



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di scienze biomediche
Scuola di medicina e chirurgia
Corso di Laurea Triennale di Scienze Motorie

Tesi di Laurea

L'INFLUENZA DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI SULL'IPERTROFIA MUSCOLARE

Relatore: Dott. Francesco Campa
Laureando: Francesco Gnes
N° di matricola: 2012304

Anno Accademico 2022/2023

GLOSSARIO	3
CAPITOLO PRIMO	5
L'IPERTROFIA MUSCOLARE	5
1.1 Significato e definizione	5
1.2 Sistemi energetici coinvolti	5
1.3 Tipi di ipertrofia muscolare	8
1.4 Fattori e meccanismi: come avviene e cosa la provoca	9
1.5 basi fisiologiche	11
Capitolo 2 – GLI INTEGRATORI ALIMENTARI	13
2.1 Significato e definizione	13
2.2 Classificazione	13
2.3 Regolamentazioni normative in Italia e all'estero	14
Capitolo 3 – LA SUPPLEMENTAZIONE DI AMINOACIDI E L'IMPATTO SULL'IPERTROFIA MUSCOLARE	19
3.1 Significato e definizione	19
3.2 Classificazione	20
3.3 Come gli AA regolano l'espressione genica	21
3.4 Correlazione con l'ipertrofia muscolare	22
CAPITOLO 4: LE VITAMINE E LA LORO CORRELAZIONE CON L'IPERTROFIA MUSCOLARE	25
4.1 Significato e definizione	25
4.2 Classificazione	25
4.3 Correlazione con l'ipertrofia muscolare	26
CAPITOLO 5: LA CREATINA E LA SUA CORRELAZIONE CON L'IPERTROFIA MUSCOLARE	30
5.1 Significato e definizione	30
5.2 Correlazione con l'ipertrofia muscolare	31

GLOSSARIO

ATP - adenosinatrifosfato
ADP - adenosindifosfato
Pi - piruvato
CrP - creatinfosfato
H⁺ - idrone
Cr - creatina
AMP - adenosina monofosfato
IMP - inosina monofosfato
NH₄⁺ - ione ammonio
NADH - nicotinammide adenina dinucleotide
NAD⁺ - nicotinammide adenin dinucleotide
FADH₂ - flavina adenina dinucleotide
RER - Respiratory Exchange Ratio (rapporto di scambio respiratorio)
RM - ripetizioni massimali
EIMD - danno muscolare indotto dall'esercizio
MAP K - mitogen-activated protein kinase
PI3K - fosfoinositide 3 - chinasi
PKB/AKT - protein chinasi B
mRNA - RNA messaggero
Ca⁺⁺ - calcio
DNA - acido deossiribonucleico
H₂O₂ - perossido di idrogeno
ROS - reactive oxygen species (specie reattive dell'ossigeno)
VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor (fattore di crescita vascolare endoteliale)
GH - growth hormone (ormone della crescita)
IGF-1 - somatomedina
HSP72
NOS 1 - ossido nitrico sintasi 1
CE - comunità europea
UE - Unione Europea
NHP – Natural Health Product
DHEA - deidroepiandrosterone
ARTG - Australian Register of Therapeutic
GMP - Good Manufacturing Practice
TGA - analisi termogravimetrica
ARGCM - Autorità garante della Concorrenza e del Mercato
NNHPD - Natural and Non-prescription Health Products Directorate
MHPD - The Marketed and Health Products Directorate
FNFC - alimenti con indicazioni sulla funzione nutrizionale
FOSHU - Foods for Specified Health Use
FFC - alimenti con indicazioni funzionali
MHLW - Ministry of Health, Labour and Welfare
CAA - Agenzia per gli affari dei consumatori
FDA - Food and Drug administration
DSHEA - The Dietary Supplement Health and Education Act
NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey
MVMS - integratori multivitaminici/minerali

AA - aminoacidi
-COOH - gruppo carbossilico
-NH₂ - gruppo amminico
EAA - aminoacidi essenziali
NEAA - aminoacidi non essenziali
RNA - acido ribonucleico
Trna - RNA di trasporto
BCAA - aminoacidi a catena ramificata
MPS - muscle protein synthesis (sintesi proteica muscolare)
MPB - muscle protein breakdown (degradazione proteica muscolare)
RT - resistance training (allenamento contro resistenza)
Ui - unità

CAPITOLO PRIMO

L'IPERTROFIA MUSCOLARE

1.1 Significato e definizione

Per la definizione di ipertrofia muscolare s'intende un adattamento biologico e fisiologico che consiste nell'aumento di volume del muscolo come conseguenza dell'aumento di volume degli elementi che lo compongono ovvero fibre, miofibrille, tessuto connettivo, sarcomeri, proteine contrattili.

1.2 Sistemi energetici coinvolti

Per definire i sistemi energetici coinvolti nei processi di determinazione dell'ipertrofia muscolare possiamo andare ad analizzare l'articolo scientifico "Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise" di Julien S. Baker and Co che cita come ci sia un aumento considerevole di richiesta di ATP rispetto alle normali condizioni di riposo e per fare fronte all'ingente domanda di ATP muscolare entrano in funzione 3 meccanismi: fosfogeno, glicolitico e la respirazione mitocondriale, che si distinguono per i substrati utilizzati, i prodotti generati, la massima velocità di rigenerazione dell'ATP, la capacità di rigenerazione dell'ATP e il loro contributo alla fatica. Quest'ultima messa in un contesto allenante si definisce come una riduzione della produzione di forza durante la contrazione muscolare. A prescindere da ciò tutti e 3 i sistemi energetici contribuiscono in misura diversa al ripristino di ATP durante l'esercizio intenso e all'attivazione di diverse unità motorie del muscolo scheletrico, il che ci spiega come sia una risposta metabolica coordinata. Addentrandoci maggiormente nell'articolo, spiega come non ci possa essere contrazione muscolare senza scomposizione di adenosina trifosfato e rilascio di energia libera e quindi, tutti gli esercizi sono ATP dipendenti. La seguente reazione si può spiegare in questo modo:

$ATP \rightarrow ADP + P_i + \text{energy} \rightarrow \text{muscle contraction}$. La conversione da ATP a ADP + P_i è determinata tramite l'enzima ATPase.

Le cellule del corpo fanno affidamento su meccanismi di rifornimento di ATP, che consiste nell'immagazzinamento di energia in molecole quali glicogeno e triacilgliceroli perché la quantità totale di adenosina trifosfato in condizione di riposo si attesta su valori molto bassi, ovvero circa 8 mmol/kg di peso umido del muscolo. Inoltre quest'ultimo a differenza degli altri tessuti riesce ad aumentare velocemente il suo metabolismo in condizioni di richiesta di energia; come ad esempio durante un esercizio breve ed intenso la richiesta di ATP aumenta fino ad oltre 1000 volte. D'altro canto con l'avanzare dello sforzo che coincide con un rapido insorgere di affaticamento e quindi una minor espressione di forza e potenza, vi è una riduzione dell'ATP muscolare. A fronte di ciò come avevamo accennato pocanzi intervengono 3 sistemi energetici quali: fosfogeno, glicolitico e la respirazione mitocondriale.

Il sistema fosfogeno è comprensivo di 3 reazioni principali ovvero:

$\text{CrP} + \text{ADP} + \text{H}^{++} \rightarrow \text{ATP} + \text{Cr}$

$\text{ADP} + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$

$\text{AMP} + \text{H}^{++} \rightarrow \text{IMP} + \text{NH}_4^+$

La prima reazione si avvale dell'enzima creatin chinasi, la seconda di adenilato chinasi e l'ultima di AMP deaminasi.

Le reazioni della creatina chinasi ha una maggiore capacità di rigenerazione dell'ATP in quanto nel muscolo a riposo la riserva di CrP è di circa 26 mmol/kg. Inoltre si evince dalla reazione come ci sia un consumo di protoni (H^+). Il che spiega l'alcalinizzazione del muscolo all'inizio dell'esercizio. Col proseguire dello sforzo si verifica acidosi metabolica che attiva l'AMP deaminasi e quindi la produzione di AMP ed eventualmente la produzione di ammoniaca (NH_4^+).

La terza reazione elencata (AMP deaminasi) in realtà non ha il compito di rigenerare ATP ma la conversione che viene attuata da AMP a IMP è necessaria in quanto favorisce un potenziale di trasferimento di fosfato superiore a quello all'interno del muscolo. Un dato curioso è che circa l'1-2% della popolazione caucasica abbia un deficit di AMP deaminasi nel muscolo scheletrico e gli studi hanno suggerito che questi individui hanno maggiori probabilità di soffrire di crampi, dolore e stanchezza precoce indotti dall'esercizio.

Dalla reazione dell'AMP deaminasi possiamo evincere un'altra caratteristica importante ovvero la produzione di ammoniaca (NH_4^+), tossica per le cellule e rimossa nel sangue in seguito per la circolazione al fegato e la successiva conversione in urea, il cui processo è noto come ciclo dell'urea. Durante l'esercizio intenso la produzione di ammoniaca è favorita proprio da questo ciclo anche se non sarebbe l'unica via percorribile in quanto viene prodotta anche tramite l'ossidazione degli amminoacidi ma sicuramente è la più efficace. Benchè i livelli di ammoniaca nel sangue non raggiungono livelli elevati con concentrazioni di picco durante l'esercizio (0,1 mmol/L), possono verificarsi difetti del ciclo dell'urea che causano un aumento considerevole dei livelli del sangue con conseguenti danni cerebrali irreversibili. L'aumento considerevole di ammoniaca è detto iperammoniemia, che può derivare da condizioni congenite e acquisite.

Comunque la dipendenza del sistema fosfogeno è elevata in molte attività e sport, come sollevamento pesi, lancio del peso/disco, salto in alto e lungo, tennis nuoto e così via perché tutte queste attività richiedono contrazioni muscolari intense ripetute e singole nel breve termine. Sebbene in passato sia stato a lungo teorizzato che durante i primi secondi di un esercizio sia la creatina fosfato l'unica responsabile nella produzione di ATP, ad oggi sappiamo che il sistema fosfogeno domina in termini di velocità e proporzione della rigenerazione totale di ATP. Nello specifico durante l'esercizio intenso, la resa energetica del sistema fosfogeno può continuare fino a quando le riserve di CrP non sono in gran parte esaurite, ovvero in un intervallo di tempo di 10 sec circa dall'inizio dell'esercizio massimale e quindi la capacità energetica di tale sistema dipende in grosso modo dalla concentrazione di creatina fosfato. Per comprendere appieno il ruolo del fosfogeno nello sport è importante avere conoscenza del recupero della creatina fosfato, il quale è attestato essere da meno di 5 a più di 15 minuti a seconda dell'entità di deplezione di Crp, della gravità, dell'acidosi metabolica e del tipo di fibra del muscolo esercitato nonché delle caratteristiche delle unità motorie coinvolte.

La natura del processo di recupero della CrP presenta un modello bifasico alla fine di un'intensa contrazione muscolare, avendo sia una componente veloce che una lenta. Le prove di studi precedenti che hanno esaminato la natura della risintesi di CrP indicano che la risintesi di CrP ha un modello di recupero bifasico dopo un'intensa contrazione muscolare. Sembra che ci sia una fase veloce iniziale subito dopo l'esercizio seguita da una fase di recupero secondaria più lenta. Arriva un punto dell'esercizio in cui la rigenerazione di ATP tramite i processi che abbiamo visto in precedenza si interrompe ed

entrano in gioco le riserve di glucosio nel sangue e glicogeno muscolare per far fronte a questa esigenza, la cui attivazione è pressoché immediata all'inizio dell'esercizio condizionata dalla produzione di AMP, dall'aumento di calcio libero intramuscolare e del fosfato inorganico. Si attivano così una serie di reazioni che prendono il nome di glicolisi, il cui compito è quello di degradare il glucosio-6-fosfato (G6P), derivato dalla glicogenolisi, in piruvato.

La glicolisi a differenza del sistema fosfageno ha una minor velocità massima di rigenerazione di ATP ma maggiore rispetto alla respirazione mitocondriale. Solitamente è utile dividerla in 2 fasi distinte ma collegate: la prima fase coinvolge sei intermedi di carboidrati fosforilati di carbonio denominati esosi fosfati ed è costosa per l'ATP in quanto quest'ultimo fornisce il fosfato terminale delle reazioni di esochinasi e fosfofruttochinasi; mentre la fase 2 consente la rigenerazione dell'ATP tramite la glicolisi e coinvolge 3 intermedi fosforilati di carbonio o trioso fosfati. Ogni reazione in questa fase viene ripetuta 2 volte, causata dalla scissione del fruttosio-1,6-bisfosfato in diidrossiacetone fosfato e gliceraldeide-3-fosfato. Avviene la conversione del diidrossiacetone fosfato in gliceraldeide-3-fosfato, reazione catalizzata dalla triosefosfato isomerasi, consentendo la disponibilità di 2 molecole di gliceraldeide-3-fosfato per la fase 2 della glicolisi. In passato si pensava che CrP fosse l'unico e solo combustibile utilizzato all'inizio della contrazione con conseguente richiamo della glicogenolisi solamente nelle fasi più avanzate dell'esercizio. Si è appreso però che la glicolisi si verifica quasi immediatamente durante i 30 secondi di esercizio massimo all'inizio della prestazione per la risintesi di ATP. Affinché avvenga produzione di ATP attraverso la glicolisi il corpo ha bisogno di carboidrati, che sono immagazzinati sotto forma di glucosio o glicogeno. Durante esercizi ad alta intensità avviene solo una parziale ossidazione rispetto a quella completa che si verifica quando avviene la respirazione mitocondriale, questo perché la produzione di piruvato avviene a velocità che superano la capacità dei mitocondri di assorbire il piruvato. Quindi allo scopo di prevenire l'inibizione del prodotto della glicolisi e una riduzione della velocità di rigenerazione dell'ATP glicolitico, è necessario rimuovere quanto più piruvato possibile dal citosol: una parte del piruvato viene trasportata fuori dalle fibre muscolari in contrazione, mentre la maggior parte viene convertita in lattato attraverso la reazione della lattato deidrogenasi:

$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Lactate} + \text{NAD}^+$.

L'ultimo sistema di risintesi dell'ATP è mediante respirazione mitocondriale che avviene nei mitocondri e comporta la combustione del combustibile in presenza di ossigeno sufficiente. Il carburante può essere ottenuto da fonti all'interno del muscolo tramite acidi grassi liberi e glicogeno e al di fuori del muscolo tramite acidi grassi liberi nel sangue dal tessuto adiposo e glucosio nel sangue dall'ingestione alimentare o dal fegato.

La connessione tra i mitocondri e la glicolisi è completa quando il piruvato e gli elettroni e protoni dalla riduzione glicolitica di NAD^+ a NADH vengono trasferiti nei mitocondri come substrati per la respirazione mitocondriale. Se l'esercizio è abbastanza intenso il lattato sarà sempre prodotto indipendentemente dalla normale ossigenazione, o anche dall'iperossigenazione come con la respirazione di ossigeno puro.

Dal punto di vista biochimico l'ossidazione lipidica avviene in questa maniera: il palmitato è la principale forma di acido grasso catabolizzato nel muscolo scheletrico a riposo e durante la contrazione muscolare; è un acido grasso a 16 atomi di carbonio e quando si trova nel citosol del muscolo scheletrico deve essere attivato mediante l'aggiunta del coenzima A prima del trasporto nei mitocondri. Tutti gli acidi grassi con 15 o più atomi di carbonio richiedono l'attivazione per il trasporto nei mitocondri. La membrana mitocondriale interna è impermeabile agli acidi grassi a catena lunga; pertanto le molecole di acil CoA grasso vengono trasportate nei mitocondri tramite lo shuttle della carnitina. Una

volta all'interno dei mitocondri, gli acidi grassi saturi, come il palmitato, vengono degradati in sequenza due atomi di carbonio alla volta nelle quattro reazioni di β -ossidazione percorso, rilasciando acetil CoA, 1 NADH e 1 FADH per ciclo. Le differenze tra l'ossidazione degli acidi grassi e l'ossidazione dei carboidrati devono quindi verificarsi prima e durante la produzione di acetil CoA. Quando viene effettuato un confronto tra i prodotti dell'ossidazione di glucosio, glicogeno e palmitato in 8 molecole di acetil CoA, l'ossidazione dei carboidrati produce una proporzione maggiore di NADH in FADH₂, più CO₂ e una maggiore resa di ATP, anche tenendo conto della minore efficienza di ATP navetta glicerolo-3-fosfato per il trasferimento di elettroni dalla glicolisi (NADH + H⁺) nei mitocondri. Ciò avviene attraverso lo shuttle glicerolo-3-fosfato, che è prominente nel muscolo e quindi consente al muscolo di mantenere un tasso molto elevato di fosforilazione ossidativa. Quando il NADH citosolico trasportato dallo shuttle glicerolo-3-fosfato viene ossidato dalla catena respiratoria, viene prodotto 1,5 ATP, anziché 2,5 ATP. Ciò è dovuto al fatto che FAD, non NAD⁺, è l'accettore di elettroni. Il FAD consente al NADH di essere trasportato nei mitocondri contro un gradiente di concentrazione; ciò avviene al costo di 1 molecola di ATP per 2 elettroni. La maggiore resa di ATP significa che per un dato tasso di rigenerazione dell'ATP ci sarebbe una minore richiesta di consumo di ossigeno. Inoltre, tale rigenerazione di ATP si verifica con una maggiore produzione di CO₂, il che spiega il minore rapporto di scambio respiratorio (RER) durante l'esercizio per una maggiore dipendenza dall'ossidazione dei lipidi rispetto ai carboidrati. Esiste in realtà un'altra via attraverso la quale il muscolo può ricavare energia solo però a patto che l'apporto di carboidrati è insufficiente nel sostenimento dell'esercizio fisico. Quando si verifica questa condizione il muscolo adotta un sistema di disgregazione proteica e ossidazione degli amminoacidi. Il muscolo infatti ha una scorta disponibile di amminoacidi da utilizzare nel catabolismo, e questi comprendono ciò che è noto come pool di amminoacidi liberi.

1.3 Tipi di ipertrofia muscolare

Esistono sostanzialmente due tipologie di ipertrofia muscolare ovvero miofibrillare e sarcoplasmatica (Skeletal muscle mitochondrial volume and myozenin-1 protein differences exist between high versus low anabolic responders to resistance training); la grande differenza è che la prima riguarda la componente contrattile (miofibrille e miofilamenti) con un aumento del diametro trasverso delle fibre muscolari e solitamente è maggiormente presente nei sollevatori di potenza come i powerlifter e in chi fa lavori molto vicini al carico massimale (% 1RM), mentre la seconda riguarda la componente acquosa, ovvero sarcoplasma e annessi elementi quali acqua, proteine non contrattili e riserve energetiche stoccate, incrementando le dimensioni del muscolo. Possiamo dire che l'ipertrofia miofibrillare ha un impatto causale sui guadagni di forza muscolare, ma che è una relazione causale contributiva: la forza può aumentare senza un aumento della dimensione muscolare, e che un aumento della dimensione muscolare può non essere accompagnato da un aumento della forza, ma ciò non nega la possibilità che l'ipertrofia è ancora una concausa dell'aumento della forza. Essa influenza in modo minore l'incremento assoluto di forza ed è tipica di lavori a medio-alte ripetizioni causando iperemia e il cosiddetto pump (anche detto ipertrofia transitoria causato da un aumento di sangue nel muscolo più di quanto ne esca causando ritenzione di liquidi negli spazi intracellulari e interstiziali), come nel caso dei bodybuilder. Si verifica questa condizione

perché i muscoli hanno bisogno del sangue ricco di ossigeno per continuare a lavorare. Il sarcolemma viene infatti espanso dal pump, rigonfiando la fibra muscolare fino al punto da dare l'impressione che il muscolo stia quasi per esplodere sotto la pelle.

Uno studio condotto da Christopher G Vann (Skeletal Muscle Myofibrillar Protein Abundance Is Higher in Resistance-Trained Men, and Aging in the Absence of Training May Have an Opposite Effect) ha indagato le concentrazioni totali di proteine miofibrillari e sarcoplasmatiche del muscolo vasto laterali di maschi che erano più giovani allenati con resistenza (indicati come YT), giovani e non allenati (indicati come YU), e anziani e non allenati (indicati come OU). Si è andati a svolgere tale ricerca in quanto generalmente si pensa che l'invecchiamento così come l'allenamento di resistenza può portare ad alterazioni nel proteoma muscolare e ad una riduzione dell'abbondanza di proteine miofibrillari del muscolo scheletrico. I risultati hanno evidenziato come le concentrazioni totali di proteine miofibrillari erano maggiori in YT rispetto a OU, ma non erano diverse tra YT e YU. Le abbondanze di catene pesanti di actina e miosina erano maggiori in YT rispetto a YU e OU. Le concentrazioni totali di proteine sarcoplasmatiche non erano diverse tra i gruppi, mentre la proteomica indicava che esistevano differenze marginali per le singole proteine miofibrillari e sarcoplasmatiche tra YT rispetto ad altri gruppi, le differenze legate all'età erano più evidenti per le proteine miofibrillari (YT = YU > OU, $p < 0,05$: 7 proteine; OU > YT = YU, $p < 0,05$: 11 proteine) e le proteine sarcoplasmatiche (YT = YU > OU, $p < 0,05$: 8 proteine; OU > YT & YU, $p < 0,05$: 29 proteine).

La componente miofibrillare e sarcoplasmatica benché siano divise in fisiologia, vengono accumulate e sviluppate di pari passo per favorire la prestazione negli sport, come ad esempio un body builder andrà a migliorare la propria forza tramite la componente miofibrillare e grazie ad un aumento dei carichi andrà a prestare un periodo di lavoro dedicato alla componente sarcoplasmatica. Mentre un sollevatore di pesi andrà a migliorare l'ipertrofia sarcoplasmatica per ottenere una maggiore efficienza metabolica e ciò gli consentirà di aumentare la propria tolleranza a volumi di allenamento più lunghi e ottimizzare i processi di recupero post allenamento.

Conclusioni pratiche: ipertrofia sarcoplasmatica o miofibrillare?

In conclusione non è possibile separare ipertrofia sarcoplasmatica e miofibrillare da un punto di vista pratico anche se fisiologicamente sono due tipologie differenti. Dipende sempre dall'obiettivo specifico di un soggetto e non vale la regola di essere migliore di un'altra, ricordando che una può aiutare nel miglioramento dell'altra.

1.4 Fattori e meccanismi: come avviene e cosa la provoca

La stimolazione dell'ipertrofia muscolare è ottenibile primariamente tramite il resistance training, ovvero allenamento contro resistenza mediante l'uso di sovraccarichi: tramite ciò ci sarà un aumento di forza che si tradurrà in un conseguente aumento di massa muscolare, fattore primario ricercato in campo bodybuilding ma anche in altri sport è favorito per incrementare la prestazione sportiva. Dal punto di vista fisiologico l'ipertrofia muscolare si verifica nel momento in cui la sintesi proteica muscolare supera la disgregazione proteica muscolare e si traduce in un bilancio proteico netto positivo in periodi cumulativi e ciò avviene principalmente grazie ad una nutrizione adeguata. Di fatti studi passati suggerivano un quantitativo proteico di circa 0.8g/kg. Tuttavia questo quantitativo sembrerebbe inadeguato sia per una persona che non compie attività motoria sia per un atleta in quanto richiede un quantitativo di proteine giornaliere superiore nonché

un timing di assunzione specifico per favorire la crescita di massa muscolare. Per quanto concerne il resistance training e come influisce sullo sviluppo di ipertrofia muscolare, la manipolazione delle sue variabili, quali intensità, volume, esercizi, ritmo esecutivo, riposo tra una serie ed un'altra e frequenza allenante settimanale è fondamentale. Diversi studi hanno scoperto come un allenamento con carichi relativamente bassi, che si aggirano su un 30-60% dell'1 RM si traduce in termini di guadagno muscolare ad un allenamento con carichi moderati e alti sopra il 60" dell'1 RM. A riguardo è stato condotto uno studio da parte di Brad J. Schoenfeld (Effects of Low- vs. High-Load Resistance Training on Muscle Strength and Hypertrophy in Well-Trained Men) in cui mette a confronto l'effetto del resistance training a basso carico rispetto ad alto carico sugli adattamenti muscolari di 18 soggetti ben allenati. Quindi metà dei soggetti effettuavano 25/35 ripetizione per serie per esercizio (gruppo LL) mentre i restanti 9 effettuavano 8-12 ripetizioni (gruppo HL) per una frequenza allenante di 3 volte a settimana per un totale di 8 settimane.

Entrambi i gruppi hanno prodotto aumenti significativi dello spessore dei flessori del gomito (5,3 vs. 8,6%, rispettivamente), degli estensori del gomito (6,0 vs. 5,2%, rispettivamente) e del quadricipite femorale (9,3 vs. 9,5%, rispettivamente), senza differenze significative tra i gruppi. I miglioramenti nella forza del back squat erano significativamente maggiori per HL rispetto a LL (19,6 vs. 8,8%, rispettivamente), e c'era una tendenza per maggiori aumenti nella panca piana con 1 ripetizione massima (1RM) (6,5 vs. 2,0%, rispettivamente). La resistenza muscolare della parte superiore del corpo (valutata dalla panca piana al 50% 1RM fino al cedimento) è migliorata in misura maggiore in LL rispetto a HL (rispettivamente 16,6 vs. -1,2%).

I risultati evidenziati suggeriscono come sia l'allenamento HL che LL fino al cedimento possono suscitare aumenti significativi dell'ipertrofia muscolare tra i giovani ben allenati e che l'allenamento HL è superiore per massimizzare gli adattamenti della forza.

Ulteriori miglioramenti nell'ipertrofia muscolare non possono avvenire se l'allenamento rimane standardizzato nel tempo; bisogna quindi adottare diverse tecniche allenanti avanzate in modo tale da migliorare ulteriormente.

Per l'incremento di ipertrofia muscolare sono stati identificati tre possibili meccanismi d'azione:

- Tensione meccanica
- Stress metabolico
- Danno cellulare

Tra le 3 la tensione meccanica è il meccanismo più importante a fini ipertrofici, in quanto il muscolo scheletrico può rilevare unicamente l'intensità e la durata temporale della contrazione muscolare.

Le fibre muscolari sperimentano tensione meccanica durante l'allenamento in particolari condizioni ovvero:

- Quando subiscono forze di allungamento (fase eccentrica o negativa),
- Quando subiscono l'accorciamento, contrastano un'altra "forza" che agisce nella direzione

contraria a quella esercitata dal muscolo (fase concentrica o positiva).

Da sottolineare che il grado di tensione meccanica subito dalle fibre muscolari è tanto più elevato quanto più si accorciano lentamente.

A tal proposito esistono 3 fasi in cui il muscolo è differenzialmente sollecitato ovvero

1. Concentrica, fase di sollevamento del peso e accorciamento muscolare;
2. Eccentrica, fase di discesa del peso e allungamento muscolare;
3. Isometrica, fase di mantenimento della contrazione muscolare senza avvicinamento e allontanamento dei capi articolari.

Ognuna di queste fasi infatti provoca differenti risposte ed adattamenti morfologici

muscolari.

Le contrazioni eccentriche permettono di produrre più forza (grafico di Hill), soprattutto con l'utilizzo di sovra-massimali tenti a contrastare l'allungamento. In relazione a ciò l'aumento di volume muscolare è dettato dall'aumento della lunghezza dei fascicoli muscolari, ovvero dall'aggiunta di sarcomeri in serie, nella parte distale del ventre muscolare.

Le contrazioni concentriche producendo meno forza, dettano l'aumento del volume muscolare dall'aumento del diametro della sezione trasversale delle fibre muscolari, cioè dall'aggiunta di sarcomeri in parallelo, con guadagno nella parte centrale del ventre muscolare.

Dunque, per ottimizzare l'aumento di ipertrofia muscolare l'allenamento non dovrebbe escludere azioni muscolari o concentriche o eccentriche ma dovrebbe svilupparle in egual modo. Il danno muscolare indotto dall'esercizio (EIMD) si verifica principalmente dall'esecuzione di esercizi non abituali e la sua gravità è modulata dal tipo, dall'intensità e dalla durata dell'allenamento. Il danno maggiore si verificherebbe con l'esercizio eccentrico benché anche una fase concentrica od isometrica porti ad lo stesso risultato ma in misura minore. Il danno non riguarda tutte le componenti del muscolo ma solo in piccola parte come macromolecole di tessuto o provocare, grandi lacerazioni nel sarcolemma, nella lamina basale e nel tessuto connettivo di supporto, e indurre lesioni agli elementi contrattili e al citoscheletro. A fronte di ciò l'infiammazione provocata nel muscolo scheletrico è associata all'aumento del ricambio proteico, necessari per adattamenti ipertrofici a lungo termine.

Lo stress metabolico non è altro che l'accumulo di metaboliti nelle fibre muscolari quali lattato, ioni d'idrogeno e fosfati inorganici ed è caratteristico di allenamenti con:

- un numero moderato e/o alto di ripetizioni,
- tempi di recupero molto ristretti,
- limitazione del flusso sanguigno,
- mantenimento della tensione costante

Al contempo vi sono anche altri elementi come miochine e radicali liberi che sono in grado di amplificare gli effetti.

1.5 Basi fisiologiche

Per definire le basi fisiologiche dell'ipertrofia viene in aiuto il prof. Paoli con il libro "Principi Di Metodologia Del Fitness" in cui viene esplicitato come le vie di trasduzione del segnale, quelle che coinvolgono una serie di proteine con attività chinasi o fosfatica, vengono attivate da diversi tipi di contrazione. Questi catalizzano l'aggiunta o l'eliminazione di un gruppo fosfato da uno specifico substrato innescando una cascata di risposte cellulari che si amplificano in modo esponenziale. Enzimi come l'AMP chinasi, fosfatasi come la calcineurina, chinasi come ERK 1 e 2, la MAP K, la JNK, la PI3K, la PKB/AKT si comportano in tale senso, trasformando il segnale meccanico in uno molecolare.

Al fine di regolare la sintesi delle proteine viene attivato un meccanismo denominato ribosomiale della traduzione proteica. Questo processo va a coinvolgere alcune proteine chiamate fattori di inizio eIF che innescano l'assemblaggio dei ribosomi e l'inizio della lettura del mRNA. L'inizio della sintesi proteica è coadiuvata da un fattore di inizio specifico ovvero l'eIF4E (inibito da una proteina inibitrice ovvero l'eIF4E-BP1), il quale forma un complesso con eIF4G. Grazie però all'attivazione della proteina chinasi mTOR, la proteina eIF4E-BP1 viene fosforilata liberando il fatto iniziale eIF4E attivando nel

frattempo un'altra proteina chinasi denominata p70-S6 chinasi (S6K). Questi meccanismi vengono attivati immediatamente nel momento in cui eseguiamo un allenamento di resistance training. Al contempo le vie principali di stimolazione dei meccanismi ipertrofizzanti sono: Ca^{++} e calcineurina, carico meccanico, stimoli metabolici indipendenti dall'insulina e stimoli ormonali. Per quanto riguarda il Ca^{++} vi è un aumento transitorio durante la contrazione e nel mentre la calcineurina, attivata tramite il legame tra calcio e calmodulina, defosforila il fattore di trascrizione NFAT permettendo la traslocazione nel nucleo legandosi col DNA e attivando di conseguenza la trascrizione di geni. Il carico meccanico è il fattore più importante di stimolazione dell'ipertrofia in particolare le contrazioni eccentriche sembrano stimolare maggiormente la sintesi proteica, e questo va a collegarsi con lo "stretch" ovvero l'allungamento forzato della fibra muscolare. Per quanto riguarda le vie metaboliche indipendenti dall'insulina possiamo trovare la MAP chinasi che regola l'attività dell'AMP chinasi. La MAP chinasi è attivata anche dall' H_2O_2 riscontrando come l' H_2O_2 induce l'espressione di alcuni geni come c-fos, c-jun e HSP70 e che i ROS inducono la fosforilazione di eIF4E stimolando in aggiunta la produzione di VEGF. Dal punto di vista anabolico, l'insulina favorisce l'assorbimento cellulare di aminoacidi, aumentano la sintesi di glicogeno e la sintesi proteica e diminuendo il catabolismo muscolare. L'azione insulinica si evince dal coinvolgimento del recettore IRS tirosin chinasi il cui effettore è la PI3 chinasi che a sua volta attiva altre molecole come AKT/protein chinasi B. Anche il testosterone va a garantire un'azione anabolica agendo sulla sintesi proteica. Un peptide di straordinaria importanza è il GH che agisce mediante uno dei fattori di crescita più rilevanti per l'ipertrofia ovvero l'IGF-1, il cui aumento di massa muscolare è favorito dalla stimolazione di PI3K attraverso l'AKT. Oltre a ciò un altro fattore che causerebbe ipertrofia è l'ipossia tramite l'aumento dell'HSP72, del NOS 1 e della miostatina, la quale è responsabile dell'inibizione ipertrofica non consentendo la proliferazione delle cellule donatrici del nucleo.

BIBLIOGRAFIA

Baker JS, McCormick MC, Robergs RA. Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise. *J Nutr Metab.* 2010;2010:905612. doi: 10.1155/2010/905612. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21188163; PMCID: PMC3005844.

Roberts MD, Romero MA, Mobley CB, Mumford PW, Roberson PA, Haun CT, Vann CG, Osburn SC, Holmes HH, Greer RA, Lockwood CM, Parry HA, Kavazis AN. Skeletal muscle mitochondrial volume and myozenin-1 protein differences exist between high versus low anabolic responders to resistance training. *PeerJ.* 2018 Jul 27;6:e5338. doi: 10.7717/peerj.5338. PMID: 30065891; PMCID: PMC6065464.

Vann CG, Roberson PA, Osburn SC, Mumford PW, Romero MA, Fox CD, Moore JH, Haun CT, Beck DT, Moon JR, Kavazis AN, Young KC, Badisa VLD, Mwashote BM, Ibeanusi V, Singh RK, Roberts MD. Skeletal Muscle Myofibrillar Protein Abundance Is Higher in Resistance-Trained Men, and Aging in the Absence of Training May Have an Opposite Effect. *Sports (Basel).* 2020 Jan 10;8(1):7. doi: 10.3390/sports8010007. PMID: 31936810; PMCID: PMC7022975.

Schoenfeld BJ, Peterson MD, Ogborn D, Contreras B, Sonmez GT. Effects of Low- vs. High-Load Resistance Training on Muscle Strength and Hypertrophy in Well-Trained Men. *J Strength Cond Res.* 2015 Oct;29(10):2954-63. doi: 10.1519/JSC.0000000000000958.

PMID: 25853914.

Paoli A et al. Principi Di Metodologia Del Fitness. 2013.

CAPITOLO SECONDO

GLI INTEGRATORI ALIMENTARI

2.1 Significato e definizione

Gli integratori nascono per dare una soluzione agli squilibri nutrizionale che al giorno d'oggi sono sempre più ricorrenti tra le persone, le quali non adottano una dieta sana ed equilibrata portando in alcuni casi all'insorgenza di malattie degenerative. Detto ciò è importante sapere che gli integratori alimentari non sono considerati né degli alimenti né dei medicinali e tanto meno dei prodotti dietetici e destinati a determinate categorie di persone (Health and dietary supplements).

Come ogni cosa un consumo eccessivo può comportare un effetto indesiderato anche per gli integratori alimentari: di fatti un eccesso per esempio di vitamine e minarle può comportare squilibri fisiologici in quanto il corpo non riesce a tollerare. Di fatti una dose in eccesso o non completamente assorbita si può registrare dal cambiamento del colore delle urine (The adverse effects of an excessive folic acid intake). Di conseguenza un uso di questi prodotti dovrebbe essere razionale e consigliato da un medico. Sono utilizzati sotto forma di pillole, capsule, compresse effervescenti o liquidi. In particolare ogni forma utilizzata presenta una velocità di assunzione ed assorbimento diversa, come ad esempio pillole e polveri presentano una velocità di assorbimento più rapido rispetto a delle compresse orali.

2,2 Classificazione

Secondo l'Agenzia Nazionale dei medicinali in base al loro uso gli integratori alimentari sono divisi in 2 categorie: come prodotti alimentari che integrano la dieta abituale e come prodotti alimentari destinati ad una data alimentazione che a causa della loro composizione particolare sono destinati a determinati gruppi di popolazione come ad esempio neonati o bambini tra i 2 e i 5 anni (Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days), persone con metabolismo disordinato o che si trovano in una condizione fisiologica particolare. Gli integratori sono classificati in base alla loro struttura o forma ed in particolare distinguiamo: Integratori vitaminici e minerali, siano essi combinati sotto

forma di multivitaminici o multiminerali o meno, integratori proteici sotto forma di liquidi o compresse in combinazione o meno con carboidrati, grassi, vitamine e minerali, aminoacidi di ogni forma e composizione, supplementi per aumentare di peso, surrogati del pasto sotto forma di polvere, wafer o biscotti, integratori di carboidrati con o senza elettroliti e vitamine, integratori che hanno un effetto anabolizzante naturale e che non lo sono inclusi nella "lista delle sostanze vietate", "Attivatore" integratori di crescita ormoni e altri ormoni, integratori di acidi grassi basici, prodotti alimentari o ingredienti alimentari come lievito, aglio, alghe, pappa reale, erbe ("The Classification of Dietary Supplements, Food Additives and Certain Foodstuffs")

2,3 Regolamentazioni normative in Italia e all'estero

In Italia la legislazione prevede delle direttive chiare per la regolamentazione degli integratori alimentari, le quali devono attenersi alle disposizioni dell'UE; in particolare la Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169 espone quanto segue: "prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predate".

Per gli aspetti legislativi non regolamentati direttamente dall'UE sono state dettate linee guida ministeriali; e fronte di ciò è stato promulgato il decreto legislativo 169/2004, all'interno del quale l'articolo 5 intitolato "Apporto di vitamine, minerali e altre sostanze" va a definire la struttura delle seguenti sezioni:

- Vitamine e minerali, dove sono riportati i livelli massimi di apporto consentiti
 - Probiotici e prebiotici, dove sono riportate specifiche disposizioni per tali sostanze ad effetto "fisiologico"
 - Altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico, dove sono riportate varie disposizioni per altri nutrienti e altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico, diverse dai botanicals
- Per gli integratori presentati come coadiuvanti di diete ipocaloriche, tali prodotti devono risultare conformi a determinate condizioni.

Dato che a tutt'oggi non è prevista l'armonizzazione dell'impiego delle sostanze diverse da vitamine e minerali, l'impiego di sostanze e preparati vegetali (botanicals) negli integratori è stato disciplinato sul piano normativo dal DM 9 luglio 2012, come modificato nell'allegato 1 dal decreto 27 marzo 2014, riportato nella sezione "Sostanze e preparati vegetali".

Quanto previsto dalle linee guida per sostanze diverse da vitamine, minerali e botanicals si applica nelle more della revisione della materia, per pervenire alla predisposizione e all'adozione di un atto normativo analogo a quello dei botanicals.

Per poter essere considerato integratore, una sostanza deve prima aver fatto registrare in ambito UE un significativo consumo pregresso come prova di sicurezza. Se tale non fornisce le condizioni desiderate viene configurata come un nuovo prodotto alimentare, denominato "novel food" ai sensi del regolamento (CE) 258/97. Pertanto si evince che una sostanza per rientrare nella cerchia degli integratori alimentari deve avere preventiva autorizzazione europea.

Inoltre, se il pregresso consumo è avvenuto con i soli integratori, l'aggiunta della sostanza

agli alimenti porta comunque ad applicare a questi ultimi il regolamento (CE) 258/97 per rivalutare i livelli di esposizione dei consumatori in considerazione dell'aumento delle fonti alimentari disponibili della sostanza in questione.

Dal punto di vista internazionale non esiste un consenso globale sul fatto che una determinata sostanza rientri nella categoria di integratore alimentare, sebbene per esempio negli Stati Uniti la legislazione è specifica e precisa. Ma ad esempio se negli USA una determinata sostanza viene definita come un integratore, in Canada potrebbe essere definita come un NHP o una medicina a base di erbe nell'Unione Europea o una medicina complementare in Australia. Un chiaro esempio lo possiamo ricercare nella melatonina, la quale è regolamentata come integratore alimentare negli USA mentre come un NHP in Canada mentre in Australia come farmaco che serve prescrizione medica. O un altro esempio è il deidroepiandrosterone (DHEA) considerato come supplemento negli Stati Uniti mentre in altre giurisdizioni è regolamentato come sostanza controllata. E' comunque importante sapere che essendo gli Stati Uniti uno stato federale, la regolamentazione della medicina è direzionata dai singoli stati mentre i prodotti farmaceutici e alimentari vengono gestiti dal governo federale.

La maggior parte dei paesi non regola gli integratori come categoria a sé stante ma li integra come sottoinsieme della legislazione vigente. In particolare ad oggi vengono raggruppati all'interno delle normative esistenti per i biologici anziché per farmaci o alimenti come era disposto in passato. È importante sottolineare che livelli di controllo e supervisione sono forniti in base alla legislazione: ad esempio in paesi come Australia, Canada o UE che regolano gli integratori alimentari come sottoinsieme di farmaci o beni terapeutici, i controlli clinici sono molto più specifici rispetto a giurisdizioni come quella degli Stati Uniti.

Al di là di quanto è stato detto, tutte legislazioni presentano caratteristiche ed elementi comuni che li accomunano come ad esempio il processo di approvazione di un prodotto da vendere, le disposizioni relative alla fabbricazione e alle inerenti pratiche, la segnalazione di eventi avversi, i controlli sull'etichettatura relative a indicazioni, controindicazioni e avvertenze.

Dopo che l'integratore alimentare è stato messo in vendita, si adottano diverse strategie normative per garantirne la sicurezza e l'efficacia. Alcuni esempi includono l'attuazione di audit mirati, in cui vengono analizzati gli integratori alimentari già disponibili sul mercato per valutarne la qualità, oppure si richiede ai produttori di fornire prove a supporto delle indicazioni specifiche riportate sull'etichetta. La scelta dell'approccio da seguire è principalmente basata sul livello di rischio che il prodotto può rappresentare per i consumatori.

Poiché la maggior parte degli integratori alimentari, quando prodotti correttamente, sono considerati intrinsecamente a basso rischio, le autorità normative stanno sempre più concentrando i loro sforzi sulla revisione post-commercializzazione, piuttosto che sulla licenza pre-commercializzazione. Questo approccio è finalizzato a garantire che i prodotti sul mercato siano sicuri e conformi alle normative, proteggendo così i consumatori.

Per comprendere meglio le differenze normative nel mondo ci viene in aiuto Jessica Blaze con la review "A Comparison of Current Regulatory Frameworks for Nutraceuticals in Australia, Canada, Japan, and the United States" in cui prende in esame la regolamentazione vigente in Australia, Canada, Giappone e Stati Uniti.

L'Australia adotta un approccio a due livelli basato sul rischio per la regolamentazione dei farmaci. I farmaci ad alto rischio devono essere registrati nell'ARTG, mentre quelli a basso rischio possono essere elencati nel registro australiano dei beni terapeutici (ARTG). Per

ottenere la registrazione, i farmaci ad alto rischio devono essere valutati per la sicurezza, l'efficacia e la qualità. Al contrario, i farmaci a basso rischio elencati non sono sottoposti a tale valutazione. Per essere elencato nel registro, un farmaco a basso rischio deve contenere solo ingredienti a basso rischio in quantità sicure, essere prodotto in conformità con le buone pratiche di fabbricazione (GMP) e fornire solo indicazioni per il mantenimento o il miglioramento della salute, o per condizioni non gravi e autolimitanti.

In Australia, i prodotti terapeutici, noti anche come nutraceutici, rientrano nella categoria "Therapeutic Goods" e sono soggetti alla regolamentazione del Therapeutic Goods Act del 1989. Questa categoria comprende farmaci, biologici e dispositivi medici. La medicina complementare è classificata come "medicina" e include erbe, vitamine, minerali e altri integratori alimentari. Il sito web TGA afferma che i prodotti terapeutici possono essere molto utili, ma dimostrare la loro efficacia richiede la capacità di influenzare positivamente il funzionamento del corpo. Questa affermazione comporta rischi significativi, pertanto la regolamentazione è essenziale per proteggere la salute pubblica.

Le linee guida normative australiane per le medicine complementari (ARGCM) forniscono informazioni dettagliate sui regolamenti e i requisiti per queste medicine, aiutando gli sponsor a conformarsi alle leggi vigenti. I farmaci ad alto rischio contengono ingredienti che richiedono una valutazione normativa o forniscono indicazioni sulla salute relative a condizioni gravi. Fino a ottobre 2019, il registro australiano dei beni terapeutici (ARTG) conteneva circa 90.988 prodotti elencati o registrati.

In Canada, Health Canada regola sia i prodotti alimentari che quelli farmaceutici attraverso varie direzioni e filiali, ognuna supervisiona specifiche categorie di prodotti. I nutraceutici, nel sistema normativo canadese, possono essere classificati come alimenti, farmaci o prodotti per la salute naturale (NHP).

I regolamenti riguardanti i prodotti naturali sono stati implementati il 1° gennaio 2004, e da allora Health Canada ha concesso la licenza a oltre 43.000 prodotti per la vendita legale in Canada. Gli NHP includono vitamine, minerali, rimedi erboristici, medicinali omeopatici, medicine tradizionali come le medicine tradizionali cinesi, probiotici e altri prodotti come aminoacidi e acidi grassi essenziali. Questi prodotti sono destinati all'assunzione orale, topica o sublinguale. Gli NHP devono essere sicuri da utilizzare come prodotti da banco e non richiedono una prescrizione per la vendita.

La supervisione dei prodotti per la salute naturale ricade sotto la Direzione dei prodotti sanitari naturali e senza prescrizione medica (NNHPD). Gli NHP devono affrontare un processo di approvazione pre-commercializzazione e ottenere una licenza prima di essere immessi sul mercato. Le richieste di licenza vengono esaminate dalla NNHPD, e i richiedenti devono fornire una descrizione degli ingredienti del prodotto (sia medicinali che non medicinali), del processo di produzione e delle indicazioni proposte, oltre a fornire prove dettagliate sulla sicurezza, l'efficacia e la qualità del prodotto.

Health Canada accetta diverse tipologie di prove per sostenere la sicurezza e l'efficacia degli NHP, che vanno dai dati degli studi clinici a riferimenti, studi pubblicati, riviste, farmacopee e risorse tradizionali. La quantità e il tipo di prove richieste dipendono dalle indicazioni proposte per il prodotto e dai rischi complessivi ad esso associati.

Per aiutare i consumatori a verificare se un prodotto è stato concesso in licenza prima dell'uso, Health Canada offre un "Database di prodotti per la salute naturale autorizzati". Tutti i produttori devono ottenere una licenza per il sito di produzione di questi prodotti. I titolari di licenza sono tenuti a monitorare tutte le reazioni avverse correlate al loro prodotto e devono segnalare eventuali gravi reazioni avverse a Health Canada. Inoltre, il Canada dispone di un'autorità di sorveglianza della sicurezza post-approvazione denominata "The Marketed and Health Products Directorate (MHPD)" che lavora per valutare segnali e

tendenze di sicurezza e comunicazioni relative al rischio per tutti i prodotti sanitari regolamentati commercializzati, compresi gli NHP.

Nel Giappone, all'interno della classificazione degli "alimenti con indicazioni sulla salute", vi sono tre categorie distinte: (1) "alimenti con indicazioni sulla funzione nutrizionale" (FNFC), principalmente vitamine e minerali, (2) "alimenti per usi sanitari specifici" (FOSHU) per altre funzioni, e (3) "alimenti con indicazioni funzionali" (FFC). I nutraceutici sono classificati come "alimenti in generale" o "alimenti con indicazioni sulla salute".

Il Ministero della Salute, del Lavoro e del Welfare (MHLW) è il principale organismo di regolamentazione per tutti i farmaci e gli integratori sanitari, e lavora costantemente per mantenere rigorose norme per questi prodotti alimentari e medicinali. Nel 1991, il Giappone è stato il primo paese a regolamentare gli integratori alimentari con il sistema Food for Specified Health Use (FOSHU), finalizzato ad approvare le dichiarazioni relative agli effetti del cibo sul corpo umano. I prodotti con il logo FOSHU devono superare rigorosi test clinici e possono fare indicazioni sulla salute sulle loro etichette solo se dimostrano di essere efficaci e sicuri per il consumo, anche se un'attività benefica per la salute non è convalidata con prove scientifiche ma l'ingrediente soddisfa i requisiti di sicurezza di FOSHU. Tutte le sostanze designate come medicinali sono disciplinate dalla legge sugli affari farmaceutici, dall'anno 1960 all'ultima modifica del 2013.

Nel 2015, è stata introdotta la categoria "Alimenti con indicazioni funzionali" (FFC) per classificare separatamente gli integratori alimentari utilizzati per la promozione della salute e la prevenzione delle malattie rispetto al FOSHU. I prodotti FFC devono essere presentati al Segretario generale dell'Agenzia per gli affari dei consumatori (CAA) per ottenere l'approvazione. All'interno di questa categoria, il governo non valuta la sicurezza e l'efficacia delle affermazioni funzionali. Le aziende sono tenute a presentare una notifica pre-commercializzazione ed etichettare il loro prodotto in conformità con gli standard di etichettatura degli alimenti e le "Linee guida sulle notifiche di alimenti con indicazioni funzionali". Grazie al sistema FFC, si è accelerato il numero di nuovi prodotti presenti sul mercato, portando infine a una maggiore crescita all'interno del settore.

La fitoterapia è regolamentata separatamente con la denominazione di "Food with Health Claims". Le medicine a base di erbe, originarie dalla Cina, sono state utilizzate come medicinali grezzi sia in Cina che in Giappone, e ora sono indicate come "Kampo Medicine" in Giappone. I prodotti rientranti in questa categoria sono classificati come medicinali anziché alimenti funzionali, e sono soggetti alle stesse normative di un farmaco da prescrizione regolamentato dal governo. Tuttavia, il Giappone dispone di farmaci Kampo da banco che devono soddisfare determinati standard di approvazione per essere commercializzati. Al momento, ci sono oltre 294 diverse formule di prodotti Kampo OTC approvate.

Il Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA) degli Stati Uniti, approvato nel 1994, stabilì il quadro normativo per gli integratori alimentari attraverso la Food and Drug Administration (FDA). Questo atto fornì la definizione legale, i requisiti di etichettatura e il processo di segnalazione degli eventi avversi per gli integratori alimentari. Secondo DSHEA, un integratore alimentare è "un prodotto (diverso dal tabacco) destinato a integrare la dieta, contenente vitamine, minerali, erbe, altre sostanze botaniche, amminoacidi o sostanze alimentari utilizzate per aumentare l'assunzione giornaliera totale di nutrienti o una combinazione di questi ingredienti".

Negli Stati Uniti, gli integratori alimentari sono definiti come "integratori alimentari". Nel 1938, il Federal Food, Drug, and Cosmetic Act definì gli ingredienti dietetici come vitamine, minerali, erbe o altre sostanze botaniche, amminoacidi o sostanze dietetiche utilizzate dall'uomo per integrare la dieta, aumentando l'assunzione totale di nutrienti o una combinazione di tali sostanze.

La FDA degli Stati Uniti stima che ci siano attualmente più di 85.000 prodotti di integratori alimentari disponibili solo nel paese. Secondo il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), gli integratori alimentari sono ampiamente utilizzati, con circa la metà degli adulti statunitensi e un terzo dei bambini che li utilizzano. Gli integratori multivitaminici/minerali (MVMS) sono la classe di prodotti più comunemente utilizzata, con circa un terzo degli adulti del sondaggio NHANES che ne segnala l'uso. Un altro studio stima che oltre 158 milioni di americani consumano regolarmente integratori alimentari per mantenere o migliorare la propria salute.

A differenza dei farmaci, gli integratori alimentari negli Stati Uniti non richiedono la dimostrazione di sicurezza ed efficacia prima dell'approvazione. La FDA regola principalmente gli integratori alimentari attraverso la sorveglianza post-commercializzazione e non richiede alcuna approvazione preventiva per la vendita dei prodotti. Secondo l'USFDA Modernization Act del 1997, almeno quattro mesi prima del lancio sul mercato, la FDA deve essere informata riguardo alle affermazioni sulla salute e/o alle indicazioni di contenuto di nutrienti sull'etichetta di un integratore alimentare, che può essere autorizzato attraverso una dichiarazione dell'Accademia delle Scienze o di un altro ente federale. Gli integratori alimentari devono essere destinati all'ingestione e non possono essere indicati per l'uso attraverso altre vie (ad esempio, applicazione locale, iniezione, inalazione, ecc.). Secondo la FDA, l'etichetta di qualsiasi nutraceutico o integratore alimentare dovrebbe riportare la dichiarazione "Questa dichiarazione non è stata valutata dalla FDA. Questo prodotto non è destinato a prevenire, curare o diagnosticare alcuna malattia".

Gli ingredienti degli integratori alimentari commercializzati prima dell'implementazione del DSHEA sono considerati sicuri e possono essere utilizzati; tuttavia, quelli introdotti sul mercato dopo questa data sono considerati nuovi ingredienti e devono essere valutati dalla FDA. Gli integratori alimentari possono anche contenere ingredienti che non sono stati precedentemente approvati o studiati come farmaci, a meno che non siano stati commercializzati come integratori alimentari prima di essere approvati come farmaci. L'11 febbraio 2019, la FDA ha organizzato un incontro pubblico per discutere dell'innovazione responsabile negli integratori alimentari. L'obiettivo dell'incontro era ascoltare suggerimenti da gruppi di salute dei consumatori, associati commerciali del settore, avvocati, medici e persino rappresentanti di agenzie di regolamentazione in altri paesi su come modernizzare e riformulare la supervisione della FDA sugli integratori alimentari. Durante l'incontro, il commissario della FDA, Ned Sharpless, ha presentato un nuovo strumento online chiamato "Elenco consultivo degli ingredienti degli integratori alimentari", che verrà utilizzato per avvisare il pubblico quando gli ingredienti trovati negli integratori alimentari sembrano essere illegali sulla base di una determinazione preliminare.

BIBLIOGRAFIA

Kourkouta L, Iliadis C, Frantzana E, Monios A, Dimitriadou A, Papathanassiou IV (2016) Health and dietary supplements. *Int J Eng Appl Sci* 3(9):2394–3661

Patel KR, Sobczykńska-Malefora A. The adverse effects of an excessive folic acid intake. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Feb;71(2):159-163. doi: 10.1038/ejcn.2016.194. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27731331.

Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander DE, Salem N,

Harkness L, Ayad W, Szaro J, Zhang K, Siriwardhana N. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 2019 Nov 27;11(12):2891. doi: 10.3390/nu11122891. PMID: 31783636; PMCID: PMC6949907.

“The Classification of Dietary Supplements, Food Additives and Certain Foodstuffs.” www.wipo.int, www.wipo.int/meetings/en/doc_details.jsp?doc_id=129882. Accessed 27 July 2023.

Blaze J. A Comparison of Current Regulatory Frameworks for Nutraceuticals in Australia, Canada, Japan, and the United States. *Innov Pharm*. 2021 Apr 21;12(2):10.24926/iip.v12i2.3694. doi: 10.24926/iip.v12i2.3694. PMID: 34345505; PMCID: PMC8326690.

CAPITOLO TERZO

LA SUPPLEMENTAZIONE DI AMINOACIDI E L'IMPATTO SULL'IPERTROFIA MUSCOLARE

3.1 SIGNIFICATO E DEFINIZIONE

Le sostanze denominate amminoacidi (AA) sono caratterizzate dalla presenza di gruppi amminici e acidi all'interno della loro struttura organica. Fatta eccezione per la glicina, ciascun amminoacido presenta un carbonio asimmetrico e dimostra attività ottica. L'arrangiamento assoluto degli AA (L-ISOMERI o D-ISOMERI) è definito in riferimento ai gliceraldeidi. Tranne per la prolina, gli amminoacidi delle proteine presentano sia un gruppo amminico primario che un gruppo carbossilico legato all'atomo di carbonio α (quindi, α -AA). Nei β -AA (come taurina e β -alanina), invece, il gruppo amminico è legato all'atomo di carbonio β . A causa delle variazioni nelle loro catene laterali, gli AA manifestano proprietà e funzioni biochimiche ampiamente differenziate. In una soluzione acquosa a pH fisiologico, gli amminoacidi mantengono in generale una stabilità, eccezion fatta per la glutammina, che subisce un processo lento di ciclizzazione a piroglutammato, e per la cisteina, che è soggetta a un'ossidazione rapida formando cistina.

Le caratteristiche degli α -amminoacidi risultano intricate ma, allo stesso tempo, fondamentalmente semplici poiché ciascuna molecola di amminoacido coinvolge due gruppi funzionali: il gruppo carbossilico (-COOH) e il gruppo amminico (-NH₂). Ciascuna di queste molecole può presentare una catena laterale, ossia un gruppo R; ad esempio, l'alanina rappresenta un amminoacido di tipo standard che incorpora un gruppo R formato da catene laterali metiliche. I gruppi R possono variare in termini di forma, dimensioni, cariche e reattività. Di conseguenza, gli amminoacidi possono essere categorizzati in base alle proprietà chimiche delle loro catene.

Gli amminoacidi sono sostanze cristalline solide, solitamente solubili in acqua ma con una limitata solubilità nei solventi organici. Tale solubilità è influenzata dalle dimensioni e dalla natura delle catene laterali. Inoltre, gli amminoacidi presentano punti di fusione notevolmente elevati, raggiungendo temperature fino a 200-300°C. Ogni amminoacido possiede proprietà uniche e specifiche che variano in base alla sua struttura individuale.

3.2 CLASSIFICAZIONE

In base ai requisiti dietetici per il mantenimento dell'equilibrio azotato o la promozione della crescita, è tradizionale classificare gli aminoacidi (AA) come essenziali dal punto di vista nutrizionale (indispensabili) o non essenziali (superflui) per l'uomo e gli animali. Gli aminoacidi essenziali (EAA) sono quelli i cui scheletri di carbonio non possono essere prodotti attraverso la sintesi o quelli che vengono sintetizzati de novo in quantità insufficienti dall'organismo rispetto ai bisogni, quindi devono essere assunti tramite l'alimentazione per garantire un soddisfacente apporto ottimale. Gli aminoacidi condizionatamente essenziali sono quelli che solitamente possono essere sintetizzati in quantità sufficienti dall'organismo, ma che diventano essenziali nell'alimentazione quando i livelli di utilizzo superano i tassi di sintesi. Comunque, le necessità funzionali, come la riproduzione e la prevenzione delle malattie, dovrebbero altresì costituire un criterio per la classificazione come aminoacidi essenziali o condizionatamente essenziali.

Gli aminoacidi non essenziali (NEAA) sono quelli che possono essere sintetizzati internamente dall'organismo in quantità adeguate per soddisfare i requisiti ottimali. Di venti aminoacidi otto sono considerati essenziali (o indispensabili) e non possono essere sintetizzati dal corpo stesso. Questi sono la leucina, isoleucina, lisina, treonina, metionina, fenilalanina, valina e triptofano. L'istidina appartiene alla categoria degli aminoacidi semi-essenziali, poiché il corpo umano non richiede costantemente la sua presenza per un funzionamento corretto; quindi, non è sempre indispensabile includere fonti dietetiche di questo aminoacido. Nel frattempo, gli aminoacidi condizionatamente essenziali non vengono generalmente richiesti nella dieta umana, ma diventano essenziali in specifiche circostanze.

Gli aminoacidi non essenziali vengono sintetizzati dal corpo umano sia a partire dagli aminoacidi essenziali che attraverso la normale degradazione delle proteine. Gli aminoacidi non essenziali comprendono l'asparagina, alanina, arginina, acido aspartico, cisteina, acido glutammico, glutammina, prolina, glicina, tirosina e serina.

Indizi crescenti dimostrano che, oltre al loro ruolo come componenti fondamentali di proteine e polipeptidi, alcuni aminoacidi rivestono un'importanza cruciale come regolatori delle vie metaboliche chiave necessarie per sostenere il mantenimento, la crescita, la riproduzione e l'immunità negli organismi. Questo contribuisce a ottimizzare l'efficacia dell'assimilazione dei nutrienti, a promuovere una crescita proteica ottimale, a ridurre l'accumulo di grasso e a migliorare la salute complessiva. Questi aminoacidi sono denominati aminoacidi funzionali e includono arginina, cisteina, glutammina, leucina, prolina e triptofano.

Un'ulteriore suddivisione degli aminoacidi dipende dalla struttura delle loro catene laterali, e gli esperti riconoscono cinque gruppi distinti: cisteina e metionina (aminoacidi contenenti zolfo); asparagina, serina, treonina e glutammina (amminoacidi neutri); acido glutammico e acido aspartico (acido); arginina e lisina (basica); leucina, isoleucina, glicina, valina e

alanina (aminoacidi alifatici); fenilalanina, triptofano, tirosina e istidina (aminoacidi aromatici).

Un'ultima classificazione degli aminoacidi si basa sulla struttura delle loro catene laterali, e questa categorizzazione divide i 20 aminoacidi in quattro gruppi, di cui due sono gruppi principali e due sono sottogruppi. Essi sono non polari, polari, acidi polari e basici polari. A titolo di esempio, le catene laterali costituite da idrocarburi alchilici puri o gruppi aromatici vengono considerate non polari, e gli aminoacidi inclusi in questa categoria sono fenilalanina, glicina, valina, leucina, alanina, isoleucina, prolina, metionina e triptofano. Nel frattempo, se le catene laterali contengono diversi gruppi polari come ammidi, acidi e alcoli, vengono classificati come aminoacidi polari. Questo gruppo include tirosina, serina, asparagina, treonina, glutammina e cisteina. Nel caso in cui le catene laterali contengano un gruppo acido carbossilico, gli aminoacidi inclusi nella classificazione acido-polare sono l'acido aspartico e l'acido glutammico. Inoltre, se le catene laterali sono costituite da gruppi acido carbossilico e basici-polari, gli aminoacidi rientranti in questa categoria sono lisina, arginina e istidina.

3.3 COME GLI AA REGOLANO L'ESPRESSIONE GENICA

La regolazione dell'espressione genica tramite gli aminoacidi (AA) può verificarsi in vari punti dei processi altamente specifici coinvolti nel passaggio di informazioni codificate nei geni verso il prodotto finale (RNA e/o proteina). Questi eventi biochimici riguardano la trascrizione, la traduzione e le modifiche post-traduzionali. L'espressione genica tramite la trascrizione può anche essere influenzata dall'epigenetica e dall'imprinting genomico. Le indagini condotte su colture cellulari suggeriscono che la mancanza di un aminoacido, sia esso essenziale (EAA) o non essenziale (NEAA), determina un incremento della quantità di tRNA non caricati, che a sua volta attivano la chinasi non derepressibile (GCN2) del controllo generale. Tale chinasi fosforila il fattore di inizio della traduzione eucariotica (eIF)-2 α , con conseguente diminuzione della sintesi proteica complessiva. Tuttavia, in situazioni di carenza di nutrienti, certi mRNA possono subire una traduzione migliorata tramite meccanismi che coinvolgono GCN4 e stimolano il fattore di trascrizione 4. Al contrario, un eccesso di un aminoacido può innescare una regolazione positiva o negativa dell'espressione genica a seconda delle sue catene laterali e delle proteine bersaglio coinvolte, rivelando la complessità dei meccanismi che regolano la sintesi proteica. Inoltre, un surplus o una carenza di arginina può influenzare l'espressione genica globale nelle cellule dei mammiferi, mentre la mancanza di metionina stimola l'espressione dell'osteopontina negli epatociti attraverso il processo di ipometilazione del DNA e delle proteine.

Alcuni aminoacidi (come ad esempio la glutammina, l'arginina e la leucina) sono noti per innescare la fosforilazione di mTOR1 in maniera specifica alle cellule, regolando così il turnover proteico all'interno delle cellule. Non è chiaro se gli aminoacidi fosforilino direttamente o indirettamente mTOR (Regolazione dell'Espressione Genica mediante Aminoacidi nelle Cellule Animali).

Molti ormoni a basso peso molecolare sono sintetizzati da aminoacidi specifici. Per esempio, la tirosina (o la fenilalanina) rappresenta il precursore per la sintesi dell'epinefrina, della noradrenalina, della dopamina e degli ormoni tiroidei. Concentrazioni elevate di aminoacidi, spesso raggiunte attraverso somministrazione orale o endovenosa di dosi farmacologiche 10-20 volte superiori all'assunzione alimentare, possono altresì

stimolare la secrezione di ormoni dalle cellule endocrine. Tra questi, l'arginina, la glutammina e la leucina sono i secretagoghi maggiormente studiati. Ad esempio, dosi farmacologiche di L-arginina (ad esempio, 0,1-0,3 g/kg di peso corporeo oltre 20 minuti) inducono la secrezione di insulina, ormone della crescita, prolattina, glucagone, progesterone e lattogeno placentare dai rispettivi organi endocrini, mentre la glutammina e la leucina aumentano il rilascio di insulina dalle cellule β del pancreas.

3.4 CORRELAZIONE CON L'IPERTROFIA MUSCOLARE

Grazie alla review di Daniel L. Plotkin et al. (solated Leucine and Branched-Chain Amino Acid Supplementation for Enhancing Muscular Strength and Hypertrophy) possiamo andare a spiegare la correlazione vigente tra aminoacidi e ipertrofia muscolare. In particolare i BCAA sono di fondamentale importanza per il metabolismo del muscolo scheletrico grazie alle loro proprietà uniche. La loro azione facilita l'assorbimento dello zucchero nel sangue e la modulazione dell'insulina da parte delle fibre muscolari. Nell'ambito del metabolismo delle proteine muscolari, i BCAA svolgono un ruolo di rilievo, operando in diverse capacità e caratterizzandosi per il loro distintivo comportamento di evitare in gran parte il passaggio metabolico iniziale attraverso il fegato. Tra i tre BCAA, è la leucina a rivestire un ruolo centrale come regolatore chiave della sintesi proteica muscolare (MPS), esercitando anche effetti modulanti, persino durante l'iperaminoacidemia.

Un'aggiunta di proteine muscolari che risulta positiva comporta un incremento della MPS e/o una soppressione della degradazione delle proteine muscolari. L'accrescimento delle proteine nei muscoli proviene da periodi in cui il bilancio proteico muscolare netto è positivo ($MPS > MPB$), superando quindi il bilancio negativo. Tuttavia, le prove disponibili suggeriscono che le MPS siano il principale regolatore dell'equilibrio netto delle proteine muscolari e, di conseguenza, dell'aumento delle proteine. È stato osservato che un'infusione di aminoacidi aumenta la MPS, portando a un bilancio proteico netto positivo nel muscolo con poche variazioni nell'MPB, sia a riposo che dopo l'esercizio. Attualmente, l'impatto della nutrizione e dell'attività fisica sulla distribuzione delle singole proteine muscolari rimane sconosciuto. È altresì possibile che un certo aumento dell'MPB dopo l'esercizio fisico giochi un ruolo rilevante nella sintesi delle nuove proteine, anche se i dettagli di questa teoria rimangono indefiniti.

Anche se è evidente che i BCAA, e in particolare la leucina, attivano mTOR e MPS, le prove indicano che oltre a un certo punto di assunzione di leucina e proteine totali, non si ottiene un ulteriore vantaggio nella risposta MPS. La leucina diventa di grande interesse in questo contesto poiché l'ipotesi del "trigger leucina" sostiene che le MPS raggiungano il massimo ad un valore soglia, al di sotto del quale la stimolazione massima non avviene. Di solito, si indica una soglia di leucina di 2-3 g; quindi, nonostante l'importanza dei BCAA sia chiara, esiste una soglia oltre la quale i loro effetti diventano sovrabbondanti. Qual è questo punto e come raggiungerlo è stato indagato in diversi contesti con formulazioni di nutrienti e aminoacidi differenti.

La partecipazione all'allenamento di resistenza costituisce una considerazione essenziale quando si valuta l'eventuale efficacia dei BCAA nell'ottimizzare la risposta MPS.

L'esercizio di resistenza è un noto stimolatore potente di mTOR e MPS. Le indagini hanno rivelato che per massimizzare la risposta MPS, coloro che si dedicano all'allenamento di resistenza hanno un maggiore bisogno di EAA rispetto a chi non pratica tale attività. Nel

lavoro di Churchward-Venne et al. (Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: Effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men), sono stati messi a confronto i livelli di MPS durante il riposo e dopo l'esercizio di resistenza, somministrando a gruppi differenti 25 g di proteine del siero di latte oppure una dose meno efficace di siero di latte (6,25 g) con un contenuto di leucina pari. Nel periodo iniziale di 1,5 ore dopo l'allenamento, i ricercatori non hanno rilevato differenze significative tra i gruppi; tuttavia, è emersa una differenza notevole nella risposta MPS a favore della dose da 25 g di siero di latte a 3-4 ore dall'esercizio. Da ciò si può dedurre che durante il periodo post-esercizio di resistenza, l'apporto adeguato di EAA dai 25 g di proteine del siero di latte risulta cruciale per massimizzare la risposta MPS, specialmente quando vi è una richiesta maggiore di elementi costitutivi di aminoacidi, come nel periodo post-allenamento.

Anche se l'aggiunta di BCAA a una scarsa assunzione di proteine intatte e isolate non sembra provocare una risposta MPS equivalente a un'adeguata assunzione di proteine post-esercizio, ci sono circostanze in cui le MPS possono essere stimolate con una combinazione inadeguata di proteine e BCAA. Secondo Tipton et al. (Stimulation of muscle anabolism by resistance exercise and ingestion of leucine plus protein), partecipanti non allenati che hanno assunto 16,6 g di proteine del siero di latte e 3,4 g di leucina hanno mostrato lo stesso equilibrio proteico netto di coloro che hanno consumato 20 g di sole proteine del siero di latte dopo un periodo di esercizio di resistenza. In modo simile, secondo Atherton et al. (Enriching a protein drink with leucine augments muscle protein synthesis after resistance exercise in young and older men), adulti giovani e anziani che hanno ingerito un integratore contenente leucina libera, 10 g di proteine e 24 g di carboidrati, hanno sperimentato un miglioramento della risposta delle MPS dopo l'esercizio di resistenza rispetto a 10 g di sole proteine. Tuttavia, l'integrazione di leucina insieme a una quantità inadeguata di proteine del siero di latte, insieme all'assunzione di carboidrati, ha dimostrato efficacia nel stimolare le MPS al livello di proteine sufficienti (25 g). In sintesi, questi studi indicano che le MPS sono ottimizzate grazie a un adeguato consumo di proteine di alta qualità. In ogni caso, in situazioni in cui non è disponibile una fonte completa di proteine o una quantità sufficiente di EAA, una dose più elevata di leucina o la presenza di altri nutrienti potrebbero "salvare" la risposta delle MPS.

A causa dei risultati della resistenza anabolica legata all'invecchiamento, diventa necessario aumentare le quantità di leucina negli anziani per ottenere la massima risposta MPS. Benché un certo calo funzionale sia inevitabile, le prove convergono nell'indicazione di un'attenuazione quasi totale della resistenza anabolica negli anziani che mantengono l'attività fisica, partecipano alla RT e consumano dosi più elevate di proteine / leucina, dimostrando che 1,7 g di leucina somministrata agli anziani in una miscela EAA non sono sufficienti a ottenere la risposta MPS osservata negli adulti più giovani. Invece, 2,8 g di leucina risultano essere adeguate a questo scopo. Pertanto, gli anziani possono ottimizzare le MPS assumendo circa ~3 g di leucina aggiuntiva o ingerendo dosi di proteine di alta qualità (~30-35 g) che raggiungano livelli adeguati di leucina.

Un aspetto che si evidenzia durante l'analisi delle evidenze disponibili è che esiste una scala gerarchica dei blocchi di aminoacidi richiesti per ottenere una risposta anabolica più forte. Proteine complete > EAA > BCAA > leucina da sola rappresentano la gerarchia per la stimolazione anabolica, a condizione che ci sia una quantità adeguata di leucina in ciascuna situazione. La leucina da sola può attivare i percorsi di traduzione, ma senza un adeguato apporto di EAA per supportare le MPS, il risultato sarà limitato. Benché i BCAA contengano due EAA supplementari che contribuiscono unicamente alla risposta MPS, gli altri EAA rimangono ancora limitati. Inoltre, isoleucina e valina possono competere con la leucina per il trasporto nelle cellule muscolari, riducendo ulteriormente l'efficacia dei soli

BCAA. Le proteine complete di alta qualità forniscono l'intero insieme di EAA e, quando presenti in un contesto alimentare, vengono assunte insieme ad altri componenti che potenzialmente possono migliorare le adattamenti ipertrofici. Sebbene sia chiaro che sia necessario un apporto sufficiente di EAA per massimizzare le MPS, la quantità necessaria varia a seconda del contesto.

Principalmente, i risultati indicano che i giovani e gli adulti di mezza età che assumono quantità adeguate di proteine non ottengono vantaggi supplementari dall'aggiunta di BCAA. Non si sono riscontrati cambiamenti significativi nella massa magra tra i partecipanti che hanno assunto 9 g di BCAA al giorno in confronto al gruppo del placebo. Anche l'analisi delle prove con dosi più elevate di leucina non ha mostrato ulteriori vantaggi quando l'assunzione di proteine sufficienti ($\geq 1,6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{giorno}^{-1}$) era mantenuta. Nell'arco di 12 settimane di allenamento con i pesi, non si sono evidenziate differenze ipertrofiche tra il gruppo che assumeva placebo, quello che assumeva 3 g di leucina da sola e quello che assumeva 25 g di proteine del siero di latte (con contenuto standardizzato di leucina). Tutti i partecipanti allo studio hanno riportato un consumo di proteine di circa $\sim 1,8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{giorno}^{-1}$, oltre il quale l'integrazione non ha portato a ulteriori miglioramenti nell'accrescimento muscolare. Da notare è che il gruppo che ha assunto solo proteine del siero di latte ha dimostrato un numero maggiore di cellule satellite, suggerendo un maggiore potenziale di crescita a lungo termine o in successive fasi. Anche se sembra evidente che l'aggiunta di BCAA ha scarso o nullo impatto nel migliorare i progressi nella crescita muscolare durante la RT con adeguato apporto calorico e proteico, alcune evidenze suggeriscono che i BCAA possono minimizzare la perdita muscolare durante la restrizione calorica. Inoltre, è evidente che un aumento nell'assunzione di proteine contribuisce al mantenimento del tessuto muscolare durante la RT con restrizione calorica. Pertanto, sorge la questione se l'integrazione di BCAA potrebbe ulteriormente ottimizzare la risposta muscolare in situazioni di restrizione energetica. Dato che le prove dirette e cinetiche supportano in generale la superiorità delle proteine complete e di alta qualità rispetto ai soli BCAA in altri scenari, manca una logica convincente per preferire l'assunzione di BCAA rispetto a una fonte proteica più completa, indipendentemente dal bilancio energetico.

BIBLIOGRAFIA

Sah N, Wu G, Bazer FW. Regulation of Gene Expression by Amino Acids in Animal Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:1-15. doi: 10.1007/978-3-030-74180-8_1. PMID: 34251635.

Plotkin DL, Delcastillo K, Van Every DW, Tipton KD, Aragon AA, Schoenfeld BJ. Isolated Leucine and Branched-Chain Amino Acid Supplementation for Enhancing Muscular Strength and Hypertrophy: A Narrative Review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2021 May 1;31(3):292-301. doi: 10.1123/ijsnem.2020-0356. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33741748.

Churchward-Venne, T.A., Burd, N.A., Mitchell, C.J., West, D.W., Philp, A., Marcotte, G.R., ... Phillips, S.M. (2012). Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: Effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. *The Journal of Physiology*, 590(11), 2751–2765. PubMed ID: 22451437 doi:10.1113/jphysiol.2012.228833

Tipton, K.D., Elliott, T.A., Ferrando, A.A., Aarsland, A.A., & Wolfe, R.R. (2009). Stimulation of muscle anabolism by resistance exercise and ingestion of leucine plus protein. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 34(2), 151–161. PubMed ID: 19370045 doi:10.1139/H09-006

Atherton, P.J., Kumar, V., Selby, A.L., Rankin, D., Hildebrandt, W., Phillips, B.E., ... Smith, K. (2017). Enriching a protein drink with leucine augments muscle protein synthesis after resistance exercise in young and older men. *Clinical Nutrition*, 36(3), 888–895. PubMed ID: 27208923 doi:10.1016/j.clnu.2016.04.02

CAPITOLO QUARTO

LE VITAMINE E LA LORO CORRELAZIONE CON L'IPERTROFIA MUSCOLARE

4.1 SIGNIFICATO E DEFINIZIONE

Le vitamine, definite come costituenti essenziali della dieta, non sono sintetizzate dagli esseri umani. In una certa misura, alcune vitamine sono sintetizzate, ma in quantità insufficienti per sostenere la salute. Per questo motivo, vengono considerate nutrienti essenziali. Non sono per lo più molecole specifiche, ma piuttosto gruppi di composti correlati in grado di fornire l'ingrediente molecolare necessario, come acido nicotinico e nicotinamide per la niacina, fitonadione e menadione per la vitamina K. Le raccomandazioni giornaliere o le assunzioni giornaliere raccomandate per la maggior parte delle vitamine sono stabilite dall'Istituto di Medicina tramite il Food and Nutrition Board. Queste linee guida indicano il dosaggio standard di vitamine nei supplementi alimentari e nei multivitaminici. Se una vitamina manca nella dieta o non viene assorbita correttamente dal corpo, può verificarsi una carenza specifica che porta a malattie. Solitamente, le vitamine sono indicate da lettere selezionate dell'alfabeto, come nel caso della vitamina D o della vitamina C. Tuttavia, possono anche essere identificate tramite nomi chimici come acido folico e niacina.

4.2 CLASSIFICAZIONE

Si possono caratterizzare le vitamine in due ampi raggruppamenti: le vitamine idrosolubili e le vitamine liposolubili. Come si può evincere dai nomi stessi, questa distinzione si basa sul diverso grado di solubilità di queste vitamine nei grassi (liposolubili) e nell'acqua (idrosolubili).

Le vitamine idrosolubili comprendono quelle che non vengono immagazzinate nell'organismo e, quindi, necessitano di un'assunzione giornaliera attraverso l'alimentazione. Questo gruppo abbraccia le vitamine del complesso B, inclusa l'acido folico, insieme alle vitamine H, PP e C. Questi nutrienti sono presenti in cibi come carne, latte e prodotti lattiero-caseari. Al contrario, le vitamine liposolubili vengono accumulate nel fegato e si assimilano insieme ai grassi presenti nei cibi. Questa caratteristica rende più difficile sviluppare una carenza di vitamine liposolubili, poiché richiede periodi prolungati di mancata assunzione. Questo gruppo include le vitamine A, D, E e K. Le vitamine liposolubili si trovano prevalentemente nella frutta e nella verdura, fatta eccezione per la vitamina D, che è l'unica vitamina che l'organismo è in grado di sintetizzare grazie all'esposizione solare.

4.3 CORRELAZIONE CON L'IPERTROFIA MUSCOLARE

Grazie alla Review condotta da Garcia M. et Al ed intitolata "Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy" ci è possibile capire come la vitamina D possa essere una componente per ottenere ipertrofia muscolare. A favore di ciò stato compreso nei contesti cellulari un assortimento di meccanismi attraverso cui la vitamina D interagisce con la funzione dei muscoli scheletrici. Questi meccanismi si suddividono nei seguenti effetti:

- Effetti derivanti dall'interazione genomica dell'eterodimero del recettore X 1,25-VDR retinoide con recettori nucleari specifici, che influenzano la trascrizione genica.
- Effetti non genomici, caratterizzati da un'attivazione rapida seguita da intricate vie di trasduzione del segnale intracellulare, dopo il legame di 1,25(OH)D con il suo recettore non nucleare.

Nel 2004, è stato osservato dai ricercatori che l'inibizione della VDR attraverso l'uso dell'anti-VDR porta all'inibizione dei meccanismi dipendenti da 1,25(OH)D, tramite i quali il rapido ingresso intracellulare del calcio può essere regolato in maniera inferiore. Questo implica un ruolo diretto e non genomico del VDR nella regolazione del calcio sia nei tessuti ossei che in quelli muscolari. All'interno delle cellule muscolari umane, il VDR è presente nel nucleo e la sua carenza ha dimostrato di influire sulla contrattilità delle cellule muscolari. Sfruttando un diverso modello animale (mioblasti di uccelli), è stato dimostrato in uno studio che, dopo l'esposizione alle radiazioni, la VDR 1,25 (OH) D sembra ritornare nel nucleo per svolgere il suo ruolo nella regolazione trascrizionale. Questo trasferimento del VDR tra il citoplasma e il nucleo indica la sua abilità nell'indurre azioni trascrizionali rapide. Oltre agli impatti trascrizionali riscontrati in un modello in vitro, è stato segnalato un miglioramento nella migrazione cellulare delle cellule muscolari danneggiate quando sono state stimolate con 1,25 (OH) D. Particolarmente, la vitamina D può potenziare la velocità dei progenitori del muscolo scheletrico nel raggiungere un sito lesionato, favorendo la riparazione e la ristrutturazione dell'area interessata.

Un ulteriore studio ha riportato che l'espressione di mRNA e VDR risulta più elevata nelle cellule satelliti rispetto alle fibre muscolari mature, suggerendo un ruolo più significativo nei progenitori muscolari. Con l'avanzare dell'età, si osserva una diminuzione nel numero di VDR, il che può essere un fattore che contribuisce alla riduzione della forza muscolare legata all'invecchiamento. È comprovato che il mantenimento della densità ossea adeguata e la modulazione del sistema immunitario dipendono da vari livelli sierici di vitamina D. Nel contesto dei test eseguiti con tessuto muscolare, sembra che la carenza di vitamina D influisca sulle reazioni di migrazione e proliferazione delle cellule satelliti. Tuttavia, lo stesso studio ha evidenziato che dosi maggiori di vitamina D possono altresì ostacolare il processo di recupero di questo tessuto. Parallelamente all'invecchiamento, è significativa anche l'incidenza di carenza di vitamina D, possibilmente a causa della minor esposizione solare, insieme alla riduzione delle fonti alimentari di questa vitamina e alla diminuzione della capacità cutanea di sintetizzarla. È stato suggerito l'esistenza di un funzionamento sistematico della vitamina D nelle cellule C2 C12, indicando un potenziale ruolo diretto nella regolazione muscolare. È plausibile che la riduzione dell'espressione del VDR riscontrata negli individui anziani possa limitare la reazione funzionale delle fibre muscolari alla 1,25(OH)D. Attraverso la regolazione diretta dell'espressione genica nel ciclo cellulare (ATM, Myc, Rb e ciclina D1) e la post-trasduzione dell'ipofosforilazione di Rb, la 1,25(OH)D induce l'arresto ciclico e la quiescenza nelle cellule C2 C12. Questo a sua volta protegge dalla replicazione senescente delle cellule staminali mesenchimali umane, come confermato dall'analisi citometrica a flusso. Questo processo potrebbe rivestire un'importanza particolare nel muscolo, in cui il declino funzionale delle cellule staminali legato all'età è direttamente correlato alla regolazione negativa della loro capacità di auto-rinnovamento quiescente. Nel periodo di recupero degli atleti durante la stagione, è necessario un approccio sistematico che assicuri la prontezza fisica e mentale per l'evento successivo. Svariati fattori, come l'alimentazione, il sonno e i viaggi, possono influenzare tale processo di recupero. Oltre a queste considerazioni, l'allenamento competitivo sottopone il corpo a notevoli carichi meccanici e richieste metaboliche che causano affaticamento e rappresentano sfide per il processo di recupero. Al termine dell'allenamento o della competizione, l'atleta entra in una fase di recupero in cui il corpo rifornisce le riserve di energia (recupero metabolico) e ripara i danni al sistema muscolo-scheletrico (recupero meccanico). La riparazione del tessuto muscolo-scheletrico danneggiato tramite l'attivazione delle cellule satelliti è un aspetto chiave del processo di recupero successivo a un intenso esercizio fisico. Sebbene altri fattori possano influenzare questo processo di guarigione, le attuali evidenze suggeriscono un coinvolgimento della vitamina D in tale contesto. Uno studio che ha utilizzato l'esercizio eccentrico del gomito (*Vitamin D status is not associated with outcomes of experimentally-induced muscle weakness and pain in young, healthy volunteers*) non ha evidenziato alcuna connessione tra lo stato iniziale della vitamina D (misurato tramite il livello ematico di 25 (OH) D) e il dolore muscolare o la forza isometrica di picco fino a 4 giorni dopo lo stress muscolare. Tuttavia, i ricercatori hanno rilevato che lo stato di vitamina D prima dell'esercizio, in individui praticanti attività ricreative, è stato significativamente correlato alla debolezza muscolare immediata e a lungo termine (dopo 48 e 72 ore) seguendo un'intensa sessione di esercizio, in particolare nei gruppi di controllo delle gambe rispetto alle gambe sottoposte all'intenso esercizio. In uno studio diverso (*Enhancing recovery in peak isometric force shortly after intense exercise with supplemental vitamin D*), un gruppo di ricercatori ha arruolato uomini adulti sani, moderatamente attivi, per un'integrazione di 4000 UI al giorno di vitamina D o un placebo per un periodo di 35 giorni. Dopo 28 giorni di supplementazione, i partecipanti hanno completato un protocollo di esercizio eccentrico su una gamba per indurre danni muscolari. Il miglioramento nella ripresa della forza

isometrica di picco, ma non nel dolore muscolare, è stato significativo nel gruppo che ha ricevuto l'integrazione a 24 ore dall'esercizio, ma non in nessun altro momento (48, 72 o 168 ore). I risultati emersi da questi studi indicano che un'adeguata esposizione alla vitamina D può ottimizzare la risposta adattiva immediata ai danni muscolari causati dall'esercizio fisico. Tuttavia, tali risultati non supportano l'ipotesi che la vitamina D sia rilevante durante un periodo prolungato di allenamento. Nel più esteso studio in termini di osservazione e intervento (Can vitamin-D intake during resistance training improve the skeletal muscle hypertrophic and strength response in young and elderly men? – a randomized controlled trial), i ricercatori hanno coinvolto 40 uomini, di cui 20 giovani e 20 anziani, non addestrati. Questi partecipanti sono stati integrati con vitamina D3 (1920 U_i o 48 mg) insieme a 800 mg di calcio al giorno da dicembre ad aprile, in contrasto con il gruppo placebo che riceveva solo calcio. Questo è stato condotto in una regione con una latitudine di 56°N, con scarsa esposizione solare. Durante le ultime 12 settimane del periodo di integrazione, tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un programma di allenamento di resistenza per i muscoli del quadricipite. Sebbene non siano state osservate differenze evidenti nei guadagni di forza o nell'ipertrofia tra i gruppi, si è notato un significativo cambiamento nella composizione delle fibre muscolari (un aumento delle fibre di tipo IIA) e una diminuzione dell'espressione dell'RNA messaggero della miostatina (mRNA) nei giovani che hanno assunto la vitamina D. Inoltre, gli uomini anziani che hanno ricevuto l'integrazione di vitamina D e calcio hanno dimostrato un miglioramento della qualità muscolare superiore rispetto al gruppo placebo. Le direttive del dosaggio di vitamina D suggeriscono una concentrazione di 25 (OH) D di 20 ng / ml (50 nmol / L) e dosaggi giornalieri di vitamina D variabili a seconda dell'età, con una gamma tra 400 e 800 UI. Le linee guida concentrate sugli effetti molteplici della vitamina D suggeriscono una concentrazione mirata di 25 ng / mL (75 nmol / L) di 25 (OH) D nel sangue circolante, e dosaggi di vitamina D differenziati in base all'età, al peso corporeo, alla presenza di patologie e all'etnia, con una variazione tra 400 e 2000 UI al giorno. Comunque, l'effetto esatto della vitamina D sullo sviluppo e sulla differenziazione delle cellule muscolari rimane un aspetto senza una conclusione definitiva.

Tra i supplementi antiossidanti più citati nella letteratura emergono le vitamine E (tocoferolo) e C (acido ascorbico). È rilevante notare che la vitamina C agisce come donatore elettrico per i radicali della vitamina E che si sviluppano nella membrana cellulare durante lo stress ossidativo. Inoltre, l'associazione tra vitamine C ed E può migliorare la produzione di citochine in individui sani, suggerendo un potenziale effetto di potenziamento del sistema immunitario rispetto all'assunzione di ciascuna vitamina separatamente. Pertanto, alcuni ricercatori hanno iniziato a esaminare gli impatti della combinazione di vitamina C ed E come supplementazione sia sullo stress ossidativo che sulle risposte fisiche all'esercizio fisico.

È interessante notare che alcuni studi precedenti indicano che queste due vitamine antiossidanti, assunte insieme o singolarmente, potrebbero ridurre in modo acuto i marcatori di stress ossidativo (come malondialdeide e carbonili proteici) dopo attività aerobica o di forza. Tuttavia, da una prospettiva cronica, ricerche recenti hanno evidenziato che le specie reattive dell'ossigeno (ROS) svolgono ruoli fisiologici rilevanti che possono sovraregolare gli adattamenti del muscolo scheletrico, inclusi la biogenesi mitocondriale, l'induzione delle difese antiossidanti e l'ipertrofia muscolare. Infatti, è stato dimostrato che l'assunzione regolare di integratori antiossidanti può inibire gli adattamenti allenanti negli animali. Questa comprensione in evoluzione del ruolo dei ROS nell'adattamento all'allenamento è stata recentemente riconsiderata. Riguardo agli esperimenti di allenamento della forza sugli individui umani, la letteratura è ancora limitata

e le prime indagini hanno prodotto risultati contrastanti. Mentre alcuni studi hanno indicato un impatto positivo dell'assunzione di vitamine C ed E sulla massa muscolare e sulla risposta antiossidante nel gruppo degli anziani, altri hanno evidenziato effetti negativi sullo spessore muscolare e sulla densità minerale ossea. Per quanto concerne i giovani, le prove attuali suggeriscono che l'assunzione combinata di queste vitamine potrebbe ostacolare il guadagno di forza o risultare inefficace. In relazione agli effetti della supplementazione antiossidante sui miglioramenti della forza, le ricerche indicano che l'assunzione di vitamine non incide sui progressi di forza. Per semplificare, l'integrazione vitaminica non ha mostrato né impatti positivi né negativi. È rilevante evidenziare che gli studi hanno esaminato la forza negli anziani attraverso un approccio tradizionale o un modello di periodizzazione ondulato, oppure hanno impiegato l'allenamento eccentrico isocinetico negli uomini adulti. Da ciò si può dedurre che l'associazione di vitamina C ed E risulta inefficace per quanto riguarda i guadagni di forza, indipendentemente dalla categoria di persone coinvolte (anziani / adulti) e dalle manipolazioni di variabili di allenamento, come il tipo di sessione (tradizionale / eccentrico), tipologie di esercizi, frequenza e volume / intensità. In aggiunta, uno studio di Paulsen e colleghi (Vitamin C and E supplementation alters protein signalling after a strength training session, but not muscle growth during 10 weeks of training) ha dimostrato che i miglioramenti nella forza della parte superiore del corpo sono stati significativamente maggiori nel gruppo placebo (+17,1% contro +7,6% nel guadagno di 1 RM) rispetto al gruppo che ha assunto integratori, all'interno di un campione di giovani uomini e donne, al termine di un programma di allenamento di resistenza di dieci settimane.

Complessivamente, questi riscontri suggeriscono che al di là dell'inefficacia, l'integrazione delle vitamine C ed E potrebbe anche arrecare danni ai progressi di forza a lungo termine. Ciò contraddice l'aspetto dedotto da studi ad approccio acuto, così come la logica "conclusiva" che eliminare la produzione di ROS derivata dall'attività fisica possa portare vantaggi alle prestazioni. Sussistono motivazioni per ritenere che l'assunzione integrata possa risultare vantaggiosa. La letteratura ha dimostrato che un eccesso di esposizione ai ROS potrebbe compromettere la capacità dei muscoli di generare forza, influenzando la funzione dei miofilamenti e la regolazione del calcio all'interno del reticolo sarcoplasmatico, il che può condurre a una rapida fatica muscolare. Allo stesso tempo, vi è una discussione in corso che quantità moderate di ROS svolgano un ruolo benefico nella creazione di forza, e che esista un equilibrio ottimale dello stato redox cellulare, in cui le condizioni sono propizie alla generazione di forza muscolare. In altre parole, una neutralizzazione costante della produzione di ROS durante l'allenamento di resistenza attraverso la supplementazione potrebbe interferire con questo equilibrio intrinseco/fisiologico e abbassare la produzione di ROS a un livello che non nuoce, ma non favorisce l'attività contrattile muscolare. Di conseguenza, il livello cronico di forza non risente né subisce un miglioramento in risposta alla supplementazione con vitamine antiossidanti.

Gli effetti dei livelli di vitamine di base e delle dosi di integrazione sono tanto rilevanti quanto le variabili legate all'allenamento di resistenza in termini di risultati. In aggiunta, lo stato di addestramento dei partecipanti e il genere sono aspetti che devono essere attentamente considerati. In conclusione, gli esiti sottolineano che l'assunzione cronica combinata di vitamine C ed E non sortisce alcun impatto positivo o ergogenico sulla forza muscolare. Allo stesso modo, gli studi dimostrano che tale integrazione potrebbe anche rivelarsi dannosa. Per quanto riguarda il guadagno di massa muscolare, la maggior parte delle prove suggerisce che questa tipologia di supplementazione non contribuisce a potenziare l'ipertrofia dei muscoli scheletrici.

BIBLIOGRAFIA

Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH Jr. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition*. 2019 Apr;60:66-69. doi: 10.1016/j.nut.2018.09.031. Epub 2018 Oct 7. PMID: 30529188.

Ring, Susan M., Erin A. Dannecker, and Catherine A. Peterson. "Vitamin D status is not associated with outcomes of experimentally-induced muscle weakness and pain in young, healthy volunteers." *Journal of nutrition and metabolism* 2010 (2010).

Barker, Tyler, et al. "Supplemental vitamin D enhances the recovery in peak isometric force shortly after intense exercise." *Nutrition & metabolism* 10.1 (2013): 1-10.

Agergaard, Jakob, et al. "Does vitamin-D intake during resistance training improve the skeletal muscle hypertrophic and strength response in young and elderly men?—a randomized controlled trial." *Nutrition & metabolism* 12.1 (2015): 1-14.

Paulsen G, Hamarsland H, Cumming KT, Johansen RE, Hulmi JJ, Børsheim E, Wiig H, Garthe I, Raastad T. Vitamin C and E supplementation alters protein signalling after a strength training session, but not muscle growth during 10 weeks of training. *J Physiol*. 2014 Dec 15;592(24):5391-408. doi: 10.1113/jphysiol.2014.279950. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25384788; PMCID: PMC4270502.

CAPITOLO QUINTO

LA CREATINA E LA SUA CORRELAZIONE CON L'IPERTROFIA MUSCOLARE

5.1 SIGNIFICATO E DEFINIZIONE

La creatina costituisce una sostanza cristallina bianca a base di azoto, derivante dagli aminoacidi, che si localizza principalmente nei muscoli dei vertebrati e in quantità modeste anche nel cervello e nei testicoli, sia in forma libera che come fosfocreatina, con formula molecolare C₄H₉N₃O₂. La creatina, grazie alla sua origine, viene spesso associata agli aminoacidi, ma non rientra tra quelli naturali utilizzati dall'organismo per la sintesi proteica. Tra l'1% e il 2% della creatina presente nei muscoli subisce una trasformazione in

creatinina, che viene poi eliminata tramite l'urina. Di conseguenza, l'organismo richiede una quantità giornaliera di creatina compresa tra 1 e 3 g. Circa metà di questa dose giornaliera necessaria è sintetizzata dal fegato e dai reni, che generano creatina a partire da altri due aminoacidi, l'arginina e la glicina. Oltre alla possibilità di essere integrata mediante supplementi alimentari sotto forma monoidrata, le principali fonti di creatina nell'alimentazione includono carne rossa e prodotti ittici. All'interno delle cellule, l'enzima creatina chinasi converte la creatina in creatinfosfato, utilizzato per ricaricare le riserve energetiche cellulari dopo l'esaurimento dell'ATP, la principale fonte di energia nelle reazioni metaboliche. In effetti, durante queste reazioni, l'ATP rilascia energia eliminando un gruppo fosfato, trasformandosi in ADP. Il creatinfosfato può poi cedere il suo gruppo fosfato per agevolare la rapida rigenerazione di nuovo ATP, garantendone la disponibilità durante gli sforzi fisici, specialmente nell'attività anaerobica. In aggiunta, il creatinfosfato svolge un ruolo chiave nel trasporto dell'energia dai mitocondri, le centrali energetiche cellulari, al citoplasma, l'ambiente intracellulare. Questa connessione consente di collegare i siti di produzione dell'ATP nel mitocondrio con quelli di utilizzo nel citoplasma. La creatina, infatti, entra anche nei mitocondri dalla cellula e ritorna nel citoplasma come creatinfosfato, assieme all'ATP. Questo processo contribuisce a limitare la formazione di radicali liberi dell'ossigeno. Pertanto, la creatina ha anche una funzione antiossidante.

5.2 COME LA CREATINA INFLUENZA L'IPERTROFIA MUSCOLARE

La supplementazione di creatina può incrementare la forza e la massa del tessuto magro mediante molteplici meccanismi (Position stand dell'International Society of Sports Nutrition: sicurezza ed efficacia della supplementazione di creatina nell'esercizio fisico, nello sport e nella medicina). Innanzitutto, l'assunzione aggiuntiva potenzia la presenza di fosfocreatina intramuscolare, favorendo così una maggiore rigenerazione dell'ATP durante e dopo le contrazioni muscolari. Inoltre, essa favorisce l'incremento del contenuto di GLUT-4 all'interno del tessuto muscolare e la sua migrazione al sarcolemma, il che può agevolare l'assorbimento del glucosio e la conseguente risintesi del glicogeno. L'integrazione di creatina agevola la captazione di calcio tramite la creatina chinasi nel reticolo sarcoplasmatico, con potenziali ricadute sul ciclo miofibrillare cross-bridge, sulla turgidità cellulare, sulla stimolazione dei fattori di trascrizione miogenica (quali Mrf4 e miogenina), sulla proliferazione delle cellule satellite e sull'espressione di fattori di crescita (ad esempio, l'insulin-like growth factor-1). Inoltre, essa promuove l'attivazione delle protein chinasi nella via downstream del bersaglio mammaliano rapamycina (mTOR), contribuendo a ridurre, di conseguenza, le misurazioni del degrado proteico muscolare (tra cui l'ossidazione della leucina e la 3-metilistidina urinaria). In merito è stata condotta una Review da Scott C. Forbes et al. in cui è possibile comprendere la correlazione esistente tra la creatina e lo sviluppo della forza, nonché l'ulteriore sviluppo dell'ipertrofia muscolare. La seguente review raccoglie molte meta-analisi basate sullo studio degli anziani nel contesto della pianificazione di strategie d'integrazione di creatina. La sarcopenia e l'osteoporosi sono 2 condizioni che si verificano con l'avanzare dell'età e per sopportarle e con esse anche le diverse conseguenze è essenziale incrementare la massa e la robustezza del tessuto magro in tutto il corpo. Coloro tra gli anziani che intendono particolarmente potenziare la forza della parte superiore del corpo (magari per migliorare la funzionalità, la postura e/o la capacità di affrontare le attività quotidiane come

il trasporto di generi alimentari) potrebbero necessitare di effettuare un carico iniziale di creatina prima di passare a un dosaggio giornaliero più contenuto (≤ 5 g) nel corso del loro programma di resistenza. Per puntare specificatamente all'incremento della forza nella parte inferiore del corpo (forse per ottimizzare l'equilibrio, ridurre il pericolo di cadute e/o rafforzare la capacità di compiere azioni quotidiane come salire le scale), gli individui anziani potrebbero dover considerare un carico iniziale di creatina prima di transitare a un dosaggio giornaliero superiore (>5 g) nel quadro del loro regime di allenamento in resistenza.

In uno studio scientifico condotto da Darren G. Candow et al. intitolato "Effetto della supplementazione di creatina e dell'allenamento di resistenza a corpo libero di 12 mesi sulle misure di ossa, muscoli e forza in uomini anziani", i soggetti sono stati scelti casualmente per integrare con creatina ($n=18$, età 49-69, $0,1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) o con placebo ($n=20$, età 49-67, $0,1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) durante un periodo di 12 mesi di allenamento di resistenza supervisionato a livello corporeo. Al termine dei 12 mesi di allenamento, entrambi i gruppi hanno registrato cambiamenti simili nelle caratteristiche della densità minerale ossea, geometria ossea, velocità del suono osseo, composizione del tessuto magro e massa grassa, spessore muscolare e forza muscolare. Si è notata una tendenza ($p=0,061$) per la creatina nell'aumentare il modulo di sezione nella parte ristretta del collo del femore, un indicatore della resistenza alla flessione ossea, rispetto al placebo. Gli effetti avversi non hanno mostrato differenze significative tra l'assunzione di creatina e il placebo. Nel complesso, l'analisi delle meta-analisi suggerisce che l'associazione tra la supplementazione di creatina e l'allenamento di resistenza potrebbe avere il potenziale per attenuare la sarcopenia. Benché nessuno dei singoli studi inclusi in queste meta-analisi abbia indagato specificamente gli effetti della creatina rispetto al placebo in anziani diagnosticati con sarcopenia, alcune sottostime hanno dimostrato che l'insieme di creatina e allenamento di resistenza ha portato all'inversione della classificazione di sarcopenia in 11 partecipanti anziani. Nel particolare, il lavoro di ricerca condotto da Bruno Gualano et al. (Trial clinico controllato randomizzato sull'integrazione di creatina e l'allenamento di resistenza in donne anziane vulnerabili) si è concentrato sull'analisi di come l'assunzione di creatina, insieme o separatamente all'allenamento di resistenza, abbia influito sulle donne anziane considerate fragili. È stata condotta un'indagine di 24 settimane, con metodo in doppio cieco e controllo mediante placebo. Un totale di sessanta partecipanti è stato assegnato ai vari gruppi di studio: placebo (PL), integrazione di creatina (CR), placebo con aggiunta di allenamento di resistenza (PL + RT) e l'associazione di creatina con allenamento di resistenza (CR + RT). L'analisi è stata condotta sia all'inizio che al termine delle 24 settimane. L'elemento principale preso in considerazione era la forza muscolare, misurata attraverso il test di una ripetizione massima (1-RM). I parametri secondari includevano la massa magra degli arti, la densità ossea, i marcatori biochimici ossei e i test relativi alla capacità fisica. Le variazioni nei risultati ottenuti dalla leg press 1-RM sono risultate considerevolmente più significative nel gruppo CR + RT (+ 19,9%), se paragonate ai risultati ottenuti dai gruppi PL (+ 2,4%) e CR (+ 3,7%), ma non in confronto al gruppo PL + RT (+ 15%) (valori $p=0,002$, $p=0,002$ e $p=0,357$ rispettivamente). Nel gruppo CR + RT si sono riscontrati progressi maggiori nella panca 1-RM (+ 10%), quando paragonati a tutti gli altri gruppi (valori $p \leq 0,05$). Nel gruppo CR + RT (+ 1,31%) è stata osservata un'incremento maggiore della massa magra degli arti rispetto ai gruppi PL (- 1,2%), CR (+ 0,3%) e PL + RT (-0,2%) (valori $p \leq 0,05$). I gruppi CR e PL + RT hanno sperimentato progressi comparabili nella massa magra degli arti (valore $p=0,62$), ma tali risultati sono risultati superiori a quelli del gruppo PL. Gli eventuali cambiamenti riscontrati nella massa grassa, nella densità ossea e nei marcatori ossei nel sangue non hanno mostrato differenze rilevanti tra i vari gruppi (valori $p > 0,05$). In conclusione, l'associazione

tra l'assunzione di creatina e l'allenamento di resistenza ha apportato miglioramenti alla massa magra degli arti e alla funzionalità muscolare nelle donne anziane vulnerabili, ma non ha influenzato la densità ossea. Per quanto concerne la potenza della parte superiore del corpo, tra gli individui anziani, coloro che inizialmente hanno eseguito una fase di carico di creatina seguita da dosi giornaliere più basse di creatina hanno registrato incrementi superiori nella potenza della parte superiore del corpo rispetto ai soggetti trattati con un placebo. Tuttavia, al di là della presenza di una fase di carico per la creatina, l'assunzione quotidiana di quantità ridotte di creatina non ha dimostrato maggiore efficacia rispetto al placebo. Quando l'intero insieme di studi è stato considerato nell'analisi, l'integrazione giornaliera di quantità più elevate di creatina, sia con che senza fase iniziale di carico, non ha determinato un incremento significativo nella potenza della parte superiore del corpo rispetto al placebo. Nonostante ciò, l'analisi di sensibilità ha evidenziato che l'esclusione dello studio di Candow et al. (Effetto di 12 mesi di supplementazione di creatina e allenamento di resistenza a corpo libero sulle misurazioni di ossa, muscoli e forza in uomini anziani) ha portato a risultati significativamente favorevoli alla creatina. In tale studio, gli uomini più anziani hanno assunto quantità giornaliere di creatina superiori durante un periodo di 52 settimane di allenamento di resistenza supervisionato su tutto il corpo. Le conclusioni hanno rivelato che le variazioni nel livello di potenza della parte superiore del corpo sono state comparabili tra coloro che hanno assunto creatina e coloro che hanno assunto il placebo nel corso del tempo. Sia il gruppo della creatina che quello del placebo hanno riportato significativi aumenti di potenza nel tempo (creatina: ~ 69 kg; placebo: ~ 76 kg), fattore che probabilmente ha mascherato eventuali effetti derivanti dalla supplementazione di creatina.

Riguardo alla potenza dei muscoli inferiori, l'assunzione iniziale di carico di creatina seguita da dosi giornaliere più elevate di creatina ha influenzato positivamente la forza, mentre il carico iniziale di creatina seguito da dosaggi minori giornalieri non ha dimostrato effetti superiori al placebo. L'entità della risposta alla supplementazione di creatina negli anziani potrebbe dipendere dai livelli iniziali di creatina all'interno dei muscoli. Alcuni indizi suggeriscono che le riserve di fosfocreatina tendono a declinare con l'avanzare dell'età, soprattutto nei muscoli degli arti inferiori, probabilmente in ragione della progressiva atrofia delle fibre muscolari di tipo II, della minor partecipazione a attività ad alta intensità e della minore assunzione di carne. Inoltre, i gruppi muscolari nella sezione inferiore del corpo subiscono un impatto più negativo (ovvero una maggiore perdita di forza) in relazione all'invecchiamento rispetto ai gruppi muscolari nella sezione superiore del corpo. Per conseguire un superamento efficace delle possibili variazioni legate all'età, sia nei livelli di creatina muscolare che nella morfologia muscolare della parte inferiore del corpo, potrebbe risultare necessario l'utilizzo di dosaggi di creatina più sostanziosi (in contrapposizione a dosi più limitate) a base giornaliera, in seguito a una fase di carico iniziale di creatina, con l'intento di potenziare la potenza muscolare nella parte inferiore del corpo tra gli anziani. Ancora più rilevante, tra tutti gli studi individuati che hanno impiegato dosi maggiori (ovvero >5 g/die), è emerso che erano guidati da un criterio di dosaggio proporzionato (basato sulla massa corporea; g/kg/die), mentre tutti gli studi a dosi ridotte si basavano su un criterio di dosaggio assoluto (g/die). Di conseguenza, è fondamentale condurre ricerche future per confrontare direttamente le due strategie, ossia quella assoluta e quella relativa, al fine di stabilire quale tra le due sia superiore dal punto di vista dell'efficacia. Maggiori guadagni nelle misurazioni di massa e potenza del tessuto magro sono stati riscontrati negli anziani che hanno assunto creatina solamente nei giorni in cui si sono dedicati all'allenamento di resistenza, in contrasto con i risultati ottenuti dal gruppo di controllo trattato con placebo. Un aspetto che emerge costantemente tra tutti gli studi è che l'assunzione di creatina è avvenuta entro un intervallo di 60 minuti successivo

all'esercizio fisico. Mentre gli aspetti meccanicistici legati all'azione della creatina non sono stati definiti in dettaglio da queste ricerche, analisi precedenti hanno dimostrato che le precedenti contrazioni muscolari (ossia sessioni di allenamento di resistenza) stimolano un maggiore assorbimento di creatina all'interno del tessuto muscolare, forse attraverso un'incrementata attivazione dei meccanismi di trasporto della creatina. Questi risultati possono rivestire un ruolo significativo, poiché l'aderenza a un piano di integrazione di creatina potrebbe risultare più elevata nel caso in cui l'assunzione si concentri esclusivamente nei giorni di sessione di allenamento. Nonostante ciò, non è ancora chiaro se, nel contesto di un programma di allenamento di resistenza, gli anziani ottengano gli stessi vantaggi per quanto concerne la massa muscolare sia quando si sottopongono quotidianamente all'assunzione di creatina, sia quando adottano una somministrazione circoscritta ai giorni di esercizio. In aggiunta, è opportuno tenere in considerazione l'apporto di creatina derivante da una dieta abituale, poiché la quantità consumata da questa fonte può variare tra gli individui anziani.

Ricapitolando i risultati di maggior rilevanza derivanti da queste meta-analisi includono: (1) durante un programma di allenamento di resistenza, l'integrazione di creatina (indipendentemente dal carico di creatina, dal dosaggio di mantenimento e dalla frequenza di assunzione) ha prodotto un aumento nelle misurazioni di massa e forza del tessuto magro, in confronto al placebo e all'allenamento di resistenza negli anziani; (2) l'efficacia nell'aumento della forza della pressa toracica è stata ottenuta attraverso la sequenza di carico di creatina seguita da una fase di creatina a basso dosaggio (≤ 5 g/die); (3) è stata confermata l'efficacia della combinazione di carico di creatina e dosaggi elevati di creatina (> 5 g/die) nell'incremento della forza nella pressa delle gambe; (4) l'assunzione di creatina esclusivamente nei giorni di allenamento di resistenza ha determinato un significativo aumento delle misurazioni di massa e forza del tessuto magro rispetto all'assunzione di placebo. L'apporto di creatina inoltre potrebbe attenuare sia l'infiammazione (in termini di citochine) che lo stress ossidativo, fornendo, ancora una volta, un possibile contributo alla salvaguardia della massa magra durante il processo di invecchiamento.

BIBLIOGRAFIA

Forbes SC, Candow DG, Ostojic SM, Roberts MD, Chilibeck PD. Meta-Analysis Examining the Importance of Creatine Ingestion Strategies on Lean Tissue Mass and Strength in Older Adults. *Nutrients*. 2021 Jun 2;13(6):1912. doi: 10.3390/nu13061912. PMID: 34199420; PMCID: PMC8229907.

Candow DG, Chilibeck PD, Gordon J, Vogt E, Landeryou T, Kaviani M, Paus-Jensen L. Effect of 12 months of creatine supplementation and whole-body resistance training on measures of bone, muscle and strength in older males. *Nutr Health*. 2021 Jun;27(2):151-159. doi:10.1177/0260106020975247. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33234019.

Gualano B, Macedo AR, Alves CR, Roschel H, Benatti FB, Takayama L, de Sá Pinto AL, Lima FR, Pereira RM. Creatine supplementation and resistance training in vulnerable older

women: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Exp Gerontol.* 2014 May;53:7-15. doi: 10.1016/j.exger.2014.02.003. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24530883.

Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, Candow DG, Kleiner SM, Almada AL, Lopez HL. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017 Jun 13;14:18. doi: 10.1186/s12970-017-0173-z. PMID: 28615996; PMCID: PMC5469049.

Candow DG, Chilibeck PD, Gordon J, Vogt E, Landeryou T, Kaviani M, Paus-Jensen L. Effect of 12 months of creatine supplementation and whole-body resistance training on measures of bone, muscle and strength in older males. *Nutr Health.* 2021 Jun;27(2):151-159. doi: 10.1177/0260106020975247. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33234019.