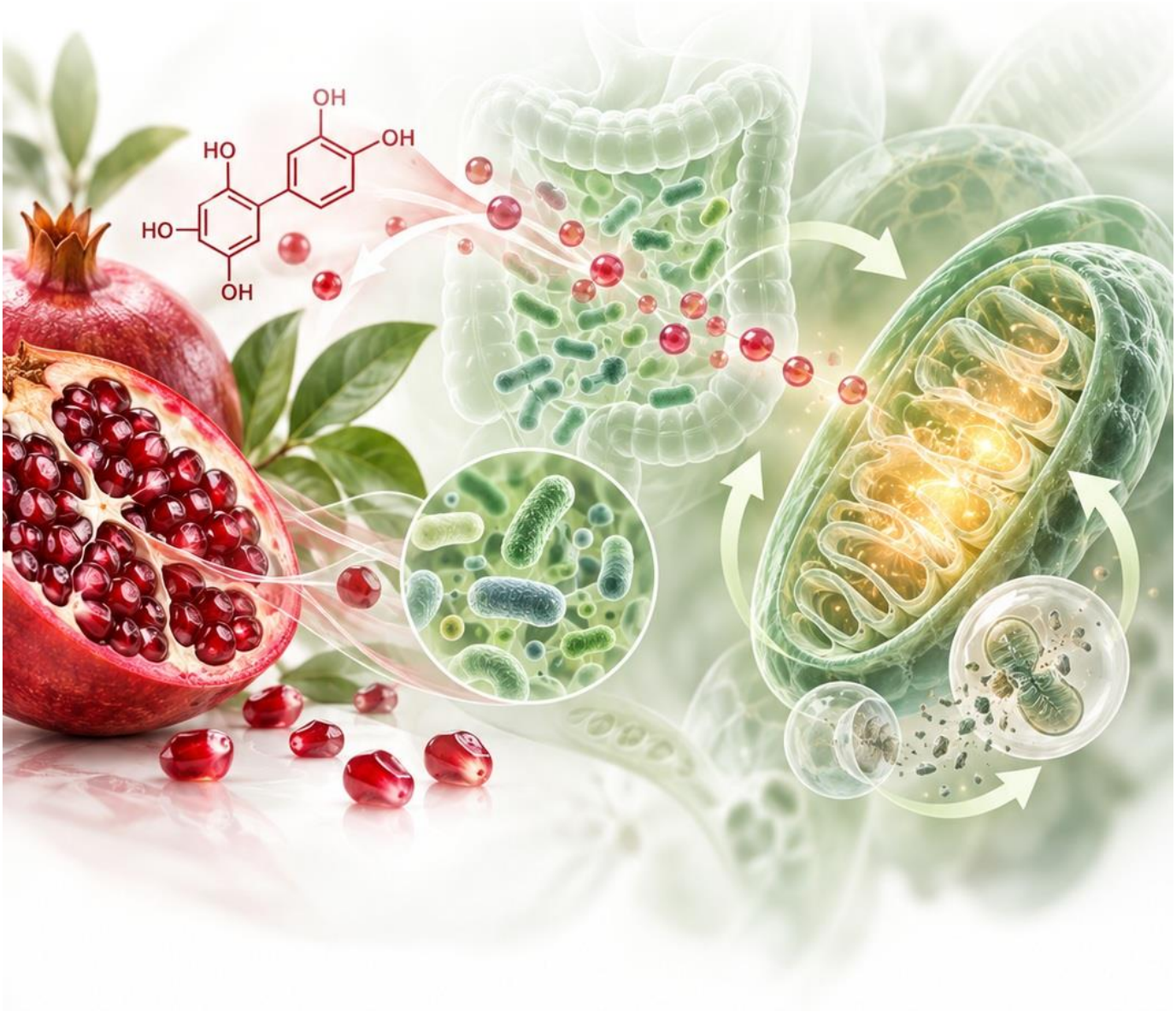
Urolitine

Microbiota, mitofagia e salute mitocondriale

Con focus su urolitina A e sulle principali sinergie nutraceutiche

Giovanni Chetta



Urolitine

Microbiota, mitofagia e salute mitocondriale

Con focus su urolitina A e sulle principali sinergie nutraceutiche

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life · Versione 1.0 – 2026

Nota editoriale. La guida ha finalità divulgative ed educative. Nelle sezioni applicative i dati clinici nell'uomo restano distinti dai risultati preclinici e dalle associazioni sostenute soltanto da un razionale biochimico.

Sommario

Guida alla lettura 4
Introduzione – Perché le urolitine meritano un volume autonomo 4
1. Urolitine: identità chimica e significato biologico....4
1.1 Una famiglia di metaboliti microbici....4
1.2 "Naturale" non significa automaticamente "clinicamente efficace"....5
2. Dall'alimento all'urolitina 5
2.1 Ellagitannini e acido ellagico....5
2.2 Schema: dal vegetale al mitocondrio....6
Cascata microbica delle principali urolitine....6
3. Microbiota e metabotipi delle urolitine 6
3.1 I produttori microbici....6
3.2 Metabotipo A, B e 0....6
4. Assorbimento, coniugazione e biodisponibilità....7
4.1 Aglicone libero, glucuronidi e solfati 7
5. Mitocondrio e controllo di qualità....7
5.1 Perché la mitofagia è centrale 7
5.2 Urolitina A come induttore di mitofagia....8
Schema funzionale della mitofagia....8
5.3 Mitofagia, biogenesi e dinamica: processi diversi 8
5.4 Mitofagia e comunicazione tra reticolo endoplasmatico, mitocondrio e lisosoma 9
6. Segnalazione cellulare: redox, infiammazione e metabolismo 9

7. Muscolo, sarcopenia e invecchiamento funzionale 9
8. Exercise physiology, performance e recupero 10
8.1 Schema: esercizio, mitocondrio e funzione muscolare 10
9. Sistema immunitario e inflammaging 10
10. Intestino, barriera e asse intestino–mitocondrio 11
11. Sistema nervoso, cardiovascolare e metabolismo: cosa sappiamo davvero 11
11.1 Sistema nervoso 11
11.2 Cardiovascolare e metabolismo 11
11.3 Rene, fegato e altri distretti 11
12. Urolitina A e oncologia: rigore necessario 11
13. Studi clinici nell'uomo: lettura critica 12
14. Dose, timing, formulazione e sicurezza 12
14.1 Dosi studiate 12
14.2 Timing 12
14.3 Sicurezza e cautele 12
14.4 Status regolatorio e qualità della materia prima 13
15. Sinergie mitocondriali e nutraceutiche 13
15.1 Urolitina A + PQQ: rimuovere e rinnovare 13
15.2 Urolitina A + CoQ10 13
15.3 Urolitina A + PQQ + CoQ10: la triade mitocondriale 13
15.4 Creatina, aminoacidi essenziali e proteine 14
15.5 Omega-3 e magnesio 14
15.6 Esercizio fisico: la sinergia più solida sul piano fisiologico 14
16. Impostazione biochimico-funzionale 14
17. Monitoraggio: cosa ha senso misurare 15
18. Domande ancora aperte 15
19. Sintesi operativa 15
Glossario 17
Bibliografia 19
L'Autore 21

Guida alla lettura

Il percorso del volume parte dai precursori alimentari, passa attraverso il metabolismo microbico e arriva al mitocondrio. Le urolitine non vengono quindi trattate come molecole isolate: appartengono a una catena funzionale che comprende alimentazione, microbiota, biotrasformazione, assorbimento, metabolismo di fase II e risposta cellulare.

Ogni sigla e ogni acronimo vengono esplicitati alla prima occorrenza significativa del capitolo. Il Glossario finale raccoglie i termini biochimici e clinici più ricorrenti; in questo modo i singoli capitoli possono essere consultati anche separatamente senza perdere i riferimenti essenziali.

Il testo mantiene distinti tre piani: evidenza umana diretta, evidenza preclinica e plausibilità meccanicistica. Questa distinzione evita di sovrapporre un meccanismo biologicamente convincente a un beneficio clinico ancora non dimostrato; il criterio è particolarmente importante per neurologia, apparato cardiovascolare, oncologia e associazioni nutraceutiche.

Livello	Significato	Come viene usato nella guida
Evidenza umana	Risultati ottenuti in studi clinici nell'uomo.	Costituisce il livello più rilevante per sicurezza, dosaggi studiati e possibili effetti funzionali.
Evidenza preclinica	Dati cellulari o animali.	Serve a spiegare meccanismi e ipotesi, non a dimostrare un beneficio clinico.
Sinergia plausibile	Complementarità biochimica senza prova diretta della combinazione.	Viene proposta come ipotesi razionale e dichiarata esplicitamente come non ancora validata.

Introduzione – Perché le urolitine meritano un volume autonomo

Le urolitine occupano una posizione particolare nella nutrizione funzionale: non compaiono negli alimenti nelle quantità utilizzate negli studi sull'uomo ma derivano dalla trasformazione microbica di precursori vegetali. L'esempio più noto è l'urolitina A (UA), prodotta a partire dall'acido ellagico e dagli ellagitannini. Una stessa porzione di melograno, noci o frutti di bosco può generare esposizioni molto diverse tra individui, perché la conversione dipende dalla composizione e soprattutto dalle funzioni del microbiota intestinale.

L'interesse per l'urolitina A (UA) è aumentato dopo la dimostrazione preclinica della sua capacità di promuovere la mitofagia, cioè la rimozione selettiva dei mitocondri danneggiati. Da qui il tema si è esteso dal metabolismo dei polifenoli alla biologia dell'invecchiamento, del muscolo e dell'omeostasi energetica. I dati clinici disponibili mostrano segnali favorevoli su alcuni parametri di forza, endurance muscolare, metabolismo mitocondriale e recupero ma non consentono di presentare l'UA come terapia anti-aging o come trattamento di patologie croniche.

La guida ruota attorno a due domande: come il microbiota genera le urolitine e perché il controllo di qualità mitocondriale rappresenta un bersaglio di interesse. Su questa base viene affrontato anche il tema delle sinergie. Pirrolochinolina chinone (PQQ), coenzima Q10 (CoQ10), creatina, esercizio fisico e altri supporti vengono esaminati distinguendo i dati dimostrati dalle associazioni sostenute soltanto da un razionale biologico.

1. Urolitine: identità chimica e significato biologico

1.1 Una famiglia di metaboliti microbici

Le urolitine sono derivati dibenzo-α-pironici che il microbiota intestinale produce attraverso la progressiva deidrossilazione dell'acido ellagico. Numero e posizione dei gruppi ossidrilici distinguono urolitina A, urolitina B, isourolitina A e gli intermedi più idrossilati. L'urolitina A è oggi la forma con la base meccanicistica e clinica più ampia.

Il loro interesse supera la semplice chimica dei polifenoli. Il vegetale fornisce il precursore, il microbiota realizza passaggi metabolici decisivi e l'ospite assorbe e coniuga i prodotti finali: dieta, capacità metabolica microbica e metabolismo dell'ospite concorrono quindi allo stesso risultato biologico.

La famiglia non si limita alle urolitine A e B. La cascata parte dall'urolitina M5, forma pentidrossilata, e prosegue attraverso intermedi tetra- e tri-idrossilati, fra cui urolitine D, E, M6, C, G e M7; da queste derivano le forme diidrossilate urolitina A e isourolitina A e la forma monoidrossilata urolitina B. Sono state descritte anche varianti della cosiddetta «via R», fra cui M6R, M7R, CR e AR. Nel complesso la letteratura riporta almeno tredici urolitine con i relativi coniugati; molte restano soprattutto utili per ricostruire la biotrasformazione microbica e non dispongono dell'evidenza clinica raggiunta dall'urolitina A (García-Villalba et al., 2022).

Molecola	Origine prevalente	Stato delle conoscenze
Urolitina A (UA)	Conversione microbica dell'acido ellagico.	È la forma più studiata; esistono studi clinici su sicurezza, muscolo, metabolismo mitocondriale e immunità.
Urolitina B (UB)	Ulteriore deidrossilazione di intermedi delle urolitine.	Dati soprattutto preclinici; non va attribuito automaticamente a UB ciò che è stato dimostrato per UA.
Isourolitina A	Metabolita tipico del metabotipo B.	Interessante come indicatore di capacità microbica; evidenza clinica diretta limitata.
Intermedi urolitinici	Passaggi della cascata di deidrossilazione.	Utili per comprendere la biotrasformazione, meno rilevanti sul piano clinico attuale.
Urolitina M5	Primo metabolita pentidrossilato dopo apertura/decarbossilazione dell'acido ellagico.	Nodo iniziale della cascata; rilevanza prevalentemente metabolica.
Urolitine D, E e M6	Intermedi tetraidrossilati ottenuti per deidrossilazione progressiva.	Intermedi della via; aiutano a ricostruire la capacità enzimatica del microbiota.
Urolitine C, G e M7	Intermedi triidrossilati.	Passaggi verso le forme finali; evidenza clinica specifica molto limitata.
Urolitine della via R (M6R, M7R, CR, AR)	Ramo metabolico associato a deidrossilazione in posizione 3.	Identificate in quantità ridotte; significato biologico ancora da definire.

1.2 "Naturale" non significa automaticamente "clinicamente efficace"

L'urolitina A (UA) nasce da una via metabolica naturale; questo dato non dimostra di per sé un'efficacia clinica. Un meccanismo convincente o un risultato positivo in un modello animale possono non tradursi nello stesso effetto nell'uomo. Per questo nel volume gli endpoint clinici vengono valutati separatamente dai biomarcatori e non viene accettata l'equazione «induce mitofagia = previene l'invecchiamento».

2. Dall'alimento all'urolitina

2.1 Ellagitannini e acido ellagico

Gli ellagitannini sono polifenoli idrolizzabili presenti in diversi vegetali. Digestione e idrolisi liberano acido ellagico, che viene assorbito solo in misura limitata e raggiunge in parte il colon. Qui il microbiota può trasformarlo attraverso apertura dell'anello lattonico, decarbossilazione e successive deidrossilazioni fino alla formazione delle urolitine.

Fonte alimentare	Precursori di interesse	Nota pratica
Melograno	Punicalagine, punicalina, derivati dell'acido ellagico.	È la fonte simbolo della via degli ellagitannini ma la quantità di UA prodotta rimane microbiota-dipendente.
Noci	Ellagitannini e acido ellagico.	Apportano anche acidi grassi, fibra e altri polifenoli; il loro effetto non può essere ridotto alla sola UA.
Lamponi, more, fragole e altri frutti di bosco	Ellagitannini in quantità variabile.	La matrice alimentare modifica rilascio e disponibilità dei precursori.
Altri frutti e semi ricchi di ellagitannini	Profilo molto variabile.	Il contenuto del precursore non predice da solo l'esposizione sistemica alle urolitine.

2.2 Schema: dal vegetale al mitocondrio

Ellagitannini alimentari – melograno, noci, frutti di bosco

↓

Idrolisi → acido ellagico

↓

Microbiota intestinale → conversione e deidrossilazione

↓

Urolitine → assorbimento → glucuronidi e solfati circolanti

↓

Tessuti bersaglio → segnali di qualità mitocondriale e risposta cellulare

Didascalia – Il precursore alimentare rappresenta soltanto l'inizio della via. La quantità finale di urolitine dipende dalla capacità metabolica del microbiota e dal successivo metabolismo dell'ospite.

Cascata microbica delle principali urolitine

Acido ellagico → apertura dell'anello lattone e decarbossilazione → urolitina M5

↓

Deidrossilazioni → urolitine D / E / M6 e varianti

↓

Ulteriori deidrossilazioni → urolitine C / G / M7

↓

Rami finali → urolitina A oppure isourolitina A

↓

Nel metabotipo B: ulteriore conversione → urolitina B

Didascalia – Lo schema semplifica una rete metabolica più articolata. Le diramazioni dipendono dal repertorio enzimatico della comunità microbica; per questo le forme finali e i relativi metabotipi variano tra individui.

3. Microbiota e metabotipi delle urolitine

3.1 I produttori microbici

Fra i microrganismi isolati e studiati per la trasformazione dell'acido ellagico compaiono specie dei generi Gordonibacter ed Ellagibacter. Gordonibacter urolithinfaciens e Gordonibacter pamelaeae sono stati associati a passaggi della via urolitinica; Ellagibacter isourolithinifaciens è stato descritto in relazione alla produzione di isourolitina A. Nell'intestino reale il processo non dipende però da una sola specie: cooperazioni microbiche, disponibilità di substrato, pH e contesto dietetico contribuiscono al fenotipo finale.

Per questo motivo l'idea di un semplice «probiotico produttore di urolitina A (UA)» non è oggi traducibile in una prescrizione standard. La produzione dipende da una funzione ecologica della comunità microbica, non dalla sola presenza o assenza di un singolo ceppo.

3.2 Metabotipo A, B e 0

Metabotipo	Profilo metabolico	Interpretazione
A	Produce prevalentemente urolitina A.	Dimostra una via microbica efficiente verso UA.
B	Produce urolitina A insieme a isourolitina A e/o urolitina B.	Riflette una diversa configurazione funzionale del microbiota.
0	Non produce quantità rilevabili delle principali urolitine finali dopo i precursori.	L'assunzione di ellagitannini non garantisce quindi esposizione sistemica a UA.

I tre metabotipi sono stati osservati in studi di intervento condotti su popolazioni diverse per età, stato di salute e fonte di ellagitannini; le percentuali cambiano da una coorte all'altra. In alcune popolazioni con condizioni croniche associate a disbiosi il metabotipo B risulta più rappresentato. Si tratta di un'associazione, non della prova di un rapporto causale e neppure di un test diagnostico.

Punto chiave. Il metabotipo urolitinico esprime una funzione del microbiota. Due persone possono quindi seguire la stessa dieta e raggiungere esposizioni molto diverse a urolitina A.

4. Assorbimento, coniugazione e biodisponibilità

Una volta prodotta nel colon, l'urolitina A (UA) viene assorbita e sottoposta rapidamente al metabolismo di fase II. Nel sangue prevalgono glucuronidi e solfati; l'aglicone libero rappresenta una quota molto più piccola. Questo dato è decisivo quando si confrontano le concentrazioni utilizzate negli esperimenti cellulari con l'esposizione realmente raggiunta nell'uomo.

4.1 Aglicone libero, glucuronidi e solfati

Il punto centrale della biodisponibilità riguarda la forma chimica presente nei tessuti. Dopo l'assorbimento l'urolitina A (UA) viene coniugata rapidamente; nel plasma umano dominano quindi glucuronidi e solfati mentre l'aglicone libero rimane minoritario. Gli studi in vitro che impiegano UA libera vanno letti tenendo conto di questa differenza.

La domanda non è soltanto «quanta UA circola?»; occorre capire quale specie molecolare raggiunge il tessuto e quale forma esercita l'effetto. È stata proposta una deconiugazione locale dei metaboliti di fase II in alcuni microambienti ma il suo peso quantitativo nell'uomo non è ancora definito. Una revisione traslazionale del 2026 indica proprio il rapporto fra forme libere e coniugate fra i nodi ancora aperti della medicina di precisione (Hu, Ling e Jin, 2026).

Specie	Sede/esposizione	Significato	Limite interpretativo
UA aglicone libera	Bassa quota nel circolo; forma spesso usata nei modelli sperimentali.	È la forma più direttamente studiata per i meccanismi cellulari.	Concentrazioni in vitro possono superare quelle fisiologicamente raggiungibili.
UA-glucuronide	Principale forma coniugata nel plasma e nelle urine.	Rappresenta una parte rilevante dell'esposizione sistemica reale.	Attività biologica e accesso tissutale non sono sovrapponibili automaticamente all'aglicone.
UA-solfato	Forma di fase II presente nel circolo e nelle urine.	Contribuisce al profilo farmacocinetico complessivo.	Meno caratterizzata sul piano funzionale.
Deconiugazione locale	Possibile conversione di coniugati verso forme più libere in specifici tessuti o microambienti.	Potrebbe contribuire all'attività locale.	Importanza quantitativa nell'uomo ancora non definita.

La somministrazione diretta di UA riduce la variabilità legata al metabotipo e negli studi sull'uomo produce un'esposizione più prevedibile rispetto ai soli precursori alimentari. Non è però equivalente a una dieta ricca di vegetali: l'alimento apporta anche fibre, minerali e numerosi polifenoli con azioni proprie.

Nella comunicazione commerciale l'UA viene talvolta definita «postbiotico». La definizione internazionale di postbiotico riguarda però preparazioni di microrganismi inattivati e/o loro componenti capaci di apportare un beneficio all'ospite; un metabolita purificato non coincide necessariamente con questa categoria. In questo volume l'UA viene quindi indicata più precisamente come metabolita microbico di origine alimentare.

5. Mitocondrio e controllo di qualità

5.1 Perché la mitofagia è centrale

I mitocondri formano una rete dinamica: si fondono, si dividono, riparano componenti, eliminano porzioni danneggiate e vengono rinnovati. Quando un mitocondrio perde il potenziale di membrana o accumula un danno rilevante, la cellula può separarlo dal resto della rete e indirizzarlo alla degradazione lisosomiale. La mitofagia è il ramo dell'autofagia deputato a questa selezione.

Con l'età e durante uno stress metabolico persistente può peggiorare la qualità della rete mitocondriale. Il problema non consiste soltanto nella quantità di mitocondri disponibili: conta soprattutto la capacità del pool mitocondriale di

adeguarsi alla richiesta energetica mantenendo produzione di adenosina trifosfato (ATP), flessibilità metabolica e segnali redox entro un equilibrio funzionale.

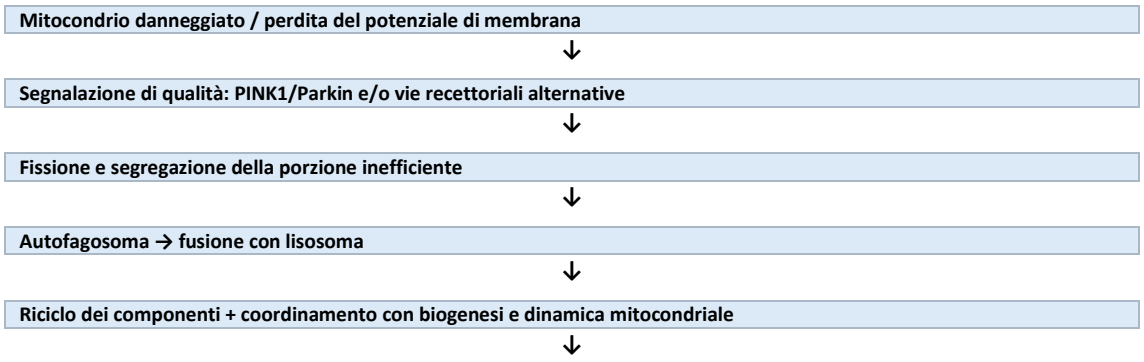
5.2 Urolitina A come induttore di mitofagia

Nel 2016 Ryu e collaboratori hanno identificato l'urolitina A (UA) come induttore di mitofagia in modelli sperimentali; nello stesso lavoro sono stati osservati miglioramenti della funzione muscolare nei roditori e un prolungamento della vita in Caenorhabditis elegans. Studi successivi hanno collegato l'UA, secondo il modello considerato, alla via PINK1/Parkin, al flusso autofagico-lisosomiale, alla dinamica mitocondriale e alla regolazione del metabolismo energetico.

Nella via canonica PINK1/Parkin, PTEN-induced kinase 1 (PINK1) si accumula sulla membrana esterna del mitocondrio depolarizzato e favorisce il reclutamento e l'attivazione di Parkin, E3 ubiquitin-ligasi codificata dal gene PRKN. L'ubiquitinazione delle proteine di membrana facilita il riconoscimento dell'organello da parte della macchina autofagica. Nei modelli sperimentali l'UA può sostenere questa via; la mitofagia utilizza però anche meccanismi alternativi e nell'uomo non esiste ancora un test clinico di routine capace di misurarne direttamente il flusso in vivo.

La mitofagia non viene misurata routinariamente in vivo nell'uomo. I trial ricorrono quindi a indicatori indiretti: espressione di geni e proteine mitocondriali nel muscolo, acilcarnitine plasmatiche, metabolomica, proteomica e test funzionali. Questi dati possono descrivere una firma molecolare compatibile con una migliore salute mitocondriale; non dimostrano un ringiovanimento dell'organismo.

Schema funzionale della mitofagia



Didascalia – La mitofagia è un processo dinamico. L'eliminazione del mitocondrio danneggiato acquista significato soltanto quando resta coordinata con fissione, fusione, funzione lisosomiale e rinnovamento della rete.

5.3 Mitofagia, biogenesi e dinamica: processi diversi

Processo	Funzione	Relazione con UA
Mitofagia	Rimuove selettivamente mitocondri o porzioni mitocondriali danneggiati.	È il meccanismo più caratteristico associato all'UA nei modelli sperimentali.
Biogenesi mitocondriale	Aumenta la sintesi di componenti e la formazione di nuova massa mitocondriale.	Non va automaticamente dedotta dalla mitofagia; negli studi umani l'effetto sulla biogenesi non è uniforme.
Fusione/fissione	Rimodella la rete mitocondriale per distribuzione, riparazione e segregazione del danno.	Può partecipare al contesto di qualità mitocondriale; evidenza clinica specifica limitata.
OXPHOS	Fosforilazione ossidativa e produzione di ATP attraverso la catena respiratoria.	UA può modulare marcatori di efficienza ma non ha aumentato in modo coerente la produzione massima di ATP negli RCT.

5.4 Mitofagia e comunicazione tra reticolo endoplasmatico, mitocondrio e lisosoma

Il mitocondrio lavora all'interno di una rete di contatti fisici e funzionali. Il reticolo endoplasmatico (RE) partecipa con esso alla regolazione di calcio, lipidi e segnali di stress; le regioni di contatto sono spesso indicate come mitochondria-associated membranes (MAM). Il lisosoma completa la fase degradativa della mitofagia e restituisce alla cellula componenti riutilizzabili.

Una revisione del 2026 ha descritto l'UA come possibile modulatore sperimentale di questa comunicazione interorganellare. In nematodi e cellule di mammifero l'UA ha aumentato i contatti RE-mitocondrio, favorito il passaggio di Ca^{2+} verso il mitocondrio attraverso il mitochondrial calcium uniporter (MCU), attivato la dynamin-related protein 1 (DRP1) e sostenuto fissione, mitofagia e funzione lisosomiale. Il quadro è biologicamente interessante ma resta preclinico e non può essere trasformato in una promessa terapeutica nell'uomo (Kitopoulou et al., 2026).

Reticolo endoplasmatico Ca^{2+} · lipidi · stress	Mitocondrio energia · dinamica · DRP1	Lisosoma degradazione · riciclo
↓	↓	↓
Mitofagia e controllo di qualità come nodo di coordinamento interorganellare		

Didascalia – Lo schema riassume i rapporti fra RE, mitocondrio e lisosoma. Le frecce rappresentano un coordinamento funzionale, non una sequenza lineare obbligatoria.

6. Segnalazione cellulare: redox, infiammazione e metabolismo

Qualità mitocondriale, infiammazione, stress ossidativo e metabolismo dei substrati sono strettamente collegati. Un mitocondrio danneggiato può liberare specie reattive dell'ossigeno (ROS), DNA mitocondriale e altri segnali di pericolo capaci di amplificare la risposta infiammatoria. La rimozione degli organelli inefficienti può quindi modificare anche circuiti che vanno oltre la produzione di ATP.

Nei modelli cellulari e animali l'urolitina A (UA) è stata associata alla modulazione di nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) e del relativo antioxidant response element (ARE), nuclear factor kappa B (NF-κB), inflammasoma NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3), AMP-activated protein kinase (AMPK), sirtuin 1 (SIRT1) e peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α). Queste vie partecipano alla risposta redox, all'infiammazione e all'adattamento energetico. La modulazione di una via di segnalazione non basta però a dimostrare un beneficio clinico.

Asse	Significato biologico	Livello interpretativo
NRF2/ARE	Risposta adattativa antiossidante ed elettrofila.	Prevalentemente preclinico per UA.
NF-κB / citochine	Regolazione della risposta infiammatoria.	Biomarcatori infiammatori sono stati esplorati anche in trial umani; il quadro resta eterogeneo.
NLRP3	Inflammasoma sensibile a segnali di danno e stress mitocondriale.	Dati soprattutto preclinici.
AMPK–SIRT1–PGC-1α	Adattamento energetico e programmi mitocondriali.	Razionale forte ma non equivale a prova di biogenesi clinicamente rilevante.

7. Muscolo, sarcopenia e invecchiamento funzionale

Il muscolo scheletrico è oggi il distretto per il quale l'urolitina A (UA) dispone della base clinica più consistente. L'invecchiamento muscolare coinvolge massa, controllo neuromuscolare, infiammazione, capacità ossidativa e risposta all'esercizio; il mitocondrio rappresenta quindi un bersaglio plausibile senza essere l'unico elemento del problema.

Nel trial pubblicato su JAMA Network Open nel 2022, 66 adulti tra 65 e 90 anni hanno ricevuto 1.000 mg/die di UA o placebo per quattro mesi. Gli endpoint primari, distanza al test del cammino di 6 minuti e produzione massima di adenosina trifosfato (ATP) nel muscolo della mano, non sono migliorati in modo significativo rispetto al placebo. Alcuni endpoint secondari di endurance muscolare sono invece migliorati; si sono inoltre ridotte diverse acilcarnitine plasmatiche e alcuni segnali infiammatori. Il risultato merita attenzione ma non dimostra ancora un'efficacia clinica definitiva.

Nel trial ATLAS, condotto su adulti di mezza età sovrappeso e non allenati, 500 o 1.000 mg/die per quattro mesi hanno migliorato la forza di alcuni gruppi muscolari e modificato biomarcatori mitocondriali. L'endpoint primario della potenza di picco non ha però mostrato un vantaggio significativo. Il quadro resta quindi selettivo: alcuni parametri rispondono e altri no.

Interpretazione clinica. L'UA non sostituisce allenamento di forza, apporto proteico adeguato, correzione della carenza di vitamina D, sonno e ricerca delle cause mediche della perdita muscolare. Può essere valutata come supporto all'interno di una strategia più ampia.

8. Exercise physiology, performance e recupero

L'esercizio fisico è uno dei principali stimoli fisiologici per turnover mitocondriale, coattivatore 1-alfa del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PGC-1α), capacità ossidativa e controllo della qualità cellulare. L'associazione fra esercizio e UA possiede per questo un razionale più solido di molte combinazioni nutraceutiche: l'UA interviene su un sistema che l'allenamento rimodella già in modo fisiologico.

Uno studio del 2024 condotto su venti uomini allenati con i pesi ha valutato 1 g/die di urolitina A (UA) per otto settimane. Non tutti i test di forza massimale hanno mostrato differenze significative; sono stati però osservati miglioramenti della contrazione isometrica massima e delle ripetizioni a esaurimento, insieme a variazioni di alcuni marcatori infiammatori e di stress ossidativo. Il campione ridotto impone una lettura prudente.

Nel 2025 un trial su 42 corridori di alto livello, svolto durante un training camp in quota, ha utilizzato 1.000 mg/die per quattro settimane. La prestazione sui 3.000 metri non è migliorata in modo significativo rispetto al placebo; sono emerse invece una minore percezione dello sforzo, valori inferiori di alcuni marcatori indiretti di danno muscolare e segnali proteomici mitocondriali. Il dato orienta più verso il recupero che verso un effetto ergogenico diretto.

8.1 Schema: esercizio, mitocondrio e funzione muscolare

Età / sedentarietà / carico → stress e perdita di qualità	Esercizio programmato → stimolo primario adattativo	UA come possibile adjunct → controllo di qualità mitocondriale	Esito da misurare → forza, endurance, recupero
→	→	→	✓

Didascalia – L'esercizio resta lo stimolo fisiologico principale. L'UA può essere valutata come supporto aggiuntivo; il giudizio va affidato agli outcome funzionali della persona e non al solo razionale mitocondriale.

9. Sistema immunitario e inflammaging

La disfunzione mitocondriale partecipa anche al declino immunitario associato all'età. Le cellule T rimodellano rapidamente il proprio metabolismo quando passano dallo stato naïve all'attivazione o alla memoria; qualità mitocondriale, ossidazione degli acidi grassi e disponibilità energetica contribuiscono quindi al destino cellulare.

In un trial randomizzato del 2025, 50 adulti sani di mezza età hanno assunto 1.000 mg/die di urolitina A (UA) per quattro settimane. Sono state osservate modifiche di sottopopolazioni di linfociti T CD8+ (cluster of differentiation 8 positive) verso fenotipi meno terminalmente esauriti e una maggiore capacità di ossidazione degli acidi grassi. Il risultato è interessante ma riguarda un periodo breve e soprattutto endpoint immunometabolici; non dimostra una riduzione delle infezioni né un «ringiovanimento immunitario» clinicamente accertato.

Il concetto di inflammaging aiuta a leggere il rapporto fra mitocondri inefficienti, segnali di danno e infiammazione cronica di basso grado. L'UA potrebbe intervenire su questo circuito migliorando il controllo mitocondriale; resta da definire quanto tale effetto incida realmente sugli esiti clinici a lungo termine.

10. Intestino, barriera e asse intestino–mitocondrio

L'intestino è sia il luogo nel quale si formano le urolitine sia un possibile bersaglio dei loro effetti. I modelli preclinici descrivono azioni sulla barriera epiteliale, sulle giunzioni strette, sull'infiammazione locale e sulla composizione microbica. Nell'uomo non è invece dimostrato che la supplementazione di UA produca un rimodellamento stabile e clinicamente rilevante del microbiota.

Conviene separare due domande: «chi produce urolitina A (UA)?» e «l'UA modifica il microbiota?». La prima dispone di una base solida, perché i metabotipi dipendono dalla comunità microbica. La seconda rimane molto meno definita. La somministrazione diretta non richiede un metabotipo produttore ma non corregge automaticamente l'eventuale disbiosi associata a un metabotipo 0.

Nella prospettiva della medicina del terreno la priorità resta la costruzione di un ecosistema favorevole: alimentazione ricca di vegetali tollerati, fibre adeguate, attività fisica, sonno e riduzione dei fattori che impoveriscono la diversità microbica. L'UA può inserirsi nel programma ma non sostituisce il lavoro sul microbiota.

11. Sistema nervoso, cardiovascolare e metabolismo: cosa sappiamo davvero

11.1 Sistema nervoso

Numerosi modelli sperimentali collegano l'urolitina A (UA) a neuroinfiammazione, mitofagia, omeostasi del calcio, microglia e proteostasi. Il quadro è coerente con il ruolo dei mitocondri nelle malattie neurodegenerative ma la traduzione clinica è ancora insufficiente. Non esistono prove che consentano di utilizzare UA come trattamento della malattia di Alzheimer, della malattia di Parkinson o di altre patologie neurologiche.

Un filone emergente riguarda il DNA mitocondriale (mtDNA). Quando mitocondri gravemente danneggiati rilasciano mtDNA nel citosol, il materiale può attivare cyclic GMP-AMP synthase e stimulator of interferon genes (asse cGAS-STING), favorendo programmi interferonici e neuroinfiammatori. Nei modelli preclinici l'UA è stata associata a una riduzione dei segnali NF-κB, NLRP3 e cGAS-STING insieme al recupero della mitofagia PINK1/Parkin.

In neurologia la distinzione fra meccanismo e prova clinica è particolarmente importante. Al 2026 gli studi nell'uomo documentano soprattutto sicurezza, farmacocinetica, coinvolgimento di bersagli mitocondriali e alcuni esiti muscolari; non risultano ancora trial completati che dimostrino un effetto disease-modifying nella malattia di Alzheimer o di Parkinson. L'UA va quindi considerata un candidato neuro-nutraceutico in fase di studio, non una terapia neurologica dimostrata (Oswal e Rane, 2026).

11.2 Cardiovascolare e metabolismo

Studi in vitro e modelli animali descrivono effetti su endotelio, stress ossidativo, metabolismo lipidico e risposta infiammatoria. I dati clinici disponibili non consentono però di considerare l'UA un trattamento cardiovascolare o metabolico. La revisione sistematica sull'invecchiamento umano pubblicata nel 2024 non ha mostrato benefici coerenti su antropometria o outcome cardiovascolari.

11.3 Rene, fegato e altri distretti

Rene e fegato hanno un'elevata richiesta energetica e dipendono da un controllo mitocondriale efficiente. L'UA è stata studiata in modelli di danno renale, epatico e metabolico ma l'evidenza clinica resta troppo scarsa per costruire protocolli terapeutici specifici. Questi ambiti appartengono ancora alle prospettive di ricerca e non alle indicazioni consolidate.

12. Urolitina A e oncologia: rigore necessario

Gli studi cellulari attribuiscono alle urolitine effetti su proliferazione, apoptosi, autofagia, metabolismo e segnali infiammatori in diverse linee tumorali. Il passaggio dal modello cellulare al paziente oncologico è particolarmente

delicato: concentrazione, biodisponibilità, microambiente tumorale e interazione con i farmaci possono modificare profondamente il risultato.

Le evidenze disponibili non permettono di proporre l'urolitina A (UA) come trattamento anticancro né di associare automaticamente autofagia o mitofagia a un effetto antitumorale. In oncologia questi processi possono assumere significati diversi secondo il tumore, lo stadio e la terapia. Ogni eventuale supplementazione in un paziente oncologico richiede quindi il confronto con l'équipe curante.

13. Studi clinici nell'uomo: lettura critica

Studio	Popolazione e durata	Dose	Risultati principali	Limiti
Andreux et al., 2019	Anziani sani e sedentari; fase 1, dose singola e 4 settimane.	Dosi multiple, inclusi 500 e 1.000 mg/die.	Buona tollerabilità; modifiche di acilcarnitine ed espressione genica mitocondriale.	Studio iniziale, breve; biomarcatori più che outcome clinici.
Liu et al., 2022	66 adulti 65–90 anni; 4 mesi.	1.000 mg/die.	Migliore endurance di alcuni muscoli e biomarcatori; endpoint primari six-minute walk test (6MWT) e ATP massimo non significativi vs placebo.	Campione limitato; popolazione relativamente sana.
Singh et al., 2022 – ATLAS	88 adulti di mezza età, sovrappeso e non allenati; 4 mesi.	500 o 1.000 mg/die.	Miglioramenti di forza selettiva e segnali mitocondriali; nessun vantaggio significativo sull'endpoint primario di potenza di picco.	Diversi endpoint esplorativi; sponsor industriale.
Zhao et al., 2024	20 uomini allenati con i pesi; 8 settimane.	1.000 mg/die.	Miglioramento di maximal voluntary isometric contraction (MVIC) e ripetizioni a esaurimento; non tutti i test di forza massimale significativi.	Campione molto piccolo.
Trial immunitario, 2025	50 adulti sani di mezza età; 4 settimane.	1.000 mg/die.	Variazioni di cellule CD8+ e ossidazione degli acidi grassi.	Endpoint immunometabolici, durata breve.
Whitfield et al., 2025	42 corridori di alto livello; 4 settimane in training camp.	1.000 mg/die.	Nessun miglioramento significativo del 3.000 m; minore RPE e CK, segnali proteomici mitocondriali.	Contesto altamente specifico; sottogruppi bioptici piccoli.

La metanalisi pubblicata nel 2026 ha incluso cinque trial clinici randomizzati controllati (RCT) per un totale di 236 partecipanti. Solo il test del cammino di 6 minuti presentava dati abbastanza omogenei per una sintesi quantitativa; la differenza media aggregata non ha raggiunto la significatività statistica e la certezza dell'evidenza è stata giudicata bassa. Forza, endurance, capacità aerobica e biomarcatori hanno mostrato risultati eterogenei: utili per orientare la ricerca ma ancora insufficienti per definire un effetto clinico riproducibile nelle diverse popolazioni.

Conclusione dei trial clinici randomizzati controllati (RCT). L'UA dispone di dati umani reali, soprattutto sulla sicurezza a breve termine e su alcuni endpoint muscolari e mitocondriali. La base clinica resta però molto più piccola di quella disponibile per esercizio, proteine, creatina e correzione delle carenze nutrizionali.

14. Dose, timing, formulazione e sicurezza

14.1 Dosi studiate

Gli studi clinici sull'urolitina A (UA) hanno utilizzato dosi differenti. Nelle somministrazioni prolungate ricorre soprattutto l'intervallo 500–1.000 mg/die; 1.000 mg/die è la dose più frequente nei trial recenti su muscolo, esercizio e immunità. Una dose studiata non è però automaticamente necessaria né ottimale per ogni persona.

La farmacocinetica dell'UA somministrata direttamente è più prevedibile rispetto alla sola assunzione di ellagitannini. Non esistono tuttavia un target plasmatico clinico validato o un test di routine che permetta di titolare la dose sulla base della concentrazione ematica.

14.2 Timing

Nessuna evidenza convincente impone oggi un orario circadiano specifico. Nei programmi orientati al muscolo è ragionevole collocare l'assunzione in una fascia compatibile con la routine e con l'allenamento, privilegiando l'aderenza. L'UA non sostituisce il pasto post-esercizio né un adeguato apporto proteico.

14.3 Sicurezza e cautele

Nei periodi studiati, in genere fino a quattro mesi, l'UA ha mostrato una buona tollerabilità e non sono emerse differenze importanti negli eventi avversi rispetto al placebo nelle popolazioni considerate. Restano però carenti i

dati sull'uso pluriennale, sulla gravidanza, sull'allattamento, sull'età pediatrica e su molte patologie croniche complesse.

- Valutare con il medico l'impiego in presenza di insufficienza renale o epatica significativa, terapia oncologica, politerapia o condizioni cliniche instabili.
- Non sono ben caratterizzate tutte le possibili interazioni farmacologiche; l'assenza di segnalazioni non equivale a prova di assenza di interazioni.
- Preferire prodotti con tracciabilità, standardizzazione e controlli di purezza; la qualità della materia prima conta quanto il dosaggio dichiarato.
- Interrompere e rivalutare in caso di sintomi nuovi o temporalmente associati all'inizio della supplementazione.

14.4 Status regolatorio e qualità della materia prima

Negli Stati Uniti l'urolitina A è stata oggetto della GRAS Notice n. 791. La Food and Drug Administration (FDA) ha comunicato di non avere domande sulla conclusione GRAS del notificante per gli usi alimentari descritti nella notifica. Tale passaggio riguarda la sicurezza per quegli usi; non equivale a un'approvazione come farmaco e non dimostra efficacia terapeutica.

Nell'Unione Europea lo status deve essere verificato al momento della pubblicazione e nel Paese di utilizzo. Nel 2026 la Commissione europea elenca una domanda relativa a Urolithin A fra le pratiche Novel Food. La disponibilità commerciale non basta quindi a definire lo status regolatorio. Conformità normativa, purezza, tracciabilità e qualità della materia prima vanno valutate separatamente dal razionale biologico.

15. Sinergie mitocondriali e nutraceutiche

Il termine «sinergia» viene spesso impiegato con troppa facilità. In questo capitolo indica soltanto una complementarità di bersaglio biochimico; quando mancano studi diretti sulla combinazione il limite viene dichiarato esplicitamente. L'obiettivo non consiste nell'accumulare integratori bensì nel capire se leve diverse agiscono su passaggi differenti dello stesso sistema.

15.1 Urolitina A + PQQ: rimuovere e rinnovare

Sul piano concettuale una delle associazioni più interessanti è urolitina A (UA) + pirrolochinolina chinone (PQQ). L'UA è studiata soprattutto per il controllo di qualità mitocondriale e la mitofagia; nei modelli cellulari la PQQ attiva programmi collegati a cAMP response element-binding protein (CREB) e peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1α) e può aumentare marcatori di biogenesi mitocondriale. In un piccolo studio umano associato ad allenamento di endurance, 20 mg/die di PQQ hanno aumentato PGC-1α muscolare senza produrre un chiaro vantaggio prestativo rispetto al placebo.

Il razionale è semplice: l'UA potrebbe favorire la selezione e la rimozione degli organelli inefficienti; la PQQ potrebbe sostenere segnali di rinnovamento. Mancano però studi clinici controllati che dimostrino la superiorità di UA + PQQ rispetto alle singole sostanze. È quindi corretto parlare di «sinergia biologicamente plausibile», non di «sinergia clinicamente provata».

15.2 Urolitina A + CoQ10

Il coenzima Q10 (CoQ10) trasferisce elettroni tra i complessi I/II e III della catena respiratoria e partecipa anche all'equilibrio redox delle membrane. La complementarità con UA differisce quindi da quella proposta per PQQ: l'UA riguarderebbe soprattutto il turnover qualitativo del mitocondrio; CoQ10 interviene direttamente nella bioenergetica della membrana interna. Anche per questa combinazione mancano trial specifici.

15.3 Urolitina A + PQQ + CoQ10: la triade mitocondriale

Urolitina A (UA) **mitofagia e controllo qualità**	**PQQ** **segnali di biogenesi / PGC-1α**	**CoQ10** **catena respiratoria e redox**
↓	↓	↓
Obiettivo teorico comune: qualità + rinnovamento + funzione respiratoria		

Didascalia – La «triade mitocondriale» è un modello concettuale. I tre rami procedono in parallelo e convergono su qualità, rinnovamento e funzione respiratoria; le frecce non descrivono una sequenza biochimica UA → PQQ → CoQ10 e non dimostrano la superiorità clinica della combinazione.

15.4 Creatina, aminoacidi essenziali e proteine

La creatina agisce su una scala temporale diversa dal turnover mitocondriale. Il sistema creatina/fosfocreatina trasferisce gruppi fosfato ad alta energia e sostiene la rapida rigenerazione di adenosina trifosfato (ATP). UA + creatina possiede quindi un razionale muscolare, soprattutto in presenza di allenamento di forza; non esistono però prove dirette di una sinergia farmacodinamica fra le due sostanze.

Aminoacidi essenziali e adeguato apporto proteico forniscono il substrato necessario alla sintesi proteica miofibrillare. Un programma per la sarcopenia resta incompleto se cerca di migliorare la qualità mitocondriale senza garantire stimolo meccanico e disponibilità di aminoacidi.

15.5 Omega-3 e magnesio

Gli omega-3 a lunga catena influenzano composizione delle membrane, mediatori lipidici e risposta infiammatoria; il magnesio partecipa a numerose reazioni che utilizzano ATP, presente fisiologicamente soprattutto come complesso Mg-ATP. Entrambi possono trovare spazio in un programma metabolico ma non vanno definiti «potenziatori dell'UA» senza prove specifiche.

15.6 Esercizio fisico: la sinergia più solida sul piano fisiologico

L'esercizio è il partner fisiologico più importante perché stimola nello stesso tempo turnover mitocondriale, biogenesi, captazione del glucosio, adattamento vascolare e meccanotrasduzione. Negli studi su atleti l'UA ha modificato alcuni marcatori di recupero mentre l'allenamento proseguiva. Il dato non dimostra una sinergia quantitativa ma colloca la supplementazione dentro uno stimolo fisiologico ben documentato.

Associazione	Bersaglio complementare	Forza del razionale	Prova diretta della combinazione
UA + PQQ	Mitofagia + segnali di biogenesi mitocondriale.	Alta sul piano meccanicistico.	Non dimostrata in RCT specifici.
UA + CoQ10	Qualità mitocondriale + catena respiratoria/redox di membrana.	Alta sul piano biochimico.	Non dimostrata in RCT specifici.
UA + PQQ + CoQ10	Turnover + rinnovamento + supporto respiratorio.	Interessante come modello integrato.	Non dimostrata.
UA + creatina	Qualità mitocondriale + sistema fosfocreatina/ATP.	Alta per il muscolo.	Non dimostrata.
UA + proteine/EAA	Metabolismo energetico + sintesi proteica.	Alta nel contesto muscolare.	Non dimostrata come sinergia UA-specifica.
UA + esercizio	Controllo mitocondriale + adattamento fisiologico globale.	Molto alta.	Studi con UA durante allenamento esistono ma non isolano una vera interazione sinergica.
UA + omega-3	Mitocondrio + membrane/mediatori lipidici.	Plausibile.	Non dimostrata.

16. Impostazione biochimico-funzionale

L'urolitina A (UA) acquista significato soprattutto quando il programma parte dal problema funzionale e non dal prodotto. Occorre prima definire l'obiettivo: sarcopenia o perdita di forza, recupero da carichi di allenamento, ridotta capacità aerobica, supporto mitocondriale nell'invecchiamento oppure interesse preventivo. Priorità e rapporto beneficio/costo cambiano con il contesto.

Obiettivo	Priorità non nutraceutiche	Ruolo possibile di UA	Indicatori utili
Healthy aging / forza	Allenamento contro resistenza, sonno, proteine adeguate, correzione carenze.	Supporto aggiuntivo da valutare se il quadro è coerente.	Forza di presa, chair-stand, composizione corporea, performance funzionale.
Endurance / recupero	Programmazione carichi, disponibilità energetica, carboidrati e proteine, ferro se indicato.	Possibile modulazione del recupero e di marker mitocondriali.	rating of perceived exertion (RPE), performance specifica, creatine kinase (CK) solo se clinicamente utile, peak oxygen uptake (VO_2peak)/threshold in contesti sportivi.
Fragilità / sarcopenia	Valutazione medica, cause endocrine/neurologiche, nutrizione, fisioterapia.	Non sostituisce diagnosi né riabilitazione; possibile adjunct selezionato.	Short Physical Performance Battery (SPPB), gait speed, grip strength, massa magra, stato nutrizionale.

Obiettivo	Priorità non nutraceutiche	Ruolo possibile di UA	Indicatori utili
Metabolismo / infiammazione	Peso corporeo, dieta, attività, sonno, gestione delle patologie.	Razionale ancora esplorativo per outcome clinici.	high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), profilo glicemico e lipidico secondo indicazione clinica.

17. Monitoraggio: cosa ha senso misurare

Non esiste oggi un pannello di laboratorio validato per misurare «l'effetto dell'urolitina A (UA)». Acilcarnitine, proteomica muscolare e altri biomarcatori impiegati nei trial appartengono soprattutto alla ricerca. Nella pratica il monitoraggio deve quindi seguire l'obiettivo funzionale e la situazione clinica di partenza.

- Performance muscolare: forza di presa, sit-to-stand, test specifici di endurance e, quando appropriato, test del cammino di 6 minuti.
- Composizione corporea: massa magra e stato di idratazione, preferibilmente con metodo ripetibile e standardizzato.
- Metabolismo: glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), profilo lipidico e altri parametri soltanto se pertinenti alla persona, non come "test dell'UA".
- Infiammazione: proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) può essere utile nel quadro generale ma varia per infezioni, traumi, esercizio intenso e molte altre cause.
- Sicurezza: funzione epatica e renale quando il contesto clinico o la politerapia lo richiedono.

Regola pratica. Il beneficio deve comparire nel parametro che conta per la persona. Un biomarcatore migliore, in assenza di un vantaggio funzionale o clinico, non basta a definire il programma efficace.

18. Domande ancora aperte

- Qual è la durata minima necessaria per ottenere un effetto funzionale stabile e quanto dura il beneficio dopo sospensione?
- **Esistono responder e non-responder anche quando si somministra urolitina A (UA) direttamente, indipendentemente dal metabotipo?**
- Quali popolazioni traggono il maggiore beneficio: anziani fragili, adulti sedentari, sportivi o soggetti con specifiche disfunzioni mitocondriali?
- UA + PQQ o UA + CoQ10 producono un vantaggio misurabile rispetto alle singole molecole?
- Qual è la relazione tra UA, farmaci che influenzano metabolismo e mitocondri, e adattamento all'esercizio nel lungo periodo?
- Quali biomarcatori possono predire la risposta individuale senza ricorrere a tecniche di ricerca costose?
- L'effetto immunometabolico osservato nel breve periodo si traduce in benefici clinici misurabili negli anni?

Queste domande segnano il confine fra ciò che sappiamo e ciò che resta da dimostrare. Il punto di forza dell'UA è il collegamento fra microbiota e controllo mitocondriale, sostenuto ormai anche da dati umani; il limite attuale è rappresentato dal numero ancora ridotto di trial, dalla loro durata relativamente breve e dall'eterogeneità degli endpoint.

19. Sintesi operativa

La sintesi seguente raccoglie i punti essenziali sull'urolitina A (UA) e mantiene distinti tre livelli: dati clinici, razionale meccanicistico e ipotesi ancora da verificare.

Domanda	Risposta sintetica
Che cos'è?	Un metabolita prodotto dal microbiota a partire da acido ellagico ed ellagitannini; l'urolitina A è la forma più studiata.

Domanda	Risposta sintetica
Qual è il meccanismo più caratteristico?	Induzione del controllo di qualità mitocondriale e della mitofagia nei modelli sperimentali.
Esistono dati nell'uomo?	Sì: sicurezza a breve-medio termine e segnali su muscolo, metabolismo mitocondriale, recupero e immunometabolismo.
È già un anti-aging dimostrato?	No. Gli outcome clinici sono ancora limitati ed eterogenei.
La dieta basta per ottenere UA?	Non sempre: dipende dal metabotipo del microbiota.
UA + PQQ ha senso?	Sì come razionale di mitofagia + segnali di biogenesi ma la combinazione non è ancora validata da RCT dedicati.
Qual è la sinergia più importante?	L'esercizio fisico, perché agisce in modo fisiologico sull'intero sistema muscolo–mitocondrio.
Dose clinicamente più studiata?	500–1.000 mg/die nelle somministrazioni prolungate; 1.000 mg/die è frequente nei trial recenti.

Glossario

Termine	Definizione
6MWT	Six-minute walk test; test del cammino di 6 minuti.
AMPK	AMP-activated protein kinase; sensore energetico cellulare che risponde al rapporto AMP/ATP.
ARE	Antioxidant response element; sequenza regolatoria del DNA attivata, tra gli altri, da NRF2 per coordinare geni della risposta citoprotettiva.
ATP	Adenosina trifosfato; principale valuta energetica immediata della cellula.
CD8+	Cluster of differentiation 8 positive; identifica soprattutto una popolazione di linfociti T citotossici, pur non essendo esclusivo in senso assoluto.
cGAS-STING	Cyclic GMP-AMP synthase–stimulator of interferon genes; asse di immunità innata che può essere attivato da DNA citosolico, incluso mtDNA rilasciato da mitocondri danneggiati.
CK	Creatine kinase; enzima del sistema creatina/fosfocreatina, usato anche come marker indiretto di danno muscolare.
CoQ10	Coenzima Q10 o ubiquinone; componente lipofila della catena respiratoria mitocondriale.
CREB	cAMP response element-binding protein; fattore di trascrizione coinvolto in numerosi programmi adattativi.
DNA	Acido desossiribonucleico; materiale genetico cellulare. Nel testo, mtDNA indica il DNA mitocondriale.
DRP1	Dynamin-related protein 1; GTPasi centrale nella fissione mitocondriale.
EAA	Essential amino acids; aminoacidi essenziali.
Ellagitannini	Polifenoli idrolizzabili che possono liberare acido ellagico e alimentare la via microbica delle urolitine.
HbA1c	Emoglobina glicata; indicatore dell’esposizione glicemica media delle settimane precedenti.
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein; proteina C-reattiva misurata con metodica ad alta sensibilità, usata come marcatore aspecifico di infiammazione di basso grado.
Inflammaging	Infiammazione cronica di basso grado associata all’invecchiamento.
MAM	Mitochondria-associated membranes; regioni di contatto funzionale tra reticolo endoplasmatico e mitocondri.
MCU	Mitochondrial calcium uniporter; complesso della membrana mitocondriale interna che consente l’ingresso di Ca^{2+} nella matrice.
Metabotipo	Fenotipo metabolico del microbiota definito, in questo contesto, dal profilo di urolitine prodotto da ellagitannini/acido ellagico.
Mitofagia	Autofagia selettiva dei mitocondri danneggiati o non più efficienti.
mtDNA	Mitochondrial DNA; DNA contenuto nei mitocondri, capace di agire come segnale di danno quando compare nel citosol.
MVIC	Maximal voluntary isometric contraction; massima contrazione isometrica volontaria, utilizzata come misura di forza in alcuni studi.
NF-κB	Nuclear factor kappa B; famiglia di fattori di trascrizione centrale nella risposta infiammatoria.
NLRP3	Inflammasoma che integra segnali di stress e danno cellulare.

Termine	Definizione
NRF2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; regolatore della risposta antiossidante ed elettrofila.
OXPHOS	Oxidative phosphorylation; fosforilazione ossidativa mitocondriale.
Parkin/PRKN	Parkin è una E3 ubiquitin-ligasi codificata dal gene PRKN e coinvolta nella marcatura di mitocondri danneggiati per la mitofagia.
PGC-1α	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; coattivatore chiave dei programmi mitocondriali.
PINK1	PTEN-induced kinase 1; chinasi sensibile al danno mitocondriale che può avviare la via canonica PINK1/Parkin.
PINK1/Parkin	Via canonica di sorveglianza mitocondriale: PINK1 (PTEN-induced kinase 1) segnala il danno e favorisce l'attivazione di Parkin/PRKN, E3 ubiquitin-ligasi che contribuisce alla marcatura del mitocondrio per la mitofagia.
PQQ	Pirrolochinolina chinone; chinone redox-attivo studiato per segnali di biogenesi mitocondriale e altre funzioni.
RCT	Randomized controlled trial; trial clinico randomizzato controllato.
RE / ER	Reticolo endoplasmatico / endoplasmic reticulum; organello coinvolto in sintesi, proteostasi, lipidi e omeostasi del calcio.
ROS	Reactive oxygen species; specie reattive dell'ossigeno.
RPE	Rating of perceived exertion; percezione soggettiva dello sforzo.
SIRT1	Sirtuina 1; deacetilasi NAD+-dipendente coinvolta nella regolazione metabolica.
SPPB	Short Physical Performance Battery; batteria clinica che valuta performance degli arti inferiori con equilibrio, velocità del cammino e chair-stand.
UA	Urolitina A.
UB	Urolitina B.
VO_2peak	Peak oxygen uptake; massimo valore di consumo di ossigeno raggiunto durante un test incrementale, distinto dal VO_2max quando non sono soddisfatti i criteri di plateau.

Bibliografia

Zhao H, Zhu H, Yun H, et al. Assessment of Urolithin A effects on muscle endurance, strength, inflammation, oxidative stress, and protein metabolism in male athletes with resistance training: an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of the International Society of Sports Nutrition. 2024;21:2419388. doi:10.1080/15502783.2024.2419388.

Whitfield J, McKay AKA, Tee N, et al. Evaluating the Impact of Urolithin A Supplementation on Running Performance, Recovery, and Mitochondrial Biomarkers in Highly Trained Male Distance Runners. Sports Medicine. 2025;55:3183–3200. doi:10.1007/s40279-025-02292-5.

Urolithins and intestinal health. Review. 2022. PMID: 35753772.

Urolithin as a Metabolite of Ellagitannins and Ellagic Acid from Fruits and Nuts Produced by the Gut Microbiota: Its Role on Non-Communicable Diseases. Review. 2025. PMID: 40180655.

Tomás-Barberán FA, García-Villalba R, González-Sarrías A, Selma MV, Espín JC. Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2014;62:6535–6538. doi:10.1021/jf5024615.

Targeting aging with urolithin A in humans: A systematic review. Ageing Research Reviews. 2024; PMID: 39002645.

Singh A, D'Amico D, Andreux PA, et al. Urolithin A improves muscle strength, exercise performance, and biomarkers of mitochondrial health in a randomized trial in middle-aged adults. Cell Reports Medicine. 2022;3:100633. doi:10.1016/j.xcrm.2022.100633.

Singh A, D'Amico D, Andreux PA, et al. Direct supplementation with Urolithin A overcomes limitations of dietary exposure and gut microbiome variability in healthy adults to achieve consistent levels across the population. European Journal of Clinical Nutrition. 2022. PMID: 34117375.

Ryu D, Mouchiroud L, Andreux PA, et al. Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in C. elegans and increases muscle function in rodents. Nature Medicine. 2016;22:879–888. doi:10.1038/nm.4132.

Oswal DG, Rane M. Is Urolithin A (UA) a pharmacologically credible neuro-nutraceutical? A critical review of mechanisms, brain exposure, and evidence gaps in Alzheimer's and Parkinson's disease. Neurochemistry International. 2026;199:106224. doi:10.1016/j.neuint.2026.106224. PMID: 42468665.

Liu S, D'Amico D, Shankland E, et al. Effect of Urolithin A Supplementation on Muscle Endurance and Mitochondrial Health in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open. 2022;5:e2144279. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.44279.

Kitopoulou K, Roussos A, Trougakos IP, Bohr VA, Palikaras K. Rejuvenating Inter-organellar Communication Via Mitophagy in Ageing and Neurodegeneration. Current Neuropharmacology. 2026 Jun 8. doi:10.2174/011570159X473929260605103158. PMID: 42261160.

Hu L, Ling Y, Jin W. Urolithins in clinical translation: from gut microbial metabolites to precision interventions. Frontiers in Nutrition. 2026;13:1854240. doi:10.3389/fnut.2026.1854240. PMID: 42626640.

Health Benefits and Molecular Mechanisms of Urolithin A: From a Gut Microbiota-Derived Metabolite to Translational Applications. Review. 2026. PMID: 42502809.

He F, Bian Y, Zhao Y, et al. In vitro conversion of ellagic acid to urolithin A by different gut microbiota of urolithin metabotype A. Applied Microbiology and Biotechnology. 2024;108:215. doi:10.1007/s00253-024-13061-1.

García-Villalba R, Giménez-Bastida JA, Cortés-Martín A, et al. Urolithins: a Comprehensive Update on their Metabolism, Bioactivity, and Associated Gut Microbiota. Molecular Nutrition & Food Research. 2022;66(21):e2101019. doi:10.1002/mnfr.202101019. PMID: 35118817.

Food and Drug Administration (FDA). GRAS Notice No. 791: Urolithin A. FDA response: no questions regarding the notifier's GRAS conclusion for the intended food uses described in the notice. 2018.

European Food Safety Authority (EFSA). Safety of pyrroloquinoline quinone disodium salt as a novel food pursuant to Regulation (EC) No 258/97. EFSA Journal. 2017/2018; PMID: 32625350.

European Commission. Novel Food – Summary of applications and notifications: Urolithin A (Amazentis SA). Status consulted in 2026; regulatory status should be rechecked at publication and use.

Ellagitannins, urolithins, and neuroprotection: Human evidence and the possible link to the gut microbiota. Mechanisms of Ageing and Development. 2023;89:101109. PMID: 35940941.

Effects of Urolithin A supplementation on muscle health outcomes in humans from randomized controlled trials. Systematic review and meta-analysis. 2026. PMID: 42559151.

Chowanadisai W, Bauerly KA, Tchaparian E, et al. Pyrroloquinoline quinone stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and increased PGC-1α expression. Journal of Biological Chemistry. 2010;285. PMID: 19861415.

Andreux PA, Blanco-Bose W, Ryu D, et al. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. Nature Metabolism. 2019;1:595–603. doi:10.1038/s42255-019-0073-4.

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.