Le Guide Love Your Life

SPERMIDINA

Autofagia, longevità cellulare e controllo della qualità biologica

Dalle poliammine alla proteostasi,
dai mitocondri all'invecchiamento sano



Giovanni Chetta

SPERMIDINA

Autofagia, longevità cellulare e controllo della qualità biologica

Dalle poliammine alla proteostasi, dai mitocondri all'invecchiamento sano

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life

Versione 1.0 – 2026

Sommario

SPERMIDINA 2
Sommario 3
Guida alla lettura 5
1. Spermidina: una piccola molecola al centro della qualità cellulare 5
1.1 Perché non è corretto definirla semplicemente “molecola della longevità” 5
2. Chimica e famiglia delle poliammine 5
2.1 Carica elettrica e interazioni molecolari 6
3. Biosintesi, catabolismo e omeostasi 6
3.1 Trasporto e compartimenti 8
4. Spermidina, autofagia e sistema lisosomiale 8
4.1 Dalla formazione dell’autofagosoma alla degradazione lisosomiale 8
4.2 Digiuno, spermidina ed eIF5A 9
5. Ipusinazione di eIF5A: la funzione unica della spermidina 9
6. Proteostasi, aggregati e risposta allo stress 11
7. Mitocondri, mitofagia e bioenergetica 11
7.1 La sinergia concettuale con PQQ 12
8. Infiammazione, immunità e immunosenescenza 14
9. Sistema cardiovascolare 14
10. Cervello, memoria e neurodegenerazione 14
11. Muscolo, esercizio e composizione corporea 14
12. Intestino, microbiota e produzione di poliammine 15
13. Alimentazione: dove si trova la spermidina 15
13.1 Dieta ricca di spermidina e mortalità 16
14. Invecchiamento, digiuno e “caloric restriction mimetics” 16
15. Oncologia: un’area che richiede particolare prudenza 17
15.1 Perché non è corretto consigliare autonomamente spermidina in presenza di tumore 17
15.2 Perché il concetto “pro-autofagia = antitumorale” è troppo semplice 17
16. Supplementazione: forme, dosi e biodisponibilità 17
16.1 Estratti alimentari e spermidina ad alta purezza: non sono equivalenti 17
16.2 Quando la supplementazione può avere un razionale 18
16.3 Cosa insegnano gli studi sulle dosi 18

16.4 Biomarcatori: perché il sangue può ingannare 19
17. Sicurezza, interazioni e situazioni che richiedono cautela 19
17.1 Supplementare insieme ad altri attivatori dell'autofagia 19
18. Sinergie: cosa è plausibile e cosa è dimostrato 19
18.1 PQQ e spermidina nello stesso prodotto 20
19. Medicina del terreno e medicina integrata 20
19.1 Le leve principali 21
20. Come leggere un integratore di spermidina 21
21. Cosa sappiamo, cosa non sappiamo 21
In sintesi 22
Glossario 23
Bibliografia 26
L'Autore 27

Guida alla lettura

La guida considera anzitutto la spermidina come molecola fisiologica, non come semplice ingrediente di un integratore. Dalla chimica delle poliammine e dalla loro omeostasi il discorso si estende ad autofagia, proteostasi, mitocondri, immunità e metabolismo, fino alle applicazioni nutrizionali e nutraceutiche. I dati preclinici, osservazionali e clinici vengono mantenuti separati, perché il loro peso non è lo stesso nei diversi ambiti.

Le sigle e gli acronimi sono esplicitati alla prima occorrenza in ciascun capitolo. Un Glossario finale raccoglie termini, enzimi, proteine, vie di segnalazione e unità utili alla consultazione rapida. Le tabelle distinguono, quando possibile, meccanismi plausibili, dati sperimentali e risultati nell'uomo.

Parlare di spermidina come scorciatoia per la longevità sarebbe fuorviante. Il suo interesse biologico acquista senso dentro un terreno favorevole, costruito attraverso alimentazione, attività fisica, sonno, ritmi circadiani, controllo dell'eccesso energetico, salute intestinale e gestione dell'infiammazione cronica di basso grado.

1. Spermidina: una piccola molecola al centro della qualità cellulare

La spermidina è una poliammina naturale presente in quasi tutte le cellule e in numerosi alimenti. La sua carica positiva, dovuta ai gruppi amminici protonabili, le consente di interagire con acidi nucleici, fosfolipidi e proteine. Non svolge quindi una sola funzione: partecipa alla stabilità macromolecolare, alla traduzione proteica, alla risposta allo stress, all'autofagia e al controllo della crescita cellulare.

L'attenzione dedicata negli ultimi anni alla spermidina dipende soprattutto dal suo rapporto con alcuni processi dell'invecchiamento biologico. Nei modelli sperimentali la sua disponibilità modifica autofagia, funzione mitocondriale, proteostasi e risposta immunitaria. Nell'uomo disponiamo di dati epidemiologici e di alcuni studi di supplementazione, ma il quadro clinico è ancora molto meno ampio di quello preclinico.

1.1 Perché non è corretto definirla semplicemente "molecola della longevità"

La longevità è un esito complesso e non può essere attribuita a una singola sostanza. La spermidina agisce su nodi biologici rilevanti, ma i suoi effetti dipendono dal tessuto, dalla disponibilità di nutrienti, dall'età, dal microbiota, dal metabolismo delle altre poliammine e dallo stato proliferativo della cellula. La stessa via metabolica che sostiene il ricambio e la riparazione nei tessuti sani può essere sfruttata da cellule neoplastiche in specifici contesti.

2. Chimica e famiglia delle poliammine

Le poliammine fisiologiche principali sono putrescina, spermidina e spermina. Sono piccole molecole alifatiche policationiche. Il numero e la disposizione dei gruppi amminici determinano affinità differenti per DNA, RNA, proteine e membrane.

Poliammina	Relazione biosintetica	Funzioni prevalenti da ricordare
Putrescina	Deriva dall'ornitina attraverso ODC1	Precursore; segnale di flusso biosintetico; crescita cellulare
Spermidina	Putrescina + gruppo aminopropilico	Autofagia, ipusinazione di eIF5A, proteostasi, traduzione
Spermina	Deriva dalla spermidina	Stabilità di acidi nucleici e membrane, buffering redox e funzioni cellulari contestuali

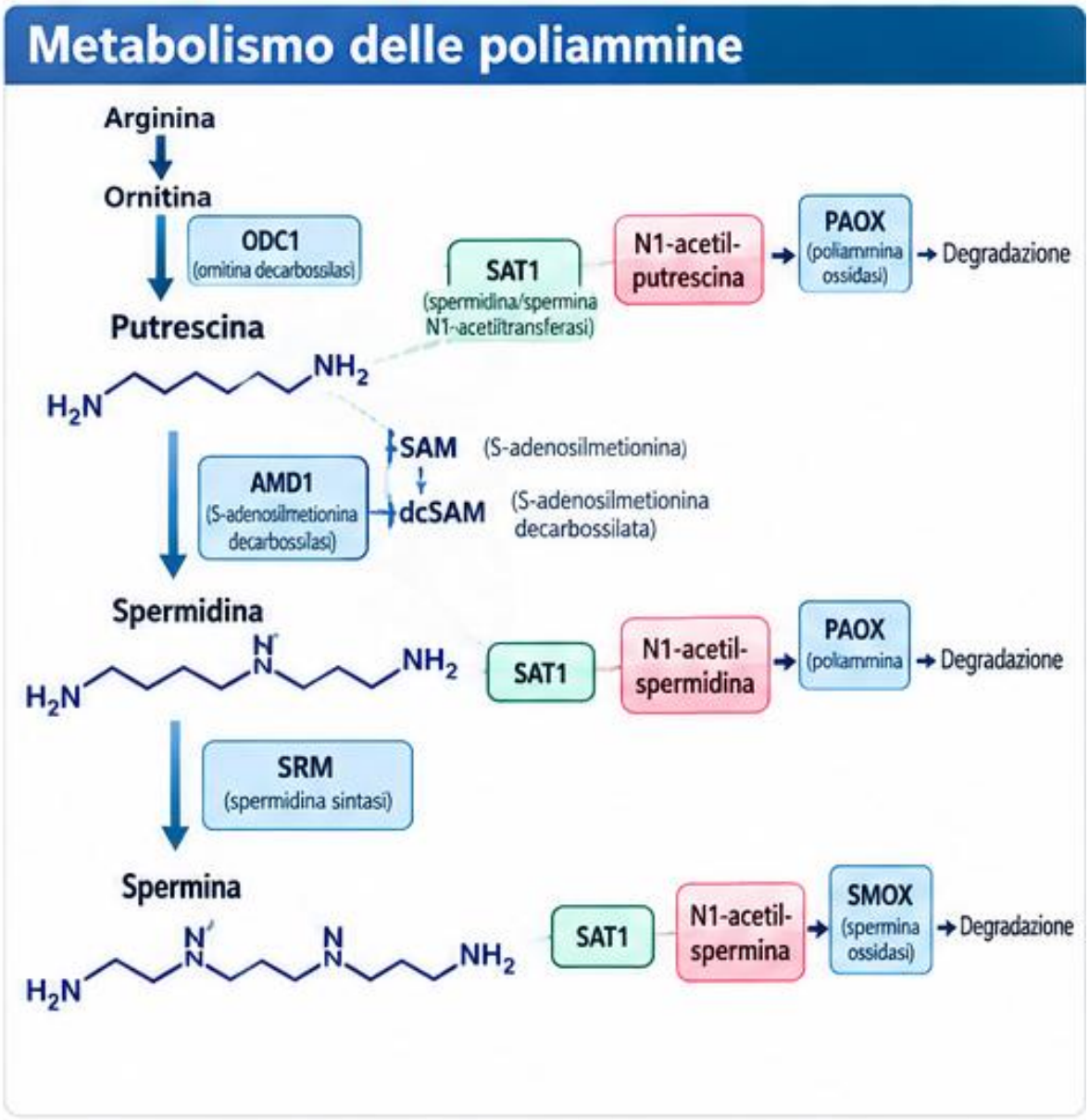
2.1 Carica elettrica e interazioni molecolari

A pH fisiologico la spermidina è prevalentemente protonata. Questa caratteristica favorisce l'interazione con strutture a carica negativa, tra cui i gruppi fosfato degli acidi nucleici e dei fosfolipidi. La concentrazione libera nel citosol rappresenta solo una parte della spermidina totale, perché una quota rilevante è legata o compartimentalizzata.

3. Biosintesi, catabolismo e omeostasi

La biosintesi parte dall'ornitina. L'enzima ornithine decarboxylase 1 (ODC1, ornitina decarbossilasi 1) produce putrescina. La S-adenosylmethionine decarboxylase (AMD1, decarbossilasi della S-adenosilmetionina) genera il donatore aminopropilico decarbossilato; successivamente la spermidine synthase (SRM, spermidina sintasi) forma spermidina e la spermine synthase (SMS, spermina sintasi) forma spermina.

La degradazione e il riciclo coinvolgono spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 (SAT1, acetiltransferasi 1 di spermidina/spermina), polyamine oxidase (PAOX, poliammina ossidasi) e spermine oxidase (SMOX, spermina ossidasi). Il catabolismo non è neutro: può generare aldeidi e perossido di idrogeno, collegando il metabolismo delle poliammine allo stato redox.



Metabolismo delle poliammine: sintesi di putrescina, spermidina e spermina e principali vie di catabolismo.

Passaggio	**Enzima/proteina**	**Significato biologico**
Ornitina → putrescina	ODC1	Passaggio limitante e fortemente regolato
SAM → dcSAM	AMD1	Fornisce il gruppo aminopropilico
Putrescina → spermidina	SRM	Produzione della spermidina
Spermidina → spermina	SMS	Conversione verso spermina

Acetilazione/catabolismo	SAT1, PAOX, SMOX	Riciclo, esportazione, controllo dei livelli; possibile produzione di specie reattive

3.1 Trasporto e compartimenti

Le poliammine vengono assunte anche dall'esterno della cellula attraverso sistemi di trasporto non completamente definiti nell'uomo. Proteine ATP13A2 e ATP13A4, appartenenti alla famiglia delle ATPasi di tipo P5B, sono state implicate nel traffico lisosomiale e cellulare delle poliammine. Questo aspetto è particolarmente rilevante nel sistema nervoso e nelle patologie in cui la funzione lisosomiale è compromessa.

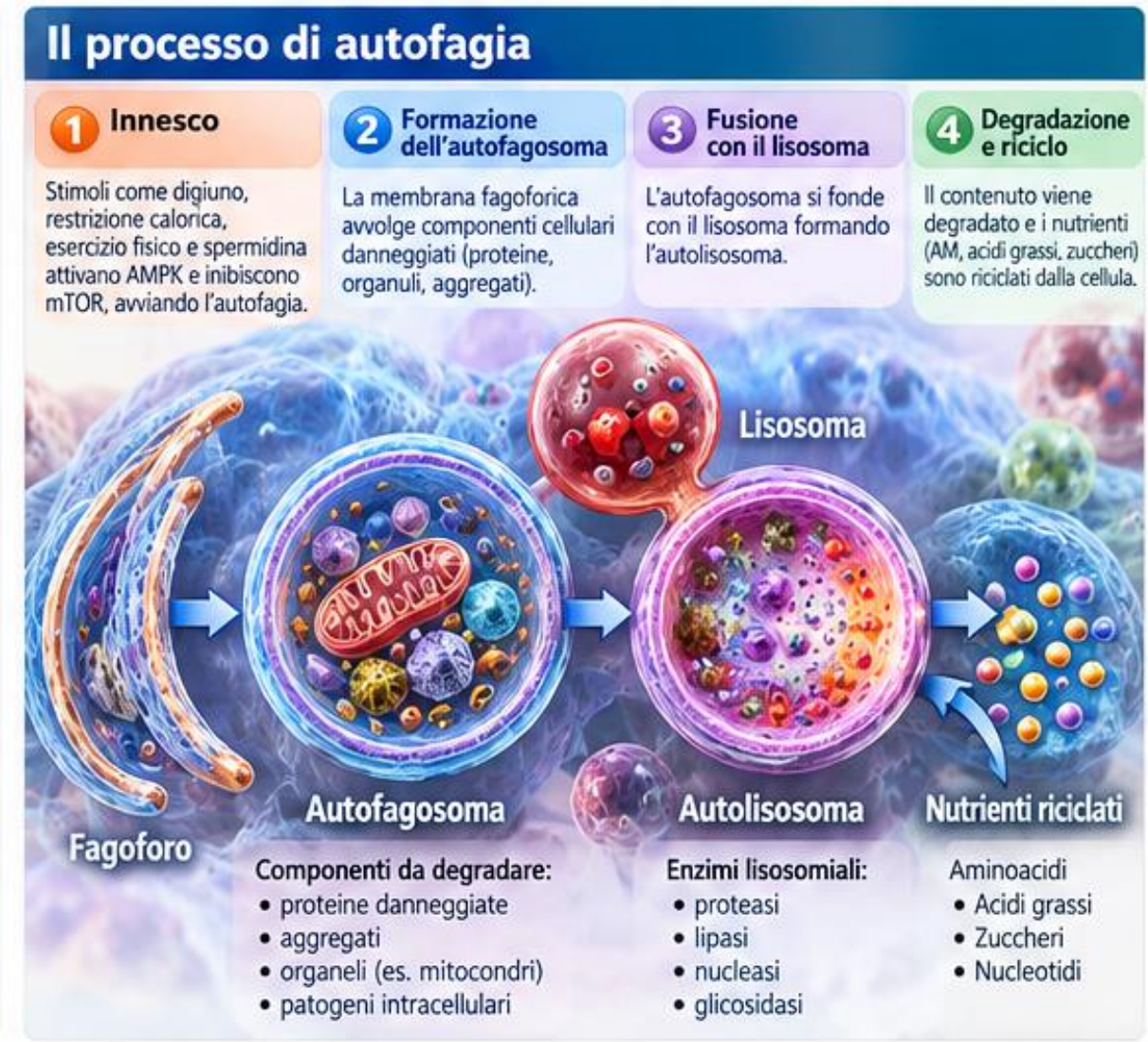
4. Spermidina, autofagia e sistema lisosomiale

L'autofagia è un sistema di controllo qualità che convoglia componenti citoplasmatici verso il lisosoma. La spermidina è uno dei modulatori nutrizionali più studiati di questo processo. In diversi modelli riduce l'attività acetiltransferasica di EP300, favorendo un profilo di ipoacetilazione compatibile con l'attivazione dell'autofagia. Il meccanismo non è però riconducibile a un solo bersaglio.

4.1 Dalla formazione dell'autofagosoma alla degradazione lisosomiale

1. Inizio: i segnali energetici e nutrizionali modulano UNC-51-like kinase 1 (ULK1, chinasi iniziatrice dell'autofagia) e mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1, complesso 1 del bersaglio meccanicistico della rapamicina).
2. Nucleazione: si forma la membrana di isolamento con il contributo di Beclin 1 e vacuolar protein sorting 34 (VPS34, fosfatidilinositolo-3-chinasi di classe III).
3. Allungamento: le autophagy-related proteins (ATG, proteine correlate all'autofagia) e microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3, proteina associata ai microtubuli) partecipano alla maturazione dell'autofagosoma.
4. Fusione: l'autofagosoma si unisce al lisosoma.
5. Degradazione e riciclo: le macromolecole vengono demolite e i prodotti riutilizzati.

La qualità del flusso autofagico conta più della semplice presenza di autofagosomi. Un aumento di strutture autofagiche può indicare maggiore attività oppure un blocco della fase terminale. Per questo gli studi sperimentali devono misurare il flusso, non soltanto marcatori statici.



Autofagia: dal fagoforo alla formazione dell'autofagosoma, fusione con il lisosoma e riciclo dei costituenti cellulari.

4.2 Digiuno, spermidina ed eIF5A

Nel 2024 è stato mostrato che diversi protocolli di digiuno o restrizione calorica aumentano la spermidina in organismi modello e in volontari umani. Il segnale coinvolge l'ipusinazione di eukaryotic translation initiation factor 5A (eIF5A, fattore eucariotico di inizio della traduzione 5A), una modifica post-traduzionale unica che richiede spermidina. eIF5A ipusinato facilita la traduzione di proteine necessarie all'autofagia, compreso transcription factor EB (TFEB, fattore di trascrizione EB), regolatore della biogenesi lisosomiale.

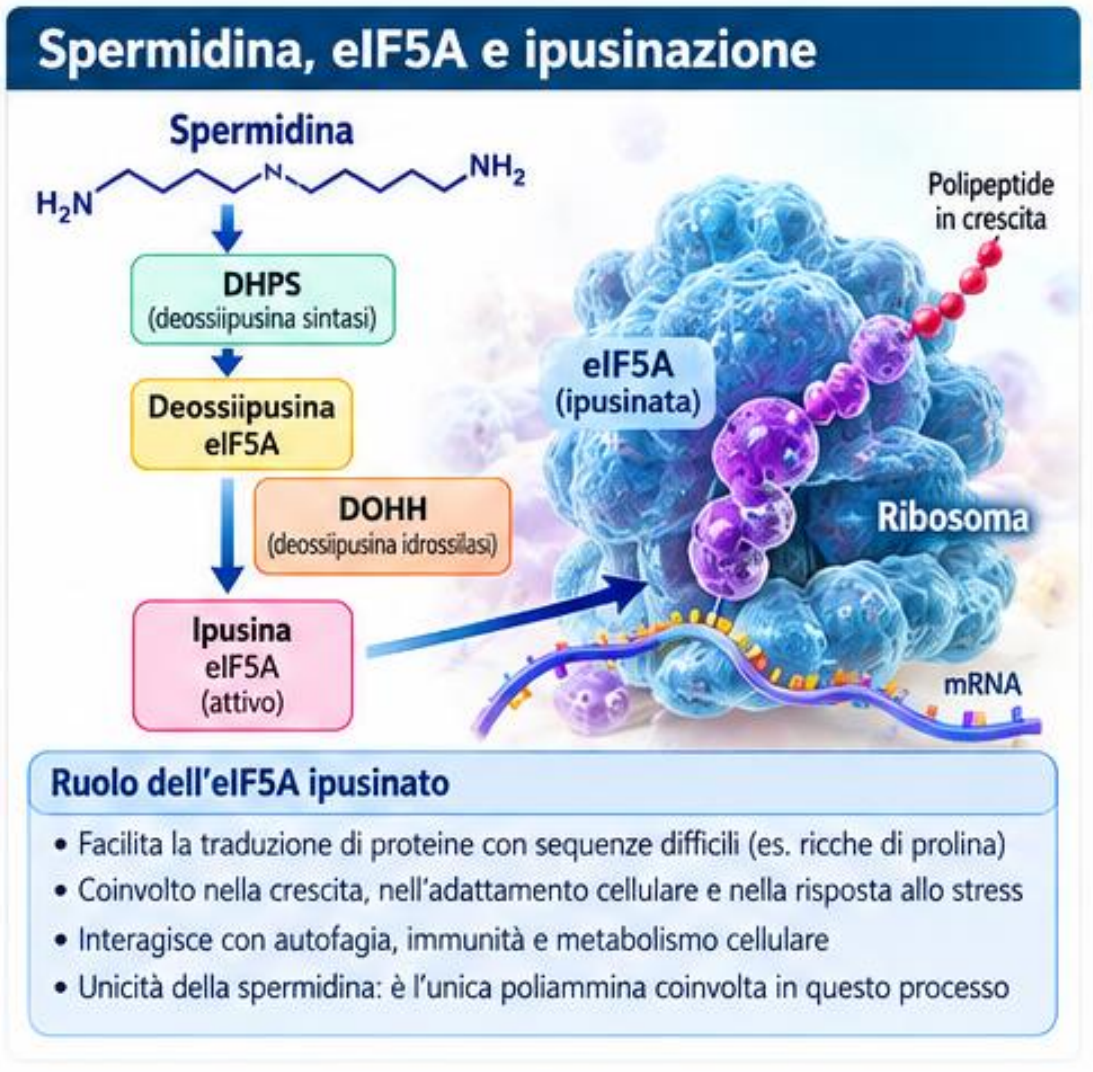
5. Ipusinazione di eIF5A: la funzione unica della spermidina

La spermidina è il donatore obbligato del gruppo aminobutilico utilizzato per formare ipusina su eIF5A. Il processo coinvolge deoxyhypusine synthase (DHPS, deossiipusina sintasi) e deoxyhypusine hydroxylase (DOHH, deossiipusina idrossilasi). Nessun'altra poliammina sostituisce pienamente questa funzione.

eIF5A non è un comune fattore di inizio della traduzione. Facilita l'allungamento di sequenze peptidiche difficili e influenza la sintesi di proteine coinvolte in autofagia, metabolismo, proliferazione e funzione immunitaria. Questo spiega perché l'asse spermidina–eIF5A sia rilevante sia nella fisiologia dell'invecchiamento sia nella biologia tumorale.

L'ipusinazione avviene su uno specifico residuo di lisina di eIF5A. DHPS trasferisce alla lisina il gruppo aminobutilico derivato dalla spermidina e genera deossiipusina; DOHH completa poi l'idrossilazione formando ipusina. Questa modifica rende eIF5A pienamente funzionale e collega in modo diretto il metabolismo delle poliammine alla traduzione proteica.

Il significato dell'asse non è soltanto quantitativo. eIF5A ipusinato aiuta il ribosoma a superare arresti durante la sintesi di particolari sequenze peptidiche e può quindi modificare selettivamente programmi di adattamento cellulare. Nel contesto del digiuno, questo circuito favorisce anche la traduzione di TFEB e l'aumento del flusso autofagico; in cellule proliferanti e neoplastiche, invece, lo stesso sistema può sostenere programmi di crescita e adattamento. La funzione va quindi interpretata nel contesto biologico.



Spermidina, eIF5A e ipusinazione: la modifica post-traduzionale unica che collega poliammine, traduzione proteica e adattamento cellulare.

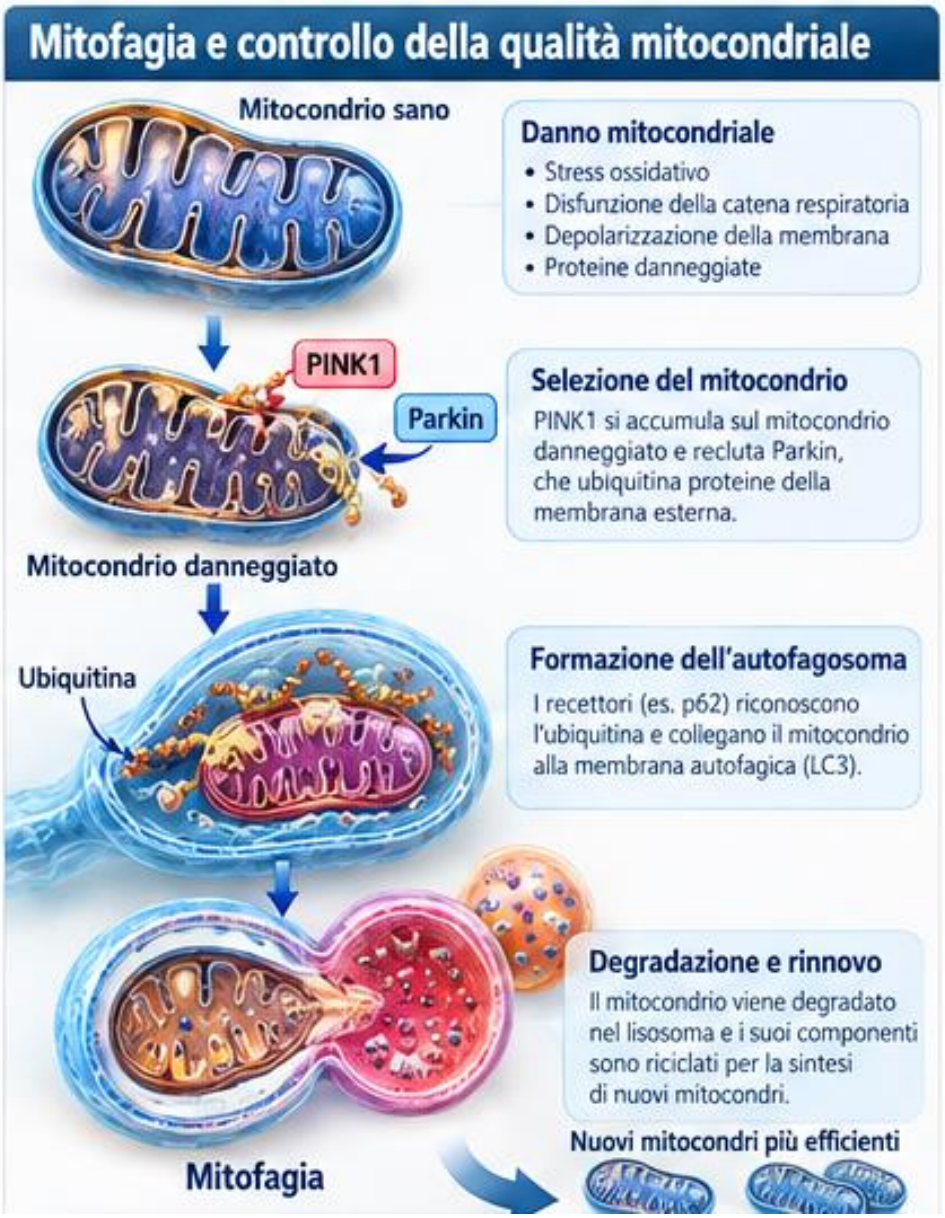
6. Proteostasi, aggregati e risposta allo stress

La proteostasi comprende sintesi, ripiegamento, traffico e degradazione delle proteine. Con l'età aumentano proteine ossidate, mal ripiegate e aggregate, mentre proteasoma e autofagia possono diventare meno efficienti. La spermidina può sostenere il comparto degradativo soprattutto attraverso autofagia e funzione lisosomiale, con effetti indiretti sul carico proteotossico.

Il tema interessa in modo particolare cervello, muscolo e cuore, dove la sostituzione cellulare è limitata o lenta. La plausibilità biologica, però, non dimostra di per sé un effetto preventivo sulle malattie neurodegenerative o cardiovascolari.

7. Mitocondri, mitofagia e bioenergetica

Il mitocondrio non è una struttura statica. Fissione, fusione, biogenesi e mitofagia mantengono la rete efficiente. La spermidina favorisce in diversi modelli una migliore qualità mitocondriale attraverso autofagia, riduzione del carico ossidativo e regolazione del metabolismo energetico. Gli effetti possono coinvolgere AMP-activated protein kinase (AMPK, proteina chinasi attivata da AMP), sirtuin 1 (SIRT1, deacetilasi NAD-dipendente sirtuina 1) e peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α, coattivatore 1-alfa del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi).



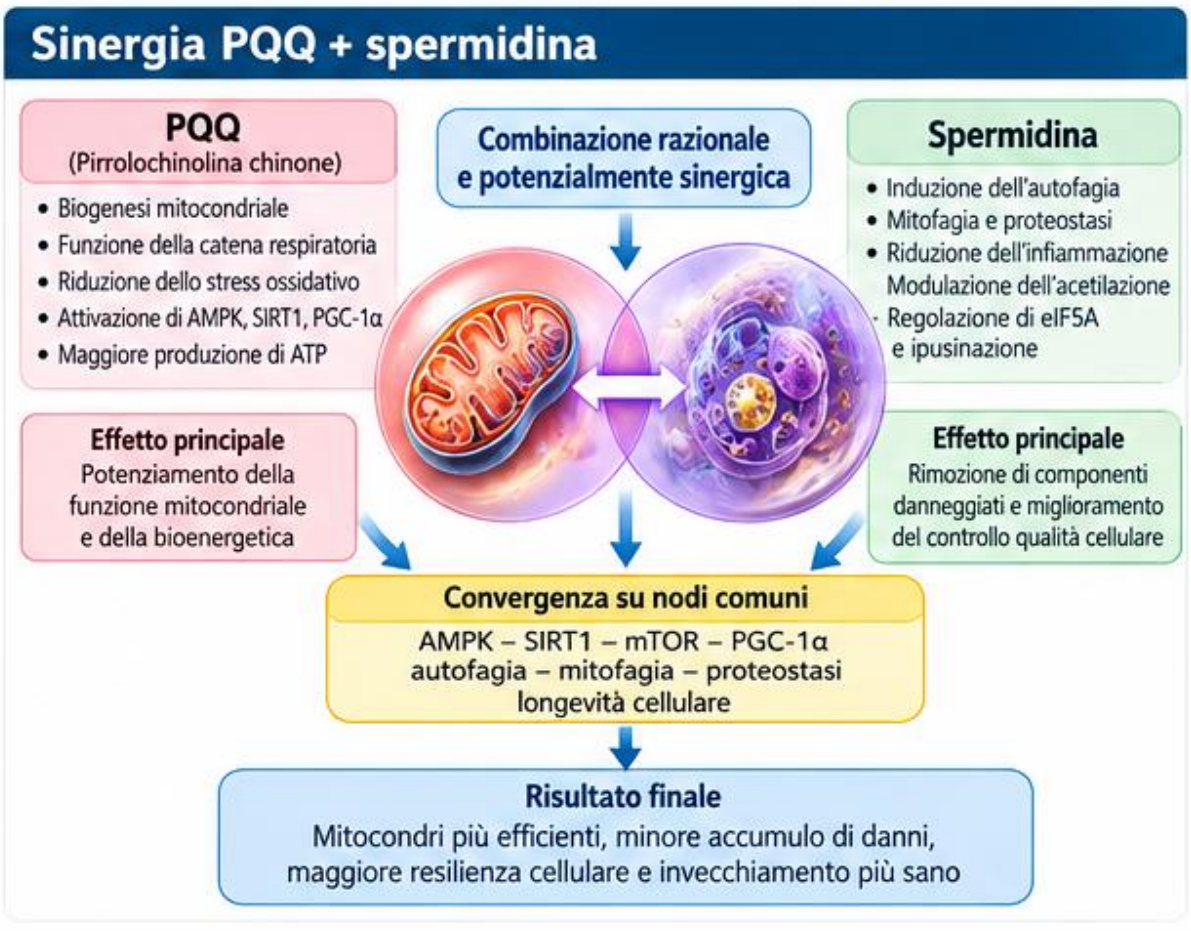
Mitofagia e controllo della qualità mitocondriale: riconoscimento del mitocondrio danneggiato, selezione e riciclo lisosomiale.

7.1 La sinergia concettuale con PQQ

Pyrroloquinoline quinone (PQQ, pirrolochinolina chinone) e spermidina agiscono su versanti complementari della qualità mitocondriale. La PQQ è studiata soprattutto come modulatore redox e della biogenesi mitocondriale, mentre la spermidina è fortemente collegata ad autofagia, mitofagia e proteostasi. La convergenza su AMPK, SIRT1 e PGC-1α rende l'associazione biologicamente plausibile.

Il passaggio dalla complementarità meccanicistica al beneficio clinico richiede cautela. Una review del 2026 ha discusso PQQ e spermidina come sostanze alimentari complementari rispetto agli hallmarks of aging; questo non dimostra che riunirle nello stesso integratore offra nell'uomo un vantaggio superiore alla somministrazione separata. A oggi mancano trial comparativi disegnati per chiarire proprio questo punto.

Aspetto	PQQ	Spermidina	Possibile complementarità
Biogenesi mitocondriale	Razionale forte preclinico; PGC-1α	Effetti indiretti e contestuali	Sostegno alla formazione + controllo qualità
Autofagia/mitofagia	Possibile modulazione indiretta	Razionale centrale	Rinnovo del compartimento mitocondriale
Redox	Modulatore redox	Riduzione indiretta del danno e controllo del catabolismo	Meno stress + maggiore rimozione del danno
Evidenza combinazione nell'uomo	Non definita	Non definita	Sinergia plausibile, non clinicamente dimostrata



PQQ e spermidina: complementarità meccanicistica tra biogenesi/funzione mitocondriale e sistemi di controllo qualità. Il razionale non equivale a una sinergia clinicamente dimostrata.

8. Infiammazione, immunità e immunosenescenza

L'invecchiamento immunitario combina riduzione della risposta adattativa, accumulo di cellule senescenti e infiammazione cronica di basso grado. Autofagia e metabolismo delle poliammine partecipano alla funzione di linfociti T e B e alla memoria immunologica.

Un piccolo studio randomizzato del 2026 in adulti oltre i 65 anni ha utilizzato 6 mg/die di spermidina per 13 settimane dopo vaccinazione anti-SARS-CoV-2. La supplementazione è risultata ben tollerata e, nei non-responder al vaccino, è stata associata a miglioramenti di alcuni marcatori di senescenza immunitaria e della risposta anticorpale. Si tratta di un pilot study e non di una prova sufficiente per raccomandare la spermidina come immunostimolante generale.

9. Sistema cardiovascolare

Nei modelli animali la spermidina è associata a cardioprotezione, migliore funzione diastolica, riduzione della rigidità vascolare e maggiore efficienza autofagica. Nell'uomo le osservazioni nutrizionali suggeriscono associazioni favorevoli, ma non stabiliscono causalità.

Lo studio POLYCAD, progettato in soggetti anziani con coronaropatia, utilizza 24 mg/die per 48 settimane e valuta massa ventricolare sinistra, consumo di ossigeno di picco, massa magra appendicolare e proteina C-reattiva ad alta sensibilità. Al momento della stesura del volume il protocollo è pubblicato ma i risultati finali non devono essere anticipati.

10. Cervello, memoria e neurodegenerazione

Nel cervello la spermidina interessa autofagia, lisosomi, metabolismo mitocondriale, neuroinfiammazione e gestione delle proteine aggregate. Dati preclinici hanno alimentato l'ipotesi di un ruolo protettivo nell'invecchiamento cerebrale, ma i risultati clinici sono più sobri.

Nel trial SmartAge, 100 adulti tra 60 e 90 anni con declino cognitivo soggettivo sono stati randomizzati a un estratto di germe di grano ricco di spermidina, corrispondente a 0,9 mg/die, oppure placebo per 12 mesi. L'endpoint primario di discriminazione mnemonica non è migliorato in modo significativo; analisi esplorative hanno suggerito possibili segnali su memoria verbale e infiammazione. Il risultato dimostra perché non sia corretto trasferire automaticamente i dati animali all'uomo.

11. Muscolo, esercizio e composizione corporea

Il muscolo scheletrico richiede un controllo qualità mitocondriale efficiente, soprattutto con l'avanzare dell'età. Autofagia insufficiente e disfunzione mitocondriale contribuiscono alla perdita di prestazione e alla ridotta adattabilità metabolica. La spermidina possiede un razionale interessante, ma le evidenze cliniche dirette su forza, ipertrofia e sarcopenia sono ancora limitate.

L'esercizio rimane il segnale fisiologico più potente per la biogenesi mitocondriale, la sensibilità insulinica e la conservazione della massa muscolare. La supplementazione, quando utilizzata, deve essere considerata un supporto e non un sostituto del carico meccanico e metabolico.

12. Intestino, microbiota e produzione di poliammine

Le poliammine intestinali derivano dall'alimentazione, dalle cellule dell'ospite e dal metabolismo microbico. Il microbiota può quindi modificare la quota luminale e influenzare indirettamente la disponibilità sistemica. La relazione è bidirezionale: dieta e composizione microbica cambiano la produzione di poliammine, mentre le poliammine possono influenzare barriera intestinale e risposta immunitaria mucosale.

Qui il concetto di medicina del terreno diventa particolarmente utile. Un alimento ricco di spermidina arriva insieme a fibre, proteine, micronutrienti e substrati fermentabili; non viene assunto come una molecola isolata. Di conseguenza, gli effetti osservati in una dieta ricca di vegetali non possono essere attribuiti soltanto alla spermidina.

13. Alimentazione: dove si trova la spermidina

La spermidina è diffusa negli alimenti. Le concentrazioni variano per cultivar, maturazione, fermentazione, trasformazione industriale e metodo analitico. Germe di grano, alcuni cereali integrali, legumi, soia e derivati, funghi, alcuni formaggi stagionati e vari vegetali possono contribuire in modo rilevante all'introito.

Gruppo alimentare	Esempi	Nota pratica
Cereali e frazioni germinali	Germe di grano, cereali integrali	Il germe è una delle fonti concentrate più utilizzate negli integratori alimentari
Legumi/soia	Soia, piselli, lenticchie, derivati fermentati	Contenuto variabile; fermentazione e trasformazione possono modificare il profilo
Funghi	Champignon e altre specie commestibili	Buona fonte in molte tabelle compositive
Formaggi stagionati	Diverse varietà a lunga maturazione	Le poliammine dipendono fortemente dai processi microbici e dalla maturazione
Vegetali	Broccoli, cavolfiore, spinaci e altri	Contributo distribuito nella dieta più che "megadose" singola



Fonti alimentari di spermidina

Alimento	Spermidina (mg/100 g)	Note
Germe di grano	20 – 40	Tra le fonti più ricche
Soia (semi)	10 – 20	Legumi particolarmente ricchi
Formaggi stagionati (es. grana)	5 – 15	Aumento con la stagionatura
Funghi (es. champignon)	2 – 10	Contenuto variabile
Legumi (lenticchie, ceci)	1 – 5	Buone fonti vegetali
Cereali integrali	0,5 – 3	Maggiore nel germe e nella crusca
Verdure (asparagi, spinaci)	0,2 – 3	Contenuto moderato
Frutta (es. pere, mele)	0,1 – 1	Contenuto generalmente basso
Carne e pesce	0,1 – 1	Contenuto variabile
Vino rosso	0,1 – 1	Piccole quantità

I valori sono indicativi e possono variare in base a varietà, condizioni di coltivazione, metodi di conservazione e cottura.

Principali fonti alimentari di spermidina. I valori sono indicativi e possono variare per varietà, fermentazione, maturazione e metodo analitico.

13.1 Dieta ricca di spermidina e mortalità

Uno studio prospettico di popolazione ha osservato che una maggiore assunzione alimentare stimata di spermidina era associata a minore mortalità totale. L'associazione è interessante ma non dimostra che la spermidina sia la causa: un pattern alimentare ricco di fonti vegetali può portare con sé molti fattori protettivi e confondenti residui.

14. Invecchiamento, digiuno e "caloric restriction mimetics"

La spermidina viene spesso inclusa tra i caloric restriction mimetics, sostanze che riproducono alcuni segnali della restrizione energetica senza replicarne l'intero stato metabolico. La definizione è utile finché non lascia intendere che una capsula possa sostituire il digiuno, l'equilibrio energetico o l'esercizio.

La scoperta che la spermidina endogena aumenta durante il digiuno rafforza il collegamento fisiologico. Tuttavia il digiuno produce contemporaneamente variazioni di insulina, glucagone,

acidi grassi, corpi chetonici, AMPK, mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1, complesso 1 del bersaglio meccanicistico della rapamicina) e ritmi circadiani. La spermidina rappresenta un nodo della risposta, non l'intera risposta.

15. Oncologia: un'area che richiede particolare prudenza

Il metabolismo delle poliammine è profondamente coinvolto nella proliferazione cellulare. Molti tumori aumentano biosintesi, importazione e utilizzo di putrescina, spermidina e spermina. Vie oncogeniche come MYC possono stimolare ODC1 e creare una dipendenza metabolica dalle poliammine. Per questo esistono strategie antitumorali che mirano a ridurre sintesi o trasporto delle poliammine.

D'altra parte, studi sperimentali descrivono effetti favorevoli sull'immunosorveglianza, sull'autofagia e sulla risposta ad alcune immunoterapie. Le due osservazioni possono coesistere: la cellula tumorale può sfruttare le poliammine per proliferare, mentre una modulazione sistemica della spermidina può agire in modo diverso sulle cellule immunitarie e sul microambiente.

15.1 Perché non è corretto consigliare autonomamente spermidina in presenza di tumore

In oncologia il contesto è determinante: tipo di tumore, metabolismo delle poliammine, mutazioni, trattamento in corso e stato immunitario possono cambiare il significato biologico della supplementazione. La letteratura più recente descrive il metabolismo delle poliammine anche come bersaglio terapeutico e come possibile determinante di evasione immunitaria e resistenza ai trattamenti. La supplementazione in un paziente oncologico deve quindi essere valutata con l'équipe curante e non dedotta dai dati sulla longevità.

15.2 Perché il concetto "pro-autofagia = antitumorale" è troppo semplice

L'autofagia può limitare alcuni processi iniziali di danno cellulare, ma in tumori già stabiliti può anche sostenere la sopravvivenza in condizioni di ipossia, scarsità di nutrienti e stress terapeutico. Analogamente, le poliammine possono partecipare sia alla regolazione immunitaria sia ai programmi di proliferazione. Per questo non è corretto trasformare un singolo meccanismo favorevole osservato in cellule sane in una raccomandazione oncologica generale.

16. Supplementazione: forme, dosi e biodisponibilità

Gli integratori disponibili appartengono a due categorie principali: estratti alimentari naturalmente ricchi di spermidina, spesso da germe di grano, e spermidina ad alta purezza. Queste forme non sono equivalenti. L'estratto porta con sé una matrice alimentare e quantità relativamente basse; la forma purificata consente dosaggi più elevati e una definizione più precisa della quantità ingerita.

16.1 Estratti alimentari e spermidina ad alta purezza: non sono equivalenti

Gli estratti alimentari, in particolare quelli da germe di grano, apportano spermidina dentro una matrice complessa che può contenere altre poliammine, peptidi, lipidi, micronutrienti e componenti della materia prima. La spermidina ad alta purezza consente invece di definire con

maggiore precisione la dose della singola molecola. Le due categorie non devono essere considerate intercambiabili soltanto perché entrambe riportano la parola “spermidina” in etichetta.

Per leggere correttamente uno studio o un prodotto conviene distinguere almeno quattro elementi: quantità effettiva di spermidina per dose, origine e purezza, eventuale matrice alimentare e durata dell’intervento. Mettere sullo stesso piano studi con matrici e dosaggi differenti può portare a conclusioni fuorvianti.

16.2 Quando la supplementazione può avere un razionale

La supplementazione acquista maggiore coerenza quando risponde a un obiettivo definito e viene inserita in un programma che abbia già considerato alimentazione, esercizio, sonno, ritmo circadiano, composizione corporea e funzione intestinale. Il tema può essere particolarmente interessante con l’avanzare dell’età e nei contesti in cui il controllo della qualità cellulare è biologicamente rilevante; l’età anagrafica, da sola, non costituisce però un’indicazione clinica.

Usare la spermidina con l’idea di “massimizzare” continuamente l’autofagia, oppure per compensare dieta, sonno o attività fisica inadeguati, non ha una buona logica fisiologica. La cellula alterna fasi cataboliche di riciclo e fasi anaboliche di sintesi; un programma integrato deve rispettare questa alternanza.

16.3 Cosa insegnano gli studi sulle dosi

Dose studiata	Contesto	Durata	Risultato/interpretazione
0,9 mg/die	SmartAge, adulti con declino cognitivo soggettivo	12 mesi	Nessun beneficio significativo sull’endpoint primario; buona tollerabilità
6 mg/die	Pilot immunosenescenza >65 anni	13 settimane	Ben tollerata; segnali immunologici soprattutto nei non-responder vaccinali
15 mg/die	Studio farmacocinetico crossover	5 giorni	Spermidina plasmatica non aumentata; aumento della spermina, suggerendo conversione presistemica
40 mg/die	Uomini sani 50–70 anni	7 e 28 giorni	Nessun segnale clinico-laboratoristico rilevante; livelli circolanti poco modificati

24 mg/die	POLYCAD, coronaropatia	48 settimane	Protocollo clinico; risultati definitivi non ancora da anticipare

Non emerge quindi una “dose ideale” valida per tutti. Le basse dosi degli estratti alimentari hanno una lunga esperienza d’uso, ma risultati clinici modesti; le dosi più elevate di spermidina purificata dispongono di dati iniziali di sicurezza incoraggianti, con una minore esperienza sul lungo periodo.

16.4 Biomarcatori: perché il sangue può ingannare

Studi con 15 e 40 mg/die mostrano che la spermidina orale non determina necessariamente un aumento proporzionale della spermidina plasmatica. La conversione presistemica in spermina e il forte controllo omeostatico delle poliammine complicano l’interpretazione. Un singolo dosaggio plasmatico non è quindi un indicatore affidabile dell’effetto biologico nei tessuti.

17. Sicurezza, interazioni e situazioni che richiedono cautela

Negli studi umani disponibili la spermidina è stata generalmente ben tollerata. Tuttavia la base clinica resta relativamente piccola rispetto a integratori di uso storico. La prudenza aumenta quando si passa da estratti alimentari a dosaggi elevati di sostanza purificata.

- Oncologia attiva o recente: valutazione con oncologo per la complessità del metabolismo delle poliammine.
- Gravidanza e allattamento: dati di supplementazione specifica insufficienti.
- Età pediatrica: evitare l’uso non motivato, salvo indicazione professionale.
- Patologie epatiche o renali avanzate: i dati clinici ad alte dosi sono insufficienti.
- Politerapie importanti: non sono note interazioni farmacologiche sistematicamente caratterizzate; occorre valutazione caso per caso.
- Integratori da germe di grano: controllare allergeni, glutine o dichiarazione gluten free quando clinicamente rilevante.

17.1 Supplementare insieme ad altri attivatori dell’autofagia

Quando più sostanze convergono su AMPK, mTOR, SIRT1 o autofagia, gli effetti non si sommano necessariamente in modo lineare. Resveratrolo, berberina, EGCG, urolitina A, PQQ e spermidina condividono alcuni nodi, ma differiscono per farmacocinetica e bersagli. Per questo una formulazione ben costruita non dovrebbe partire dall’idea che “più sostanze = più efficacia”.

18. Sinergie: cosa è plausibile e cosa è dimostrato

Associazione	**Razionale**	**Livello di evidenza della combinazione**

Spermidina + PQQ	Autofagia/mitofagia + biogenesi mitocondriale e redox	Meccanicisticamente interessante; mancano trial clinici comparativi della combinazione
Spermidina + CoQ10	Controllo qualità + trasporto elettronico/antiossidante lipofilo	Plausibile; non dimostrata come combinazione specifica
Spermidina + PQQ + CoQ10	Ricambio mitocondriale + biogenesi + supporto bioenergetico	Razionale integrato; evidenza clinica diretta insufficiente
Spermidina + urolitina A	Autofagia/mitofagia attraverso vie parzialmente differenti	Interesse crescente; dati di combinazione nell'uomo limitati
Spermidina + resveratrolo	Nutrient sensing, SIRT1/AMPK, autofagia	Sovrapposizione biologica; non dimostrata superiorità clinica
Spermidina + omega-3	Controllo qualità + membrane e mediatori lipidici	Complementare sul piano sistemico; non specificamente provata
Spermidina + esercizio	Segnali autofagici + adattamento mitocondriale e muscolare	Forte razionale fisiologico; esercizio resta l'intervento primario
Spermidina + digiuno	Il digiuno aumenta la spermidina endogena e l'autofagia	Relazione fisiologica dimostrata; supplemento non sostituisce il digiuno

18.1 PQQ e spermidina nello stesso prodotto

Non sono noti motivi farmacologici che impongano di assumere PQQ e spermidina in momenti diversi della giornata, quindi una formulazione combinata è tecnicamente plausibile. Il limite riguarda le evidenze: non sono definiti il rapporto ottimale, la dose combinata né un'eventuale superiorità clinica rispetto ai singoli ingredienti. Vederle insieme nello stesso integratore indica perciò una scelta formulativa coerente, non la dimostrazione di una sinergia clinica.

19. Medicina del terreno e medicina integrata

In un approccio personalizzato, la spermidina va letta nel contesto del terreno biologico: stato energetico, composizione corporea, capacità aerobica, tono muscolare, qualità del sonno,

funzione intestinale, profilo infiammatorio, micronutrienti, farmaci, età e obiettivi clinici. Anche l'autofagia va considerata in termini dinamici, perché deve alternarsi nel tempo con fasi anaboliche e di sintesi, non essere spinta continuamente verso l'alto.

19.1 Le leve principali

- Alimentazione: qualità della matrice alimentare, adeguato apporto proteico, fibra e densità micronutrizionale.
- Exercise physiology: lavoro aerobico e di forza per stimolare biogenesi mitocondriale, sensibilità insulinica e mantenimento della massa magra.
- Sonno e ritmi circadiani: coordinano segnali ormonali, autofagia, riparazione e metabolismo.
- Intestino e microbiota: modulano produzione e disponibilità di poliammine e il tono immunitario.
- Infiammazione e stato redox: evitano che il segnale adattativo diventi stress cronico.
- Nutraceutica: viene aggiunta dove esiste un razionale individuale e non per sostituire le leve fisiologiche.

20. Come leggere un integratore di spermidina

1. Controllare quanti milligrammi di spermidina reale vengono dichiarati per dose, non solo i milligrammi dell'estratto.
2. Distinguere estratto di germe di grano da spermidina ad alta purezza.
3. Valutare allergeni, glutine e ingredienti della matrice.
4. Controllare la presenza di altre sostanze attive e se le loro dosi sono realmente significative.
5. Non interpretare la parola "longevity" come prova di efficacia clinica.
6. Considerare durata d'uso, obiettivo, età e contesto terapeutico.
7. In presenza di neoplasia o terapia oncologica, non iniziare autonomamente la supplementazione.

21. Cosa sappiamo, cosa non sappiamo

Punto	Valutazione delle evidenze
Autofagia	Razionale biologico molto consistente e supporto sperimentale robusto
Digiuno e spermidina endogena	Relazione fisiologica ben documentata in modelli e confermata in volontari umani

Longevità nell'uomo	Associazioni epidemiologiche favorevoli; nessun trial può dimostrare estensione della vita
Cognizione	Dati preclinici interessanti; trial SmartAge principale negativo a 0,9 mg/die
Immunosenescenza	Segnali preliminari promettenti; servono studi più grandi
Cardiovascolare	Forte base preclinica; trial clinici ad alta dose in corso o recenti
PQQ + spermidina	Complementarità meccanicistica plausibile; beneficio clinico della combinazione non dimostrato
Oncologia	Biologia complessa e contestuale; non indicazione al fai-da-te

In sintesi

La spermidina collega in modo diretto disponibilità di nutrienti, autofagia, traduzione proteica, funzione lisosomiale e qualità mitocondriale. Il ruolo nell'ipusinazione di eIF5A le conferisce una peculiarità biochimica che aiuta a comprendere l'ampiezza dei suoi effetti. Nella ricerca sull'invecchiamento è una molecola di notevole interesse, ma tra un meccanismo convincente e un risultato clinico dimostrato rimane ancora una distanza importante.

Negli studi disponibili la supplementazione è risultata generalmente ben tollerata in diversi intervalli di dose, mentre l'efficacia cambia in funzione dell'endpoint considerato. L'associazione con PQQ ha una logica biologica, perché mette in relazione controllo della qualità e biogenesi mitocondriale, ma non costituisce ancora una sinergia clinicamente dimostrata. In oncologia la prudenza deve essere maggiore, dato che le poliammine partecipano anche alla proliferazione tumorale e alla regolazione del microambiente neoplastico.

Glossario

Termine	Definizione
AMPK	AMP-activated protein kinase: sensore energetico cellulare attivato da aumento relativo di AMP/ADP.
AMD1	S-adenosylmethionine decarboxylase: enzima che genera S-adenosilmetionina decarbossilata per la sintesi delle poliammine.
Autofagia	Sistema lisosomiale di degradazione e riciclo di componenti cellulari.
ATG	Autophagy-related proteins: famiglia di proteine necessarie alle diverse fasi di formazione e maturazione dell'autofagosoma.
Beclin 1	Proteina regolatrice della nucleazione dell'autofagosoma, parte di complessi che comprendono VPS34.
dcSAM	S-adenosilmetionina decarbossilata, donatore di gruppi aminopropilici nella sintesi di spermidina e spermina.
DHPS	Deoxyhypusine synthase: enzima che usa spermidina per la prima fase dell'ipusinazione di eIF5A.
DOHH	Deoxyhypusine hydroxylase: enzima che completa la formazione dell'ipusina.
eIF5A	Eukaryotic translation initiation factor 5A: proteina di traduzione la cui funzione richiede ipusinazione.
EP300	Acetiltransferasi che modifica istoni e altre proteine; uno dei bersagli proposti dell'azione pro-autofagica della spermidina.
Immunosenescenza	Rimodellamento della funzione immunitaria associato all'invecchiamento.
Ipu(s)ina	Amminoacido post-traduzionale unico di eIF5A, formato usando spermidina.
Mitofagia	Autofagia selettiva dei mitocondri danneggiati o non più necessari.
LC3	Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3: proteina utilizzata come marcatore e componente funzionale delle membrane autofagiche.
mTORC1	Mechanistic target of rapamycin complex 1: complesso che integra nutrienti e segnali di crescita, opponendosi in molte condizioni all'autofagia.

ODC1	Ornithine decarboxylase 1: enzima che converte ornitina in putrescina.
PINK1	PTEN-induced kinase 1: chinasi mitocondriale coinvolta nel riconoscimento dei mitocondri danneggiati e nell'attivazione della mitofagia dipendente da Parkin.
Parkin	E3 ubiquitin-ligasi codificata dal gene PRKN, reclutata sui mitocondri danneggiati in una delle principali vie di mitofagia selettiva.
PAOX	Polyamine oxidase: enzima del catabolismo delle poliammine acetilate.
PGC-1α	Coattivatore trascrizionale centrale nella biogenesi mitocondriale.
Poliammine	Molecole alifatiche policationiche, tra cui putrescina, spermidina e spermina.
PQQ	Pyrroloquinoline quinone: molecola redox alimentare studiata per bioenergetica e biogenesi mitocondriale.
Proteostasi	Insieme dei processi che mantengono quantità, conformazione, traffico e degradazione delle proteine.
SAT1	Spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1: enzima di acetilazione e catabolismo delle poliammine.
SAM	S-adenosilmetionina: donatore metabolico di gruppi metilici e precursore della forma decarbossilata impiegata nella biosintesi delle poliammine.
SRM	Spermidine synthase: enzima che trasferisce un gruppo aminopropilico alla putrescina formando spermidina.
SMS	Spermine synthase: enzima che converte spermidina in spermina mediante trasferimento aminopropilico.
SIRT1	Sirtuin 1: deacetilasi NAD-dipendente coinvolta in metabolismo, stress e nutrient sensing.
SMOX	Spermine oxidase: enzima che ossida la spermina e può generare perossido di idrogeno.
TFEB	Transcription factor EB: regolatore della biogenesi lisosomiale e dell'autofagia.
ULK1	UNC-51-like kinase 1: chinasi che partecipa all'avvio dell'autofagia ed è regolata dai segnali energetici e nutrizionali.
VPS34	Vacuolar protein sorting 34: fosfatidilinositolo-3-chinasi di classe III coinvolta nella nucleazione delle membrane autofagiche.

Bibliografia

Hofer SJ, et al. Spermidine is essential for fasting-mediated autophagy and longevity. Nature Cell Biology. 2024;26:1571–1584. doi:10.1038/s41556-024-01468-x.

Wirth M, et al. Effects of spermidine supplementation on cognition and biomarkers in older adults with subjective cognitive decline: a randomized clinical trial. JAMA Network Open. 2022. PMID: 35616942.

Wirth M, et al. Effects of spermidine supplementation on cognition and biomarkers in older adults with subjective cognitive decline (SmartAge): study protocol. Alzheimer's Research & Therapy. 2019;11. doi:10.1186/s13195-019-0484-1.

Schwarz C, et al. The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: a randomized controlled trial. Cortex/related trial publication. 2018. PMID: 30388439.

Senekowitsch S, et al. High-dose spermidine supplementation does not increase spermidine levels in blood plasma and saliva of healthy adults: a randomized placebo-controlled pharmacokinetic and metabolomic study. Nutrients. 2023;15:1852. doi:10.3390/nu15081852.

Supplementation of spermidine at 40 mg/day has minimal effects on circulating polyamines: an exploratory double-blind randomized controlled trial in older men. 2024. PMID: 39405978.

Spermidine mitigates immune cell senescence and boosts vaccine responses in healthy older adults: a pilot study. 2026. PMID: 42169618.

Thorup CV, et al. POLYamine treatment in elderly patients with Coronary Artery Disease (POLYCAD): study protocol for a Danish randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Trials. 2025. PMID: 41168834.

Kiechl S, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. American Journal of Clinical Nutrition. 2018. PMID: 29955838.

Dietary pyrroloquinoline quinone and spermidine in healthy longevity: targeting the hallmarks of aging. Frontiers in Aging. 2026. PMID: 42222188.

Polyamine metabolism and anti-tumor immunity. Frontiers in Immunology. 2025. PMID: 40040695.

Polyamine metabolism in cancer: drivers of immune evasion, ferroptosis and therapy resistance. 2025. PMID: 41233302.

Molecular targets of spermidine: implications for cancer suppression. Cellular Stress. 2023. PMID: 37431488.

Spermidine in the aging brain: mechanisms, preclinical evidence, and clinical perspectives. Molecular Biology Reports. 2026. PMID: 42012729.

Spermidine in food and health: biosynthesis, dietary sources, production, and biological functions. Food Chemistry. 2026. PMID: 42235230.

Spermidine suppresses dendritic-cell activation via eIF5A hypusination and metabolic adaptation. Discovery Immunology. 2025. PMID: 40510183.

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.