili.

È "più potente" della nattokinasi?

Le affermazioni commerciali che attribuiscono a un enzima un multiplo fisso di "potenza" rispetto a un altro sono poco attendibili quando cambiano saggio e unità di misura. L'attività fibrinolitica varia con metodo di laboratorio, purezza, concentrazione e substrato utilizzato. Un confronto credibile richiede lo stesso sistema analitico e una definizione comune dell'attività.

In sintesi
Lumbrochinasi è una famiglia di enzimi, non una singola proteina. • Esistono dati clinici, ma la qualità e trasferibilità delle evidenze sono variabili. • Non è corretto usare un "x volte più potente" senza un saggio comparativo standardizzato.

Capitolo 21 – Serrapeptasi e bromelina

La serrapeptasi, o serratiopeptidasi, è una metalloproteasi batterica impiegata in alcuni Paesi soprattutto per finalità antiedemigene e antinfiammatorie. Alla molecola vengono attribuite anche proprietà fibrinolitiche, ma una revisione sistematica ha evidenziato limiti rilevanti della letteratura clinica, caratterizzata da studi piccoli e da dati insufficienti sulla sicurezza a lungo termine. Le prove disponibili non giustificano quindi l'equiparazione a un farmaco trombolitico né la sostituzione della nattokinasi sulla sola base del meccanismo proposto.

La bromelina è una miscela di proteasi derivate dall'ananas. È stata studiata soprattutto per l'attività proteolitica, antiedemigena e per la modulazione dell'infiammazione; gli effetti sulla fibrina e sulla fibrinolisi derivano prevalentemente da modelli sperimentali. La diversa composizione dei preparati e l'uso di unità di attività non uniformi rendono poco affidabile un confronto diretto con nattokinasi e lumbrochinasi.

In sintesi
Serrapeptasi: evidenze cliniche limitate e sicurezza di lungo termine poco definita. • Bromelina:

miscela di proteasi con impieghi più ampi dell'ambito fibrinolitico. • Nessuno di questi prodotti è intercambiabile automaticamente con gli altri.

Capitolo 22 – Confronto sistematico e differenza dai trombolitici farmacologici



Confronto concettuale tra nattokinasi, lumbrochinasi, serrapeptasi e bromelina. Origine, substrati, unità di attività e qualità delle evidenze differiscono; non esiste una scala universale di "potenza" né una conversione affidabile fra le rispettive unità.

Sostanza	Origine	Azione principale proposta	Evidenze nell'uomo	Limite chiave
Nattokinasi	B. subtilis var. natto	fibrinolisi diretta + vie profibrinolitiche	piccoli RCT, meta-analisi, un trial pluriennale neutro	mancano prove su eventi cardiovascolari maggiori
Lumbrochinasi	lombrichi; miscela enzimatica	fibrinolisi diretta/indiretta	trial soprattutto asiatici, anche in ictus	eterogeneità di preparati e qualità metodologica
Serrapeptasi	proteasi batterica	proteolisi; anti-edema; fibrinolisi proposta	evidenza clinica complessivamente debole	sicurezza a lungo termine e meccanismi poco definiti
Bromelina	ananas; miscela proteolitica	proteolisi, anti-edema, modulazione infiammatoria	più dati in altri impieghi che nella fibrinolisi	standardizzazione e comparabilità
Alteplase/tenecteplase	farmaci biotecnologici	attivazione del plasminogeno	evidenza clinica e indicazioni acute definite	rischio emorragico elevato; uso medico ospedaliero

Alteplase, tenecteplase, urochinasi e streptochinasi appartengono alla terapia trombolitica farmacologica e vengono utilizzati in precise emergenze cliniche secondo indicazioni, dosaggi e controindicazioni definite. Un integratore orale non può essere confrontato con questi farmaci sulla sola base di un saggio *in vitro*: meccanismo, esposizione, potenza, indicazioni e profilo di rischio appartengono a contesti differenti.

In sintesi
Gli enzimi nutraceutici hanno profili diversi. • I farmaci trombolitici sono un'altra categoria per potenza, indicazioni e rischio. • Il confronto deve essere clinico e standardizzato, non pubblicitario.

Sezione VIII – Medicina del terreno e integrata

Capitolo 23 – Il terreno trombotico: metabolismo, infiammazione, endotelio e stile di vita

Nella medicina del terreno il rischio trombotico non viene ridotto alla sola presenza di fibrina. Un assetto protrombotico può derivare dall'interazione fra adiposità viscerale, insulino-resistenza, iperglicemia, dislipidemia aterogena, fumo, sedentarietà, ipertensione, sonno insufficiente, infiammazione cronica di basso grado, disfunzione endoteliale e alterazioni della fibrinolisi. Il Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1), a esempio, tende ad aumentare quando il terreno metabolico è sfavorevole.

L'attività fisica regolare agisce contemporaneamente su funzione endoteliale, sensibilità insulinica, pressione arteriosa, composizione corporea e fibrinolisi fisiologica. L'alimentazione modifica lipoproteine, glicemia, pressione, microbiota e infiammazione, mentre sonno e ritmi circadiani influenzano tono simpatico, pressione e metabolismo. Questi interventi non sono alternative alla farmacologia. Costituiscono la base fisiologica sulla quale farmaci, nutraceutici e riabilitazione possono essere integrati quando esiste un'indicazione.

Area	Obiettivo fisiologico	Intervento di terreno
Attività fisica	shear stress endoteliale, sensibilità insulinica, composizione corporea	aerobico + forza, progressivi e compatibili con il profilo clinico
Alimentazione	lipidi, glicemia, pressione, micronutrienti	pattern prevalentemente non ultraprocessato, fibra, adeguata quota proteica e grassi insaturi
Sonno/ritmi	tono autonomico e metabolismo	regolarità, sufficiente durata, gestione di apnea se presente
Fumo	stress ossidativo e trombosi	cessazione
Adiposità viscerale	PAI-1, infiammazione, insulino-resistenza	riduzione graduale del grasso viscerale

Area	Obiettivo fisiologico	Intervento di terreno
Terapia medica	correzione del rischio documentato	aderenza a farmaci prescritti e monitoraggio

In sintesi
Il rischio trombotico nasce dal sistema, non da un singolo biomarcatore. • Stile di vita ed esercizio modificano numerosi determinanti a monte. • La nattokinasi, quando considerata, è un elemento accessorio e non il fulcro della prevenzione.

Capitolo 24 – Integrazione con altri nutraceutici: sinergie e rischi

Omega-3, aglio concentrato, curcumina, bromelina e altri nutraceutici possono influenzare piastrine, infiammazione o emostasi. In alcuni contesti una combinazione può avere un razionale, ma la semplice somma di meccanismi teorici non dimostra una sinergia clinica. L'associazione di più sostanze con attività antitrombotica può invece aumentare il rischio emorragico senza offrire un beneficio aggiuntivo documentato.

L'approccio biochimico-funzionale parte dal problema documentato: pressione, lipoproteine, glicemia, composizione corporea, infiammazione, funzione endoteliale, attività fisica, terapie in corso e storia emorragica. Ogni nutraceutico dovrebbe rispondere a un obiettivo definito ed essere accompagnato da un criterio di rivalutazione. Se manca un obiettivo misurabile, una lunga sequenza di integratori rende più difficile capire che cosa sia utile, inutile o potenzialmente rischioso.

In sintesi
Le sinergie teoriche non bastano. • Valutare sempre il rischio cumulativo sull'emostasi. • Ogni intervento deve avere obiettivo, durata e criterio di rivalutazione.

Capitolo 25 – Casi ragionati e decisione clinica condivisa

Caso A – Adulto sano con familiarità cardiovascolare

In un adulto senza precedenti eventi cardiovascolari e non in terapia antitrombotica, la prima scelta non consiste nell'aggiungere automaticamente nattokinasi. Occorre innanzitutto definire pressione, profilo lipidico completo, glicemia, abitudine al fumo, attività fisica, composizione corporea e storia familiare. L'eventuale impiego della nattokinasi può essere discusso dopo avere chiarito il rischio assoluto e le controindicazioni. Il Nattokinase Atherothrombotic Prevention Study (NAPS) ha inoltre mostrato che, nei soggetti a basso rischio studiati, 2.000 Fibrin Degradation Units (FU, unità di degradazione della fibrina) al giorno non hanno rallentato l'aterosclerosi subclinica.

Caso B – Paziente in terapia antiaggregante

Nella prevenzione secondaria, chi assume aspirina o clopidogrel non dovrebbe aggiungere nattokinasi autonomamente. La terapia prescritta risponde a un'indicazione clinica sostenuta da evidenze specifiche, mentre il supplemento può aumentare il rischio emorragico senza un beneficio aggiuntivo dimostrato. L'eventuale associazione deve essere valutata con il medico curante o con lo specialista che conosce sia l'indicazione sia il profilo emorragico del paziente.

Caso C – Persona con elevato PAI-1 e sindrome metabolica

Un aumento del Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1) può accompagnare un terreno ipofibrinolitico. La priorità resta però la correzione dei fattori che lo sostengono: adiposità viscerale, sedentarietà, sonno inadeguato, pressione, alterazioni glicemiche e infiammazione metabolica. Il clivaggio di PAI-1 attribuito alla nattokinasi è interessante sul piano biochimico, ma non sostituisce l'intervento sui determinanti che mantengono elevato questo inibitore.

In sintesi

Partire dal rischio globale e dall'indicazione clinica. • Non aggiungere nattokinasi sopra terapie antitrombotiche senza valutazione medica. • Il terreno metabolico e vascolare resta la leva principale modificabile.

Capitolo 26 – Conclusioni: ciò che possiamo affermare oggi

La nattokinasi è un enzima ben caratterizzato sul piano biochimico, prodotto durante la fermentazione della soia da *B. subtilis var. natto* e dotato di una chiara attività fibrinolitica *in vitro*. Piccoli studi nell'uomo hanno documentato modificazioni di parametri emostatici e alcuni trial hanno rilevato riduzioni modeste della pressione arteriosa. Le prove disponibili non dimostrano però una riduzione di infarto, ictus o tromboembolismo; inoltre un trial randomizzato pluriennale non ha mostrato un beneficio sulla progressione dell'aterosclerosi subclinica.

Il possibile effetto antivirale resta un tema preclinico e non sostiene l'impiego della nattokinasi come terapia antivirale. Il confronto con lumbrochinasi, serrapeptasi e bromelina mostra inoltre quanto siano differenti gli enzimi spesso riuniti sotto l'etichetta generica di "fibrinolitici naturali". Sul piano della sicurezza, anticoagulanti, antiaggreganti, rischio emorragico e procedure invasive richiedono particolare attenzione.

Nella medicina del terreno e integrata, l'eventuale ruolo della nattokinasi resta accessorio rispetto agli interventi che modificano i determinanti del rischio: stile di vita, attività fisica, sonno, controllo metabolico, funzione endoteliale, pressione, lipoproteine e terapie mediche indicate. La scelta deve essere individuale e verificabile; in presenza di patologie o farmaci che interferiscono con l'emostasi deve essere condivisa con il medico.

Take home message

Nattokinasi non significa "trombolitico naturale". È una proteasi fibrinolitica interessante, con meccanismi solidi in laboratorio e segnali biologici nell'uomo, ma con prove cliniche ancora insufficienti per sostituire trattamenti antitrombotici o per promettere prevenzione cardiovascolare. Il suo uso ragionato richiede selezione del soggetto, qualità del prodotto e attenzione alle interazioni.

Glossario

ACE2: Angiotensin-Converting Enzyme 2, enzima di conversione dell'angiotensina 2 e recettore utilizzato da SARS-CoV-2 per l'ingresso cellulare.

aprN: gene di Bacillus subtilis var. natto che codifica il precursore della nattokinasi.

aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time, tempo di tromboplastina parziale attivata; test della via intrinseca/comune della coagulazione.

B. subtilis: Bacillus subtilis, batterio Gram-positivo; la varietà natto è utilizzata per fermentare la soia.

CAS: Carotid Arterial Stiffness, rigidità arteriosa carotidea.

Ca^{2+}: ione calcio bivalente; nella struttura della nattokinasi contribuisce alla stabilità conformazionale.

CIMT: Carotid Intima-Media Thickness, spessore intima-media carotideo.

DOAC: Direct Oral Anticoagulant, anticoagulante orale diretto.

EFSA: European Food Safety Authority, Autorità europea per la sicurezza alimentare.

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, saggio immunoenzimatico impiegato per rilevare antigeni o anticorpi.

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; classe farmacologica con profili diversi ma potenziale rilevanza per rischio gastrointestinale ed emorragico.

FDP: Fibrin/Fibrinogen Degradation Products, prodotti di degradazione di fibrina/fibrinogeno.

FU: Fibrin Degradation Units, unità di degradazione della fibrina; misura di attività enzimatica.

INR: International Normalized Ratio, indice normalizzato del tempo di protrombina, usato soprattutto nel monitoraggio degli antagonisti della vitamina K.

kDa: kilodalton, unità di massa molecolare pari a 1.000 dalton.

MK-7: Menaquinone-7, forma di vitamina K2 abbondante nel natto alimentare.

NAPS: Nattokinase Atherothrombotic Prevention Study, trial randomizzato pluriennale sulla progressione dell'aterosclerosi subclinica.

NAT: denominazione storica della subtilisina/nattokinasi impiegata in parte della letteratura biochimica.

NO: Nitric Oxide, ossido nitrico; mediatore vasodilatatore prodotto anche dall'endotelio.

NSK-SD®: estratto proprietario standardizzato di nattokinasi utilizzato in studi clinici e nella valutazione EFSA; non è sinonimo di tutti gli estratti commerciali.

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1, inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1.

PT: Prothrombin Time, tempo di protrombina.

RBD: Receptor-Binding Domain, dominio della proteina Spike che interagisce con ACE2.

RCT: Randomized Controlled Trial, studio clinico randomizzato controllato.

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, coronavirus responsabile di COVID-19.

tPA: Tissue-type Plasminogen Activator, attivatore tissutale del plasminogeno.

uPA: Urokinase-type Plasminogen Activator, attivatore del plasminogeno di tipo urochinasi.

vWF: von Willebrand Factor, fattore di von Willebrand, proteina importante per adesione piastrinica ed emostasi.

Bibliografia

1. Sumi H, Hamada H, Tsushima H, Mihara H, Muraki H. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto; a typical and popular soybean food in the Japanese diet. Experientia. 1987;43:1110–1111. doi:10.1007/BF01956052.
2. Fujita M, Nomura K, Hong K, Ito Y, Asada A, Nishimuro S. Purification and characterization of a strong fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese natto. Biochem Biophys Res Commun. 1993;197:1340–1347. doi:10.1006/bbrc.1993.2624.
3. Urano T, Ihara H, Umemura K, et al. The profibrinolytic enzyme subtilisin NAT cleaves and inactivates plasminogen activator inhibitor type 1. J Biol Chem. 2001;276:24690–24696. doi:10.1074/jbc.M101751200.
4. Sumi H, Hamada H, Nakanishi K, Hiratani H. Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase. Acta Haematol. 1990;84:139–143. doi:10.1159/000205051.
5. Hsia CH, Shen MC, Lin JS, et al. Nattokinase decreases plasma levels of fibrinogen, factor VII, and factor VIII in human subjects. Nutr Res. 2009;29:190–196. doi:10.1016/j.nutres.2009.01.009.
6. Kim JY, Gum SN, Paik JK, et al. Effects of nattokinase on blood pressure: a randomized, controlled trial. Hypertens Res. 2008;31:1583–1588. doi:10.1291/hypres.31.1583.
7. Jensen GS, Lenninger M, Ero MP, Benson KF. Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled North American clinical trial. Integr Blood Press Control. 2016;9:95–104. PMID:27785095.
8. Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T, et al. A single-dose of oral nattokinase potentiates thrombolysis and anti-coagulation profiles. Sci Rep. 2015. PMID:26109079.
9. Hodis HN, Mack WJ, Meiselman HJ, et al. Nattokinase atherothrombotic prevention study: A randomized controlled trial. Clin Hemorheol Microcirc. 2021;78(4):339–353. doi:10.3233/CH-211147.
10. Li X, Long J, Gao Q, Pan M, Wang J, Yang F, Zhang Y. Nattokinase Supplementation and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Rev Cardiovasc Med. 2023;24(8):234. doi:10.31083/j.rcm2408234. PMID:39076715.
11. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Safety of fermented soybean extract NSK-SD® as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. EFSA Journal. 2016;14(7):4541. doi:10.2903/j.efsa.2016.4541.
12. Tanikawa T, et al. Degradative Effect of Nattokinase on Spike Protein of SARS-CoV-2. 2022. PMID:36080170.
13. Oba M, Rongduo W, Saito A, et al. Natto extract, a Japanese fermented soybean food, directly inhibits viral infections including SARS-CoV-2 in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 2021;570:21–25. doi:10.1016/j.bbrc.2021.07.034.
14. Chang YY, Liu JS, Lai SL, Wu HS, Lan MY. Cerebellar hemorrhage provoked by combined use of nattokinase and aspirin in a patient with cerebral microbleeds. Intern Med. 2008;47:467–469. doi:10.2169/internalmedicine.47.0620.
15. Elahi MM, Choi CH, Konda S, Shake JG. Consequence of patient substitution of nattokinase for warfarin after aortic valve replacement with a mechanical prosthesis. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2015;28:81–82. doi:10.1080/08998280.2015.11929198.
16. Wu H, Wang Y, Zhang Y, et al. Breaking the vicious loop between inflammation, oxidative stress and coagulation: anti-thrombus effects of nattokinase in an experimental model. Redox Biol. 2020;32:101500. doi:10.1016/j.redox.2020.101500.
17. Wiyarta E, Hidayat R, Kurniawan M, et al. Therapeutic Potential of Lumbrokinase in Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Efficacy and Safety. Ther Clin Risk Manag. 2025;21:1319–1331. doi:10.2147/TCRM.S537232.

18. Bhagat S, Agarwal M, Roy V. Serratiopeptidase: a systematic review of the existing evidence. Int J Surg. 2013;11:209–217. doi:10.1016/j.ijsu.2013.01.010.

19. Pavan R, Jain S, Shraddha, Kumar A. Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. Biotechnol Res Int. 2012;2012:976203. doi:10.1155/2012/976203.

20. Guo H, Ban YH, Cha Y, et al. Comparative anti-thrombotic activity and haemorrhagic adverse effect of nattokinase and tissue-type plasminogen activator. Food Sci Biotechnol. 2019;28:1535–1542. doi:10.1007/s10068-019-00580-1.

21. Ero MP, Ng CM, Mihailovski T, Harvey NR, Lewis BH. A pilot study on the serum pharmacokinetics of nattokinase in humans following a single, oral, daily dose. Altern Ther Health Med. 2013;19(3):16–19. PMID:23709455.

22. Zheng ZL, Zuo ZY, Liu ZG, Tsai KC, Liu AF, Zou GL. Construction of a 3D model of nattokinase, a novel fibrinolytic enzyme from Bacillus natto. A novel nucleophilic catalytic mechanism for nattokinase. J Mol Graph Model. 2005;23:373–380 doi:10.1016/j.jmgm.2004.10.002.

23. Yanagisawa Y, Chatake T, Chiba-Kamoshida K, Naito S, Ohsugi T, Sumi H, Yasuda I, Morimoto Y. Purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction experiment of nattokinase from Bacillus subtilis natto. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. 2010;66:1670–1673 doi:10.1107/S1744309110043137.

24. Wang C, Du M, Zheng D, Kong F, Zu G, Feng Y. Purification and characterization of nattokinase from Bacillus subtilis Natto B-12. J Agric Food Chem. 2009;57:9722–9729 doi:10.1021/jf901861v.

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.