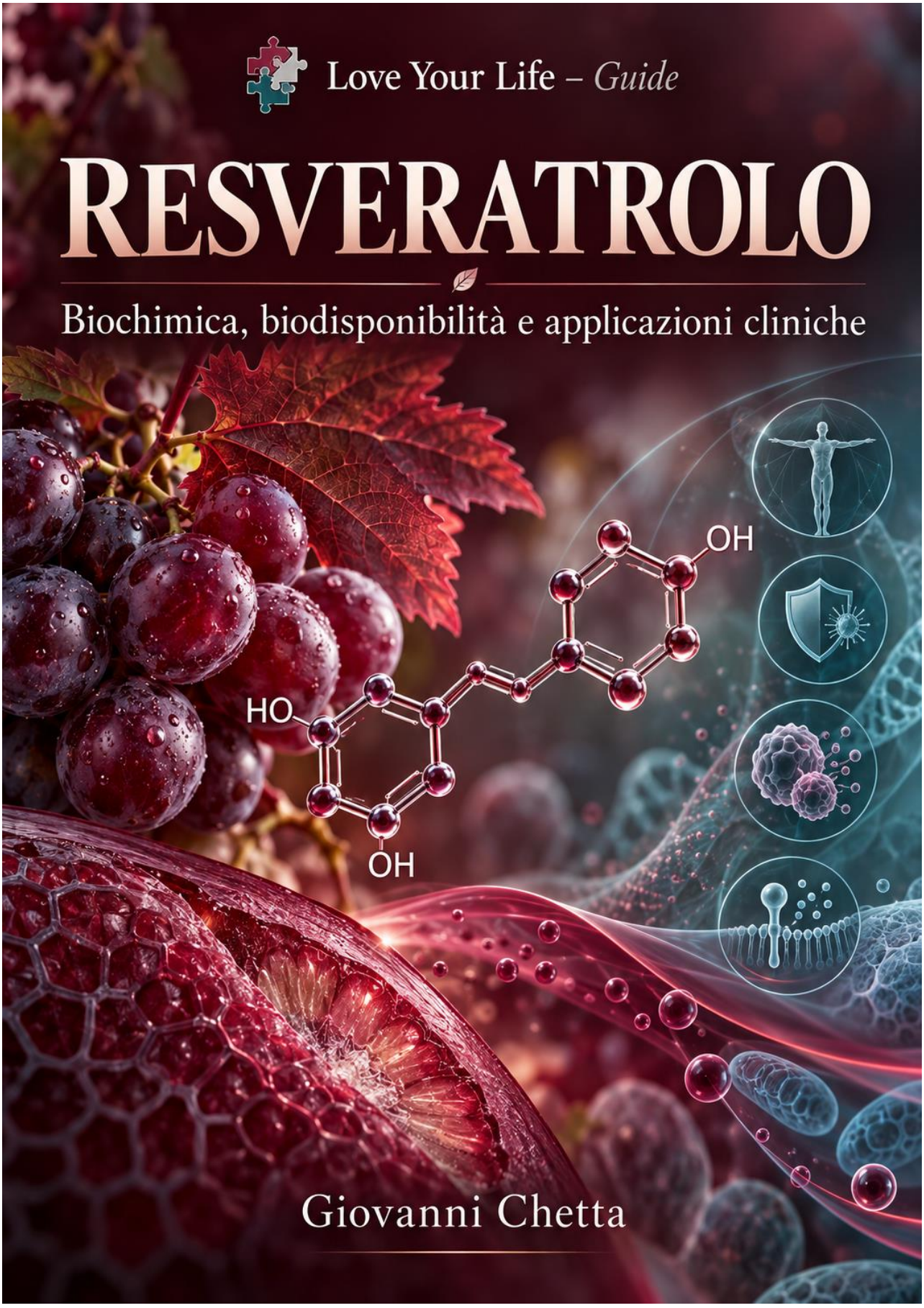
Love Your Life – *Guide*

RESVERATROLO

Biochimica, biodisponibilità e applicazioni cliniche



Giovanni Chetta

Frontespizio

Resveratrolo

Biochimica, biodisponibilità e applicazioni cliniche

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life

Sommario

Frontespizio....2
Guida alla lettura....4
1. Resveratrolo: perché interessa la fisiologia umana....5
2. Chimica: stilbeni, trans- e cis-resveratrolo....5
3. Fonti alimentari e significato del “paradosso francese”....6
4. Assorbimento, metabolismo e biodisponibilità....6
5. Forme e tecnologie di supplementazione....8
6. Bersagli molecolari: SIRT1, AMPK, mTOR, Nrf2 e NF-κB....10
7. Mitocondri, bioenergetica e ormesi....10
8. Stress ossidativo e sistemi antiossidanti endogeni....11
9. Infiammazione e cascata dell’acido arachidonico....11
10. Endotelio, piastrine e sistema cardiovascolare....12
11. Metabolismo glucidico, lipidi e tessuto adiposo....13
12. Muscolo, esercizio e adattamento allo stress....13
13. Sistema nervoso e neuroprotezione....14
14. Microbiota e metaboliti del resveratrolo....15
15. Invecchiamento biologico e longevità: cosa sappiamo davvero....15
16. Oncologia: razionale biologico e limiti della traduzione clinica....15
17. Evidenze cliniche: dove il segnale è più solido e dove no....15
18. Supplementazione pratica e criteri di scelta....16
19. Sicurezza, interazioni e controindicazioni....17
20. Resveratrolo nella medicina del terreno e nella medicina integrata....17
Glossario....19
Bibliografia....21
L'Autore....23

Guida alla lettura

Questa guida affronta il resveratrolo partendo dalla chimica e dalla farmacocinetica per arrivare alle principali vie biologiche, alle evidenze cliniche e alla supplementazione. Il filo conduttore è distinguere ciò che è plausibile sul piano biochimico da ciò che è stato realmente dimostrato nell'uomo. Una parte specifica è dedicata alla cascata dell'acido arachidonico e al rapporto con gli eicosanoidi, così da collegare questo volume ai concetti già affrontati nella guida sugli omega-3.

Le sigle sono esplicitate alla prima occorrenza in ciascun capitolo. Per i termini più ricorrenti o tecnici è inoltre presente un Glossario, utile come riferimento rapido. Le tabelle riassumono soprattutto differenze fra forme, livelli di evidenza, dosaggi studiati e principali cautele. Le immagini anatomiche e gli schemi sono volutamente essenziali nel testo interno, così da mantenere etichette grandi e leggibili e affidare alla didascalia la spiegazione di dettaglio.

La sezione sulla supplementazione non propone una dose universale: forma chimica, formulazione, obiettivo, età, alimentazione, microbiota, comorbilità e terapie concomitanti possono modificare in modo sostanziale esposizione e risposta.

1. Resveratrolo: perché interessa la fisiologia umana

Il resveratrolo è un polifenolo appartenente alla famiglia degli stilbeni. Le piante lo sintetizzano come fitoalessina, cioè come molecola di difesa prodotta in risposta a stress, lesioni o infezioni. Nell'uomo non è una vitamina e non è indispensabile alla sopravvivenza; è invece una sostanza bioattiva capace di interagire con molte vie di segnalazione cellulare.

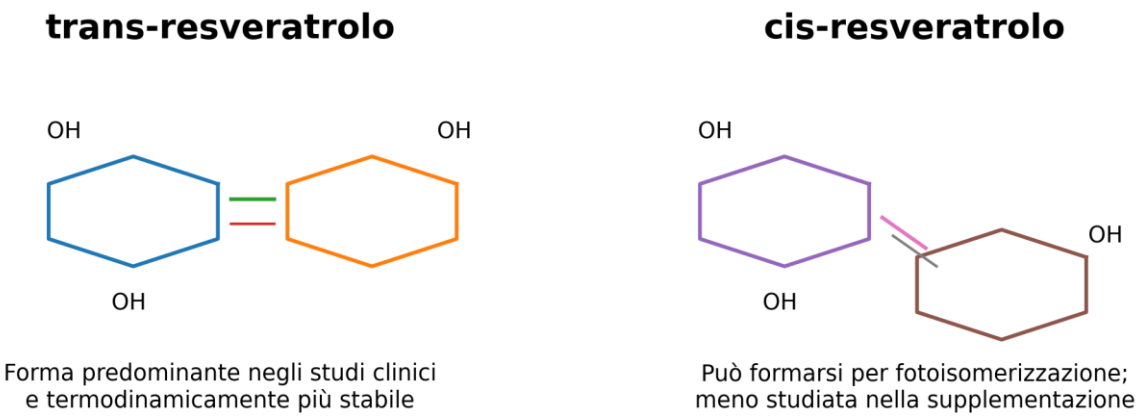
La sua notorietà deriva dall'ampiezza dei meccanismi proposti: modulazione dell'infiammazione, risposta allo stress ossidativo, funzione endoteliale, metabolismo energetico, segnali associati all'autofagia e alla biogenesi mitocondriale. Questa ricchezza di bersagli è anche una fonte di equivoci. Una molecola pleiotropica può produrre molti effetti in vitro, mentre la traduzione clinica dipende da concentrazione raggiunta nei tessuti, durata dell'esposizione e stato biologico del soggetto.

Il punto centrale di questo volume è quindi duplice: comprendere perché il resveratrolo sia biologicamente interessante e, nello stesso tempo, evitare di confondere la forza del razionale molecolare con la forza dell'evidenza clinica.

2. Chimica: stilbeni, trans- e cis-resveratrolo

Il resveratrolo è il 3,5,4'-triidrossistilbene, formula molecolare C14H12O3. La presenza del doppio legame centrale consente l'esistenza di due isomeri geometrici: trans-resveratrolo e cis-resveratrolo. Il trans-resveratrolo è la forma più stabile e quella maggiormente impiegata negli studi di farmacocinetica e supplementazione.

La luce ultravioletta può favorire la fotoisomerizzazione del trans-resveratrolo verso la forma cis. Per questo motivo qualità della materia prima, protezione dalla luce, confezionamento e stabilità della formulazione non sono dettagli secondari.



Isomeri del resveratrolo. Il trans-resveratrolo è la forma più studiata nella supplementazione; la configurazione cis è meno stabile e meno caratterizzata clinicamente.

In natura il resveratrolo può essere presente anche come glicoside, soprattutto piceide o polidatina, nel quale la molecola è legata a glucosio. Glicosilazione e struttura della matrice vegetale modificano solubilità, stabilità e modalità con cui la molecola raggiunge l'intestino e viene trasformata dal microbiota.

3. Fonti alimentari e significato del "paradosso francese"

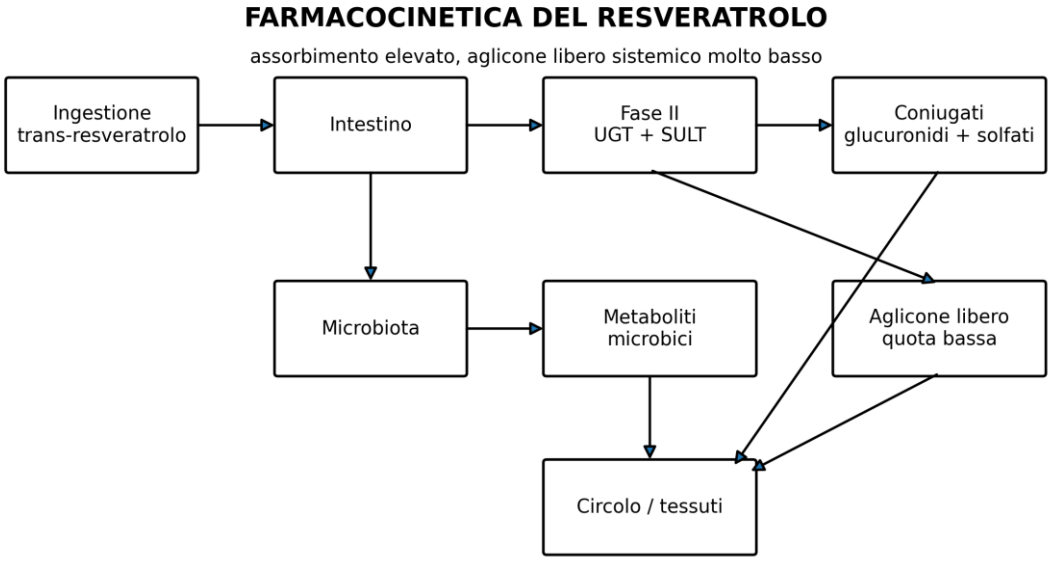
Uva, bucce d'uva, vino rosso, arachidi e alcune bacche contengono resveratrolo in quantità variabili. La concentrazione dipende dalla specie vegetale, dalle condizioni di coltivazione, dallo stress della pianta, dalla conservazione e dal processo produttivo. L'apporto alimentare è in genere molto inferiore alle dosi utilizzate negli studi con integratori.

Il cosiddetto "paradosso francese" ha contribuito alla popolarità del resveratrolo, ma non dimostra che questa singola molecola spieghi da sola eventuali differenze epidemiologiche cardiovascolari. Il vino contiene numerosi polifenoli e l'osservazione epidemiologica è influenzata da dieta complessiva, stile di vita, struttura sociale e variabili confondenti. L'alcol non rappresenta quindi una strategia consigliabile per assumere resveratrolo.

4. Assorbimento, metabolismo e biodisponibilità

Dopo assunzione orale, una quota rilevante del resveratrolo può essere assorbita dall'intestino; il problema principale non è quindi soltanto l'ingresso nella mucosa, ma il rapidissimo metabolismo presistemico e sistemico. Enterociti e fegato trasformano il trans-resveratrolo soprattutto mediante glucuronidazione e solfatazione, formando coniugati più idrosolubili. Di conseguenza, la quota di aglicone libero che circola nel plasma resta molto bassa.

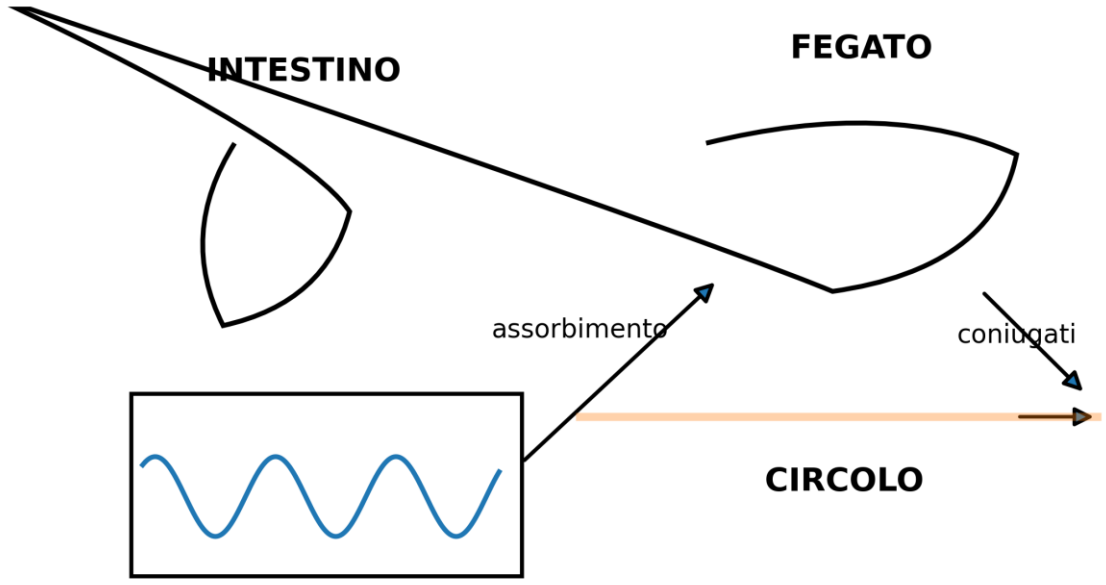
Le uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT), enzimi di fase II che aggiungono acido glucuronico, e le sulfotransferasi (SULT), enzimi che trasferiscono gruppi solfato, sono protagonisti di questa trasformazione. Una parte del resveratrolo viene inoltre metabolizzata dal microbiota a composti come diidroresveratrolo. I metaboliti non devono essere considerati automaticamente inattivi: possono avere attività proprie o costituire un serbatoio suscettibile di deconiugazione in specifici tessuti. Tuttavia questo non elimina il problema della bassa esposizione sistemica all'aglicone.



Farmacocinetica semplificata del resveratrolo. L'assorbimento intestinale può essere elevato, ma il metabolismo di fase II riduce fortemente la quota di trans-resveratrolo libero circolante.

Questa distinzione chiarisce un apparente paradosso: "assorbimento" e "biodisponibilità dell'aglicone" non sono sinonimi. Studi classici nell'uomo descrivono assorbimento orale elevato ma biodisponibilità del composto non coniugato inferiore all'1%. Il profilo varia inoltre fra individui per attività enzimatica, microbiota, alimentazione e formulazione.

Una metanalisi dei dati farmacocinetici clinici pubblicata nel 2024 ha riunito 84 somministrazioni orali, con dosi comprese fra 25 e 5000 mg. L'esposizione al resveratrolo libero aumenta con la dose, ma l'eterogeneità fra studi resta elevata. I dati suggeriscono che l'interpretazione farmacocinetica debba considerare separatamente trans-resveratrolo libero, glucuronidi, solfati e metaboliti microbici: misurare soltanto il composto totale o soltanto l'aglicone può descrivere fenomeni biologici diversi.



Assorbimento e metabolismo del resveratrolo: intestino, metabolismo epatico di fase II e ingresso nel circolo sistemico.

Parametro	Che cosa descrive	Perché conta
Cmax	Concentrazione massima plasmatica	Aiuta a confrontare il picco di esposizione fra formulazioni.
Tmax	Tempo necessario per raggiungere Cmax	Descrive la velocità di assorbimento; il pasto può ritardarlo.
AUC	Area sotto la curva concentrazione-tempo	Stima l'esposizione complessiva nel tempo.
Aglicone libero	Trans-resveratrolo non coniugato	È la quota sistemica generalmente molto bassa.
Coniugati	Glucuronidi e solfati	Rappresentano gran parte delle specie circolanti dopo assunzione orale.

5. Forme e tecnologie di supplementazione

La semplice dicitura "resveratrolo" sull'etichetta è insufficiente per giudicare un prodotto. Occorre verificare almeno forma chimica, percentuale di trans-resveratrolo, dose effettiva, purezza, stabilità e tecnologia formulativa. Il parametro più importante non è soltanto quanti milligrammi siano presenti nella capsula, ma quanta molecola e quali metaboliti raggiungano il circolo e i tessuti nel tempo.

Forma / tecnologia	Caratteristiche	Punti di forza	Limiti / stato delle evidenze

Trans-resveratrolo standard	Aglicone in polvere, spesso da Polygonum cuspidatum o sintesi	Forma più studiata; facile confronto fra studi	Solubilità e biodisponibilità dell'aglicone basse
Micronizzato	Riduzione della dimensione delle particelle	Può aumentare velocità e grado di assorbimento	Non annulla il metabolismo di fase II; dati clinici limitati a specifiche formulazioni
Dispersioni ad aumentata solubilità	Veicoli che migliorano la dispersione in ambiente acquoso	Alcuni studi umani mostrano aumento di concentrazione massima (Cmax) / area sotto la curva (AUC)	Risultati specifici della tecnologia; non generalizzabili a tutti i prodotti
Liposomiale / fosfolipidico	Incorporazione in vescicole o sistemi lipidici	Razionale favorevole per solubilità e protezione	Molti dati sono preclinici; qualità formulativa molto variabile
Ciclodestrine	Complessi di inclusione che aumentano solubilità e stabilità	Tecnologia promettente per protezione e dissoluzione	Traslazione clinica ancora da consolidare
Nanoformulazioni	Nanoparticelle lipidiche/polimeriche e sistemi ibridi	Possibile aumento di stabilità, targeting e rilascio	Prevalenza di studi preclinici; standardizzazione e sicurezza da definire
Resveratrolo + piperina	Tentativo di ridurre la glucuronidazione	Razionale farmacocinetico sperimentale	Negli studi umani non ha mostrato un aumento farmacocinetico convincente
Piceide / polidatina	Glucoside del resveratrolo	Maggiore stabilità; metabolismo intestinale differente	Dati clinici molto meno estesi rispetto al trans-resveratrolo
Estratti standardizzati	Matrice vegetale con quota dichiarata di trans-resveratrolo	Possibile presenza di altri polifenoli/stilbeni	La standardizzazione deve indicare il trans-resveratrolo effettivo; non equivalenti al composto purificato

SRT501, formulazione sperimentale micronizzata di trans-resveratrolo ha mostrato, in uno studio di fase I in pazienti con metastasi epatiche da carcinoma colorettale, concentrazioni plasmatiche maggiori rispetto a dati storici ottenuti con dosi equivalenti non micronizzate. Il dato dimostra che la tecnologia può cambiare la farmacocinetica, non che qualsiasi polvere micronizzata produca lo stesso risultato.

Analogamente, alcune tecnologie di dispersione hanno mostrato nell'uomo un aumento di esposizione rispetto al trans-resveratrolo standard. È utile non trasferire automaticamente questi risultati a formulazioni diverse. "Liposomiale", "nano" o "fitosomiale" sono descrizioni tecnologiche, non garanzie di una specifica biodisponibilità se mancano dati sul prodotto finito.

Una distinzione ulteriore riguarda piceide o polidatina, cioè il glucoside del resveratrolo. La presenza del glucosio modifica stabilità, solubilità e destino intestinale; studi farmacocinetici nell'uomo dimostrano che polidatina e resveratrolo generano profili metabolici differenti. Questo non consente però di affermare in modo generale che una forma sia clinicamente superiore all'altra: occorre distinguere dati farmacocinetici, dati preclinici ed esiti clinici.

Anche la provenienza della materia prima merita attenzione. Un estratto standardizzato di Polygonum cuspidatum può contenere una quota elevata di trans-resveratrolo, ma "estratto vegetale" e "trans-resveratrolo purificato" non sono sinonimi. La valutazione del prodotto dovrebbe quindi riportare quantità reale di trans-resveratrolo, purezza, eventuali altri stilbeni ed eccipienti, oltre ai controlli di stabilità.

6. Bersagli molecolari: SIRT1, AMPK, mTOR, Nrf2 e NF-κB

Il resveratrolo interagisce con una rete di sensori energetici e trascrizionali. La sirtuina 1 (SIRT1), deacetilasi dipendente da nicotinammide adenina dinucleotide ossidata (NAD+), è uno dei bersagli più noti. L'attivazione osservata in molti modelli si intreccia con la proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), sensore dello stato energetico cellulare.

AMPK tende a favorire vie cataboliche e a limitare processi energeticamente costosi quando la disponibilità energetica è ridotta. Parallelamente, il complesso bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR), regolatore della crescita cellulare e della sintesi proteica, può essere modulato indirettamente. Questi circuiti partecipano alla risposta allo stress, all'autofagia e al metabolismo mitocondriale.

Sul versante redox, il fattore nucleare eritroide 2-correlato 2 (Nrf2) coordina l'espressione di enzimi citoprotettivi. Sul versante infiammatorio, il fattore nucleare kappa B (NF-κB) regola numerosi geni pro-infiammatori. L'interesse del resveratrolo nasce proprio dalla capacità, dimostrata soprattutto in modelli sperimentali, di influenzare contemporaneamente questi nodi.

7. Mitocondri, bioenergetica e ormesi

Il resveratrolo viene spesso definito "attivatore mitocondriale", una formula però troppo generica per descriverne con precisione gli effetti. In modelli sperimentali può favorire segnali legati ad proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), sirtuina 1 (SIRT1) e al coattivatore 1-alfa del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PGC-1α), proteina che coordina la biogenesi mitocondriale. L'effetto finale dipende però da dose, tessuto e stato metabolico.

Un punto centrale riguarda l'ormesi: una moderata perturbazione redox può attivare risposte adattative endogene più importanti della semplice neutralizzazione diretta dei radicali liberi. Il concetto spiega perché non sia corretto ridurre il resveratrolo a un "antiossidante che spegne i

radicali". La molecola può agire come segnale che modifica l'espressione di enzimi e sistemi di difesa.

8. Stress ossidativo e sistemi antiossidanti endogeni

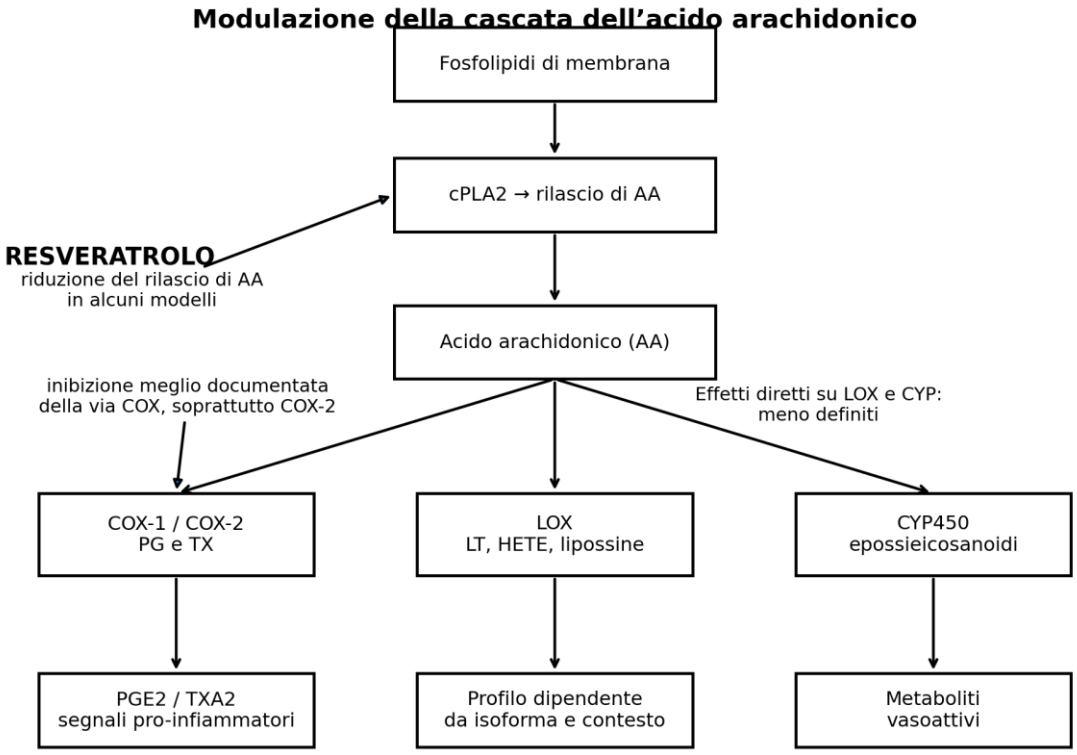
Il resveratrolo possiede gruppi fenolici capaci di partecipare a reazioni redox, ma le concentrazioni raggiunte in vivo rendono poco plausibile che il beneficio dipenda solo dall'azione scavenger diretta. Sono più interessanti la modulazione di fattore nucleare eritroide 2-correlato 2 (Nrf2), eme ossigenasi-1 (HO-1), superossido dismutasi (SOD), catalasi e glutatione, oltre alla riduzione di fonti cellulari di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Nella medicina del terreno questa distinzione assume particolare rilievo: l'obiettivo non è eliminare le ROS, che svolgono funzioni fisiologiche di segnalazione, ma ridurre lo squilibrio cronico fra produzione e capacità di risposta, preservando i segnali redox necessari all'adattamento.

9. Infiammazione e cascata dell'acido arachidonico

L'acido arachidonico (AA) è un acido grasso polinsaturo omega-6 esterificato nei fosfolipidi di membrana. La fosfolipasi A2 citosolica calcio-dipendente (cPLA2) può liberarlo dalla membrana; l'AA diventa quindi substrato per ciclossigenasi (COX), lipossigenasi (LOX) e citocromi P450 (CYP450), generando prostaglandine, trombossani, leucotrieni, idrossieicosatetraenoici e altri eicosanoidi.

In diversi modelli sperimentali il resveratrolo riduce la mobilizzazione dell'AA e la sintesi di prostaglandine, limita l'induzione della COX-2 e interferisce con segnali redox che attivano la cascata. Le evidenze sono più solide per la via COX, in particolare per COX-2, mentre l'inibizione diretta di LOX e CYP450 è meno definita.



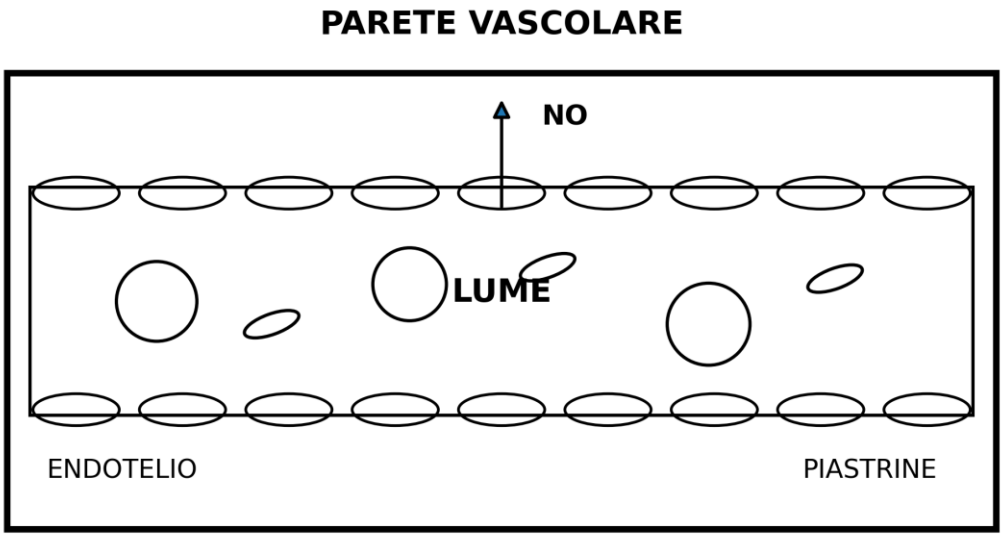
Resveratrolo e cascata dell'acido arachidonico. Il concetto corretto è una modulazione della disponibilità di AA e soprattutto della via COX; non un semplice "passaggio" automatico dall'AA agli omega-3.

Il rapporto con gli omega-3 richiede una distinzione chiara. EPA e DHA possono modificare la composizione dei fosfolipidi di membrana e la disponibilità dei substrati per la sintesi di mediatori lipidici, favorendo un diverso equilibrio fra eicosanoidi e mediatori pro-risolutivi. Il resveratrolo agisce invece soprattutto come modulatore enzimatico e trascrizionale della risposta infiammatoria. Le due strategie possono quindi convergere sul tono infiammatorio attraverso meccanismi differenti e potenzialmente complementari.

L'espressione "switch della via dell'acido arachidonico" può essere utile sul piano didattico, purché non venga interpretata come un interruttore binario. Il profilo degli eicosanoidi dipende dalla composizione lipidica delle membrane, dall'attività di cPLA2, COX, LOX e CYP, dallo stato redox e dalla disponibilità di omega-3 e omega-6.

10. Endotelio, piastrine e sistema cardiovascolare

Il resveratrolo è stato studiato per gli effetti sulla funzione endoteliale, sulla biodisponibilità di ossido nitrico, sullo stress ossidativo vascolare e sull'aggregazione piastrinica. Nei modelli sperimentali può favorire l'attività della sintasi endoteliale dell'ossido nitrico (eNOS), ridurre l'ossidazione delle lipoproteine e modulare segnali infiammatori vascolari.



Endotelio e piastrine: principali compartimenti vascolari coinvolti nei meccanismi studiati per il resveratrolo.

Gli studi clinici mostrano risultati eterogenei su pressione arteriosa, funzione endoteliale e marcatori cardiometabolici. L'effetto dipende da popolazione, dose, durata e formulazione. Per questo motivo sarebbe improprio presentare il resveratrolo come sostituto di terapie cardiovascolari consolidate.

11. Metabolismo glucidico, lipidi e tessuto adiposo

La sirtuina 1 (SIRT1) e la proteina chinasi attivata da AMP (AMPK) collegano il resveratrolo alla sensibilità insulinica, all'ossidazione degli acidi grassi e al metabolismo epatico. Alcune metanalisi hanno osservato segnali favorevoli su glicemia o insulino-resistenza in sottogruppi metabolici, mentre altre non mostrano effetti clinicamente rilevanti. La variabilità è coerente con differenze di dose e biodisponibilità e con il fatto che il resveratrolo non corregge da solo eccesso calorico, sedentarietà o alterazioni profonde della composizione corporea.

Nel tessuto adiposo, la modulazione di infiammazione e segnalazione energetica è interessante soprattutto come parte di un programma integrato che includa alimentazione, esercizio, sonno, ritmi circadiani e riduzione dell'adiposità viscerale quando presente.

12. Muscolo, esercizio e adattamento allo stress

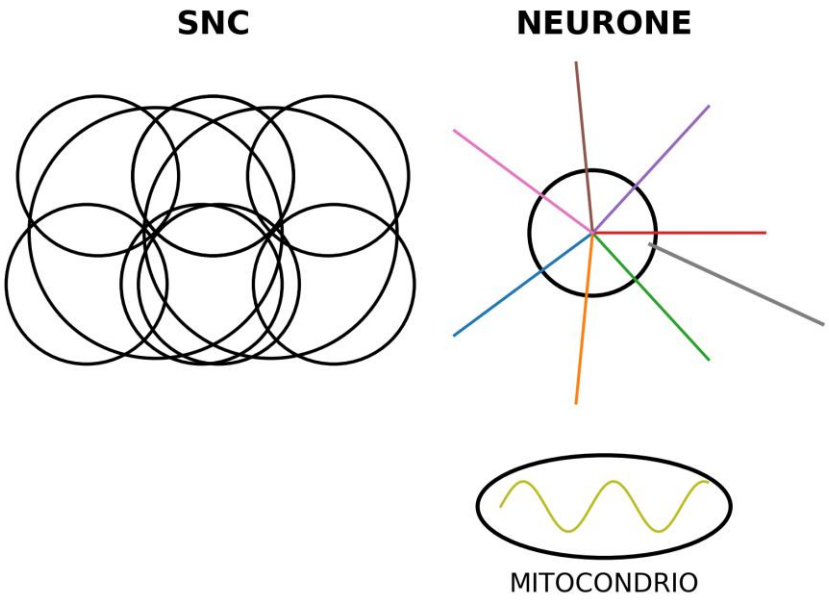
L'esercizio fisico produce segnali redox e infiammatori transitori necessari all'adattamento. Per questo motivo l'interazione fra resveratrolo e allenamento non deve essere interpretata automaticamente come sinergica. In alcune condizioni il composto può sostenere la funzione endoteliale e mitocondriale; in altre, dosi elevate di antiossidanti possono teoricamente attenuare segnali adattativi.

Sul piano pratico, l'integrazione va valutata insieme al carico di allenamento, al recupero, all'età e all'obiettivo. Nel soggetto sano ben allenato non esiste una base per considerare il resveratrolo necessario per ottenere gli adattamenti dell'esercizio.

Il rilievo non è soltanto teorico. In piccoli studi randomizzati sull'uomo, 150-250 mg/die di trans-resveratrolo assunti durante programmi di allenamento non hanno potenziato gli adattamenti e, in alcuni endpoint, hanno attenuato parte della risposta all'esercizio. I risultati non autorizzano a concludere che il resveratrolo "blocchi" l'allenamento in generale, ma sostengono la prudenza nell'uso routinario ad alte dosi attorno alle sedute quando l'obiettivo principale è massimizzare gli adattamenti redox e mitocondriali.

13. Sistema nervoso e neuroprotezione

Il resveratrolo è stato studiato in modelli di neuroinfiammazione, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale e aggregazione proteica. I meccanismi proposti coinvolgono sirtuina 1 (SIRT1), proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), fattore nucleare eritroide 2-correlato 2 (Nrf2), fattore nucleare kappa B (NF-κB), autofagia e funzione vascolare cerebrale. La capacità del composto e dei suoi metaboliti di raggiungere il sistema nervoso centrale in quantità farmacologicamente rilevanti resta però un tema critico.



Sistema nervoso, neurone e mitocondrio: livelli biologici nei quali sono stati studiati i meccanismi neuroprotettivi del resveratrolo.

Gli studi umani su cognizione e perfusione cerebrale hanno prodotto segnali interessanti ma non una dimostrazione sufficiente per raccomandare il resveratrolo come terapia di malattie neurodegenerative. Il razionale rimane soprattutto complementare e sperimentale.

14. Microbiota e metaboliti del resveratrolo

Il microbiota intestinale trasforma il resveratrolo in metaboliti come diidroresveratrolo e altri derivati fenolici. La composizione microbica individuale può quindi contribuire alle differenze di esposizione e risposta. In direzione opposta, il resveratrolo può modificare l'ecosistema intestinale e alcuni segnali legati alla barriera e all'infiammazione, soprattutto in modelli sperimentali.

La relazione bidirezionale rende troppo semplice l'idea che la biodisponibilità dipenda soltanto dalla capsula assunta. Lo stesso prodotto può generare profili metabolici differenti in soggetti con microbiota, transito, dieta e funzionalità epatica diversi.

15. Invecchiamento biologico e longevità: cosa sappiamo davvero

Il resveratrolo è diventato famoso come possibile mimetico della restrizione calorica, soprattutto per l'associazione con sirtuine e sensori energetici. I dati su lieviti, invertebrati e modelli animali hanno alimentato l'ipotesi di un effetto sulla longevità. Nell'uomo, tuttavia, non esiste una prova che la supplementazione con resveratrolo prolunghi la vita.

È più appropriato parlare di modulazione di vie connesse all'invecchiamento biologico: funzione mitocondriale, infiammazione cronica di basso grado, metabolismo energetico, autofagia e risposta allo stress. Questi meccanismi possono essere rilevanti per l'healthspan, cioè gli anni vissuti in buona funzione, ma non equivalgono a una dimostrazione di aumento della durata della vita.

16. Oncologia: razionale biologico e limiti della traduzione clinica

In oncologia il resveratrolo è stato studiato per effetti su proliferazione, apoptosi, angiogenesi, metabolismo tumorale, infiammazione e segnalazione cellulare. La maggior parte dei dati più spettacolari deriva da colture cellulari o animali, spesso con concentrazioni difficili da raggiungere nel plasma umano con la supplementazione orale convenzionale.

Alcuni studi clinici precoci hanno dimostrato che formulazioni micronizzate possono aumentare l'esposizione e che resveratrolo o metaboliti possono essere rilevati in tessuti specifici. Si tratta di un dato farmacocinetico, non una dimostrazione di efficacia antitumorale. Il resveratrolo non deve quindi essere presentato come trattamento oncologico sostitutivo.

In pazienti oncologici l'uso va valutato con particolare cautela per possibili interazioni farmacocinetiche, effetti piastrinici e interferenze con farmaci o protocolli che dipendono da specifiche vie ossidative o metaboliche.

17. Evidenze cliniche: dove il segnale è più solido e dove no

Una revisione sistematica dei trial clinici pubblicata nel 2024 ha censito quasi duecento studi con resveratrolo purificato in numerose indicazioni. Il quadro complessivo rimane eterogeneo e non esiste, a oggi, un regime terapeutico condiviso per una specifica malattia. Questo non significa che tutti i risultati siano negativi, ma che il livello di certezza non consente di trasformare il resveratrolo in una terapia universale.

Area	Segnale clinico	Limite interpretativo
Metabolismo glucidico	Possibili miglioramenti in alcuni sottogruppi con alterazioni metaboliche	Eterogeneità di dosi, durata, popolazioni e formulazioni
Pressione / funzione endoteliale	Segnali favorevoli in alcuni studi	Effetto non uniforme e spesso modesto
Infiammazione	Riduzione di alcuni biomarcatori in specifici contesti	Biomarcatori non equivalgono automaticamente a beneficio clinico
Cognizione / flusso cerebrale	Alcuni segnali fisiologici	Pochi studi, campioni piccoli, endpoint diversi
Oncologia	Dati farmacocinetici e biologici iniziali	Nessuna prova per uso come terapia antitumorale autonoma
Longevità	Razionale meccanicistico	Nessuna prova di prolungamento della vita nell'uomo

Uno dei limiti più ricorrenti riguarda la mancata standardizzazione: "500 mg di resveratrolo" non descrive necessariamente la stessa esposizione quando cambiano forma, purezza, micronizzazione, matrice e tecnologia di delivery.

18. Supplementazione pratica e criteri di scelta

La valutazione di un integratore di resveratrolo può seguire alcuni passaggi ordinati: identificare l'obiettivo, verificare la forma, valutare la dose effettiva di trans-resveratrolo, considerare la tecnologia di delivery e controllare possibili interazioni. Una dose maggiore non compensa necessariamente una formulazione poco biodisponibile e può aumentare gli effetti gastrointestinali o le interazioni.

Parametro da controllare	Domanda pratica
Forma	È indicato chiaramente trans-resveratrolo? Qual è la percentuale?
Materia prima	È standardizzata e protetta da luce/ossidazione?
Dose reale	I mg dichiarati si riferiscono al composto totale o al trans-resveratrolo effettivo?
Tecnologia	Esistono dati umani sulla specifica formulazione o solo sul principio generale?
Assunzione	Il prodotto è stato studiato a digiuno o con pasti? La matrice alimentare può modificarne l'esposizione.
Terapie concomitanti	Sono presenti anticoagulanti, antiaggreganti o farmaci con metabolismo CYP rilevante?
Monitoraggio	L'obiettivo ha un biomarcatore o un endpoint verificabile nel tempo?

Negli studi umani sono state usate dosi molto diverse, da decine di milligrammi fino a grammi al giorno. Una revisione sistematica recente considera il resveratrolo generalmente ben tollerato fino a circa 1 g/die, ma questo dato non equivale a una dose consigliata universale. Dosi elevate aumentano la probabilità di disturbi gastrointestinali e di interazioni.

Quando l'obiettivo è nutraceutico e non farmacologico, conviene privilegiare la qualità della formulazione e la coerenza con il contesto clinico, invece di inseguire il dosaggio massimo. In presenza di patologie o terapie croniche, la decisione dovrebbe essere condivisa con il professionista sanitario.

Anche l'assunzione in rapporto ai pasti può modificare la farmacocinetica. In uno studio crossover con 400 mg di trans-resveratrolo, il cibo ha ritardato il picco senza modificare in modo rilevante l'esposizione totale; con dosi molto più elevate, un pasto ricco di grassi ha invece ridotto concentrazione massima (Cmax) e area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC). Non esiste quindi una regola unica valida per tutte le formulazioni: quando sono disponibili dati sul prodotto finito, le modalità di assunzione impiegate nello studio sono più informative di indicazioni generiche.

19. Sicurezza, interazioni e controindicazioni

Il resveratrolo è generalmente ben tollerato, ma non è farmacologicamente neutro. Gli effetti indesiderati riportati più spesso alle dosi elevate sono gastrointestinali, come nausea, dolore addominale o diarrea. Poiché può influenzare l'aggregazione piastrinica e alcune vie del metabolismo farmacologico, occorre cautela con anticoagulanti e antiaggreganti e prima di procedure chirurgiche.

Il resveratrolo può modulare isoenzimi del citocromo P450 (CYP), famiglia di enzimi epatici e intestinali coinvolti nel metabolismo di numerosi farmaci. La rilevanza clinica varia con la dose e con il farmaco associato, ma la possibilità di interazioni è maggiore con dosaggi elevati e in politerapia.

Gravidanza, allattamento, età pediatrica e condizioni epatiche o renali importanti richiedono particolare prudenza per l'insufficienza di dati specifici. In oncologia o durante terapie complesse è opportuno evitare l'autoprescrizione.

20. Resveratrolo nella medicina del terreno e nella medicina integrata

Il resveratrolo esprime meglio il proprio significato quando viene collocato in una strategia di medicina del terreno e medicina integrata. Una molecola che modula proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), sirtuina 1 (SIRT1), fattore nucleare eritroide 2-correlato 2 (Nrf2), fattore nucleare kappa B (NF-κB), funzione endoteliale e segnali lipidici non può essere valutata separatamente da alimentazione, composizione corporea, attività fisica, sonno, ritmo circadiano, microbiota e stato infiammatorio.

L'obiettivo non è "aggiungere un antiossidante", ma capire quale nodo fisiologico si vuole sostenere. In un soggetto con eccesso adiposo viscerale, resistenza insulinica, sonno insufficiente e sedentarietà, il resveratrolo non sostituisce la correzione del terreno. Può semmai essere valutato

come elemento complementare di un programma personalizzato, con obiettivi misurabili e rivalutazione periodica.

La stessa logica vale per le sinergie. Omega-3, esercizio, dieta ricca di vegetali, controllo glicemico e gestione del sonno possono convergere sulle stesse reti biologiche con meccanismi differenti. In particolare, il rapporto con gli omega-3 è interessante perché questi ultimi modificano il pool di acidi grassi disponibili per la produzione di mediatori lipidici, mentre il resveratrolo modula in modo più diretto segnali enzimatici e trascrizionali della cascata infiammatoria.

In sintesi, la domanda clinicamente utile non è se il resveratrolo “funzioni” in assoluto, ma in quale soggetto, con quale formulazione, a quale dose, per quale obiettivo e all’interno di quale strategia complessiva.

Glossario

Termine	Significato
AA	Acido arachidonico, acido grasso polinsaturo omega-6 precursore di numerosi eicosanoidi.
AMPK	Proteina chinasi attivata da AMP, enzima sensore dello stato energetico cellulare.
AUC	Area under the curve, area sotto la curva concentrazione-tempo; misura l'esposizione complessiva a una sostanza.
Cmax	Concentrazione plasmatica massima raggiunta dopo una dose.
COX	Ciclossigenasi, enzimi che trasformano l'acido arachidonico in prostanoidi.
cPLA2	Fosfolipasi A2 citosolica calcio-dipendente, enzima che può liberare acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana.
CYP450	Citocromi P450, famiglia di enzimi coinvolti nel metabolismo di farmaci e lipidi.
eNOS	Sintasi endoteliale dell'ossido nitrico, enzima che produce ossido nitrico nell'endotelio.
EPA / DHA	Acido eicosapentaenoico e acido docosaesaenoico, principali omega-3 marini a lunga catena.
HO-1	Eme ossigenasi-1, enzima citoprotettivo regolato da risposte allo stress.
LOX	Lipossigenasi, famiglia di enzimi che ossida acidi grassi polinsaturi formando mediatori lipidici.
mTOR	Bersaglio della rapamicina nei mammiferi, complesso di segnalazione che coordina crescita, sintesi proteica e disponibilità di nutrienti.
NAD+	Nicotinammide adenina dinucleotide ossidata, coenzima redox e substrato delle sirtuine.
NF-κB	Fattore nucleare kappa B, fattore di trascrizione centrale nella risposta infiammatoria.
Nrf2	Fattore nucleare eritroide 2-correlato 2, regolatore della risposta antiossidante e citoprotettiva.
PG	Prostaglandine, classe di mediatori lipidici derivati in gran parte dalla via COX.

PGC-1α	Coattivatore 1-alfa del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi, regolatore della biogenesi mitocondriale.
ROS	Specie reattive dell'ossigeno, molecole redox con ruoli fisiologici e patologici.
SIRT1	Sirtuina 1, deacetilasi NAD+-dipendente coinvolta nella regolazione metabolica e nella risposta allo stress.
SULT	Sulfotransferasi, enzimi di fase II che catalizzano la solfatazione.
TX	Trombossani, eicosanoidi della via COX con funzioni piastriniche e vascolari.
UGT	Uridina-difosfato glucuronosiltransferasi, enzimi di fase II responsabili della glucuronidazione.
NO	Ossido nitrico, molecola di segnalazione vascolare prodotta anche dalla sintasi endoteliale eNOS.
Tmax	Tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima dopo una dose.
SOD	Superossido dismutasi, famiglia di enzimi antiossidanti che convertono l'anione superossido in perossido di idrogeno.

Bibliografia

1. Walle T. Bioavailability of resveratrol. Ann N Y Acad Sci. 2011;1215:9-15. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x.

2. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcão A, et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. Mol Nutr Food Res. 2009. PMID:19194969.

3. Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, et al. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Cancer Prev Res. 2011. PMID:21680702.

4. Bailey HH, Johnson JJ, Lozar T, et al. A randomized, double-blind, dose-ranging, pilot trial of piperine with resveratrol on serum levels of resveratrol. Eur J Cancer Prev. 2021;30(3):285-290. doi:10.1097/CEJ.0000000000000621.

5. Briskey D, Rao A. Trans-Resveratrol Oral Bioavailability in Humans Using LipiSperse Dispersion Technology. Pharmaceutics. 2020;12(12):1190. PMID:33302446.

6. Amri A, Chaumeil JC, Sfar S, Charrueau C. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? J Control Release. 2012. PMID:21978644.

7. Enhancing Bioavailability of Nutraceutically Used Resveratrol and Other Stilbenoids. Nutrients. 2021;13. PMCID:PMC8470508.

8. Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. Nutrients. 2024. PMID:38255828.

9. Wątroba M, Szukiewicz D. Anti-Inflammatory Properties of Resveratrol. Int J Mol Sci. 2025;26(23):11710. doi:10.3390/ijms262311710.

10. Moreno JJ. Resveratrol modulates arachidonic acid release, prostaglandin synthesis, and 3T6 fibroblast growth. J Pharmacol Exp Ther. 2000;294(1):333-338. PMID:10871330.

11. Martinez J, Moreno JJ. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. Biochem Pharmacol. 2000;59(7):865-870. doi:10.1016/S0006-2952(99)00380-9.

12. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov. 2006;5:493-506.

13. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health: a comprehensive review of human clinical trials. Mol Nutr Food Res. 2011;55:1129-1141.

14. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeux JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. Mol Nutr Food Res. 2010;54:7-16.

15. Boroumand R, Haghighizadeh A, Salmasi Z, Rajabi O. Cyclodextrin-mediated delivery of resveratrol: recent advances, therapeutic potential, and future perspectives. Carbohydr Polym. 2026;388:125526. PMID:42493097.

16. Resveratrol: Molecular Mechanisms, Health Benefits, and Potential Adverse Effects. MedComm. 2025. PMID:40502812.

17. Drug interaction potential of resveratrol. Drug Metab Rev. 2012. PMID:22788578.

18. Resveratrol in Cancer Patients: From Bench to Bedside. Int J Mol Sci. 2020;21. PMCID:PMC7216168.

19. Multidimensional biological activities of resveratrol and its prospects and challenges in the health field. Front Pharmacol. 2024. PMCID:PMC11199730.

20. Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. J Biol Chem. 2005;280:17187-17195.

21. Resveratrol Bioavailability After Oral Administration: A Meta-Analysis of Clinical Trial Data. Nutrients. 2024. PMID:39557444.

22. Salla M, et al. Enhancing the Bioavailability of Resveratrol: Combine It, Derivatize It, or Encapsulate It? Pharmaceutics. 2024;16(4):569. PMID:38675230.

23. Vaz-da-Silva M, et al. Effect of food on the pharmacokinetic profile of trans-resveratrol. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008;46(11):564-570. PMID:19000554.

24. Gliemann L, et al. Resveratrol blunts the positive effects of exercise training on cardiovascular health in aged men. J Physiol. 2013;591:5047-5059. PMID:23878368.

25. Scribbans TD, et al. Resveratrol supplementation does not augment performance adaptations or fibre-type-specific responses to high-intensity interval training in humans. Appl Physiol Nutr Metab. 2014;39:1305-1313. PMID:25211703.

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.