



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Scienze Biomediche
Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**EFFICACIA DELL' INTEGRAZIONE
ALIMENTARE E DELLA DIETA NEL
MANTENIMENTO DEL TESSUTO
MUSCOLOSCELETTRICO**

Relatore: Prof. Carla Stecco
Laureando: Nicola Comarella
N° di matricola: 1225183
Anno Accademico 2022/2023

Sommario

1) INTRODUZIONE	4
2) IL COLLAGENE: Definizione	6
3) BIOSINTESI DEL COLLAGENE	9
4) AZIONE DELLA VITAMINA C	12
4.1) ALIMENTI RICCHI DI VITAMINA C	12
5) LA FASCIA: una definizione	13
5.1) FASCIA SUPERFICIALE	14
5.2) FASCIA VISCERALE	15
5.3) FASCIA PROFONDA	16
5.4) FUNZIONI DELLA FASCIA	18
5.5) TRAUMI	20
6) DEGRADAZIONE DEL COLLAGENE E DEL TESSUTO CONETTIVO: Fattori primari	21
6.1) METALLO PROTEINE	21
6.2.1) FUNZIONI DELLE METALLO PROTEINASI	22
6.2.2) METALLO PROTEINASI E INVECCHIAMENTO	22
7) COME POTER MIGLIORARE LA COMPOSIZIONE DELLA FASCIA	23
7.1) NUTRIZIONE ANTI-INFIAMMATORIA	23
7.2) INTEGRAZIONE SPECIFICA PER LA MATRICE EXTRACELLULARE	24
7.3) COLLAGENE IDROLIZZATO: di tipo I/II e l'integrazione nella dieta	26
7.3) COLLAGENE IDROLIZZATO: Marino	32
7.4) VANATAGGI E LIMITI RIGUARDANTI L'USO DEL COLLAGENE MARINO	37
7.4) GLUCOSAMMINA E CONDROITINA SOLFATO	38
7.5) ACIDI GRASSI: OMEGA 3-6	39
7.6) SPEZIE ED ERBE AROMATICHE	42
7.7) FRUTTA E VERDURA	43
7.8) TE' VERDE: EPITOGALLOCATECHINA GALLATO	44
7.9) GLUTINE E INFIAMMAZIONE	47
7.10) MODELLO ANTIINFIAMMATORIO: conclusioni	47
8) CRESCITA/SALUTE/MANTENIMENTO DELLA MASSA MUSCOLARE	48
8.1) CONTRO L' ATROFIA MUSCOLARE	49
8.2) GIOVANI E ADULTI: LE RISPOSTE ANABOLICHE	50
8.3) IL PROBLEMA DEL DISUSO	53

8.4) SARCOPENIA: una definizione	54
8.4.1) SARCOPENIA FATTI E CIFRE	54
8.4) UNA DIETA COMPLETA: problematiche di approccio	55
8.5) LA DISTRIBUZIONE DELLE PROTEINE	55
8.5) PROTEINE IDROLIZZATE IN POLVERE DEL LATTE	57
8.6) AMMINOACIDI RAMIFICATI (BCAA)	61
8.7) LEUCINA	61
8.8) OMEGA 3	63
8.9) INTREGAZIONE MULTIPLA	69
9) CONCLUSIONI	77
10) SITOGRAFIA	78

1) INTRODUZIONE

Durante il secondo anno di università, abbiamo studiato la fascia muscolare ed i tessuti connettivi annessi con la professoressa Stecco, ricercatrice pluripremiata nella ricerca delle funzioni delle fasce muscolari. Il corso da lei tenuto, centrato appunto sulle fasce e le loro funzioni nel corpo umano, mi ha fin da subito incuriosito ed ho sviluppato un grande interesse per gli argomenti trattati a lezione. In particolar modo quando ci ha dimostrato con del nastro adesivo l'interconnessione che il nostro corpo ha durante ogni singolo movimento e come una semplice azione come quella di afferrare o lanciare un oggetto, sia frutto di un meccanismo complesso, durante il quale il nostro organismo comunica in modo continuativo e ben preciso.

Ho deciso di approfondire la tematica riguardante la composizione della fascia muscolare profonda e il tessuto muscoloscheletrico sottostante. Inoltre ho indagato su come poter rallentare e prevenire il suo invecchiamento, attraverso una dieta corretta e con una specifica integrazione alimentare e supplementi.

Per potermi informare in modo oggettivo, ho usato solamente le banche dati scientifiche, come "Scopus; Google Scholar; PubMed; Medline".

Ho basato la mia ricerca scientifica su delle parole ben specifiche: fascia, tessuto muscolare, invecchiamento, alimentazione, nutrizione, integrazione alimentare, collagene, tessuto connettivo, dieta antinfiammatoria, longevità dei tessuti e dieta. In questo modo ho potuto dare un'impostazione ordinata alla ricerca e allo studio delle letteratura scientifica su argomenti precisi senza rischiare di ampliare troppo il campo di ricerca e rimanere focalizzato su argomenti precisi.

Con l'avanzare dell'età e maggiormente in situazioni dove il movimento quotidiano del soggetto o nello specifico di un singolo arto viene ridotto e limitato, per esempio durante un'operazione al ginocchio o durante un periodo di riabilitazione motoria la quantità di gesti motori quotidiani sono molto ridotti. Questo porta ad una diminuzione in particolare modo di stimoli recettoriali per il continuo mantenimento dei tessuti e delle proteine contrattili componenti i tessuti citati.

Secondo recenti studi la popolazione odierna soffre sempre più di infiammazione acuta ai tessuti connettivi, che poi sfociano cronicamente in tendinopatie, degenerazione della cartilagine, rotture o lacerazione tendinee, osteoartrosi etc. Queste sono solo alcune delle patologie che sempre più sentiamo nominare quotidianamente e che con il tempo causano una diminuzione della libertà di movimento del soggetto, con un

calo drastico della qualità della vita e della possibilità di compiere anche semplici movimenti nel quotidiano.

Premesso che uno stile di vita sano ed equilibrato è sempre la migliore via e scelta per rimanere il più possibile in salute, per ridurre lo stress ossidativo e la degradazione dei tessuti, non possiamo trascurare la dimensione globale del mercato degli integratori di collagene negli Stati Uniti , che è stata valutata a \$ 1.827,6 milioni nel 2019 e si prevede che raggiungerà \$ 3.017,6 milioni entro il 2027, registrando un CAGR (tasso composto di crescita annuale) del 6,9%. Gli Stati Uniti sono stati il paese “leader” in termini di consumo di integratori di collagene e si prevede che continueranno questa tendenza nel periodo di previsione. ¹

Possiamo infatti notare come l'industria della farmacologia e integrazione alimentare sempre più stia curando l'aspetto dei supplementi alimentari con capsule ricche di nutrienti, vista la correlazione sempre più forte tra una sana dieta e longevità dell'uomo.

Le malattie muscoloscheletriche sono un gruppo eterogeneo di condizioni. La descrizione e la definizione delle diverse malattie muscoloscheletriche saranno diverse, tra medici specialisti e la popolazione generale, e anche tra culture e lingue diverse. Il numero di infortuni da uso eccessivo non è esattamente noto, ma nella medicina dello sport rappresentano un valore della popolazione del 30% di tutti gli infortuni² e per i lavoratori fisici, la prevalenza dei sintomi muscoloscheletrici aumenta in relazione della durata del rapporto di lavoro.³ Le analisi di regressione logistica adattate all'età hanno dimostrato che le persone che hanno lavorato in modo vigoroso nelle attività manuali per 25-35 anni hanno maggiori probabilità di sviluppare tendinopatie, non solo si parla di lavoratori, ma anche di atleti professionisti.⁴

Ci avviciniamo con una descrizione generale dei tessuti maggiormente coinvolti in questo tipo di cambiamento e una descrizione generale di essi, così da poter avere un prospetto generale, ma scientifico allo stesso tempo e dare la possibilità a tutti i lettori di comprendere al meglio i vari capitoli descritti in seguito.

Come primo argomento visioneremo la spiegazione del collagene, la sua formazione e dove lo si trova all'interno del corpo umano. Proseguendo poi con le varie soluzioni studiate nell'ambito dell'integrazione alimentare. Di questo punto ne trarrò delle considerazioni conclusive verso la fine della

¹ Sumesh K , Roshan D

² Chaloumas D, Biddle M, Millar NL. Recent advances in tendinopathy. *Fac Rev.* 2020 Nov 19;9:16. doi: 10.12703/b/9-16. PMID: 33659948; PMCID: PMC7886058.

³ (Forde et al., 2005).

⁴ (Forde et al., 2005; Riley, 2008).

mia tesi per avere un riscontro di quelle che sono le potenzialità biochimiche del cibo e dei supplementi, e di come possano essi influenzare e modificare le nostre cellule e tessuti.

Valutiamo se è dunque possibile stabilire una correlazione con quello che introduciamo nel nostro organismo mediante la dieta e la composizione dei tessuti muscolari e connettivi.

2) IL COLLAGENE: Definizione

Il collagene è la principale proteina strutturale della matrice extracellulare presente nei vari tessuti connettivi dell'organismo. In quanto componente principale del tessuto connettivo, è la proteina più abbondante nei mammiferi,⁵ e costituisce il 25-35% del contenuto proteico dell'intero corpo. Il collagene è formato da amminoacidi legati tra loro a formare una tripla elica di fibrille allungate⁶, nota come elica di collagene. Esso si trova soprattutto nei tessuti connettivi come cartilagine, ossa, tendini, legamenti e pelle.

A seconda del grado di mineralizzazione, i tessuti di collagene possono essere rigidi (ossa) o cedevoli (legamenti) o presentare un gradiente da rigido a cedevole (cartilagine). Il collagene si trova anche nella composizione della cornea, nei vasi sanguigni, nell'intestino, nei dischi intervertebrali e nella dentina dei denti.⁷ Nel tessuto muscolare è il componente principale dell'endomisio, costituisce l'1-2% del tessuto muscolare e rappresenta il 6% del peso del tessuto muscolare scheletrico totale.⁸

Partendo alla base della sua formazione all'interno della cellula sia ha la formazione del pro collagene, come detto in precedenza. La caratteristica distintiva del collagene è la struttura elicoidale (figura 1). Questo è dato dalla fusione di 3 amminoacidi, Glicina, Prolina e Idrossiprolina ripetuti nel tempo, con delle interruzioni di altri amminoacidi (AA) all'interno della elica, anche se regolarmente ogni terzo residuo è occupato dalla Glicina (Gly). Esempio "Yaa-Xaa-Glicina" dove Yaa e Xaa possono essere qualsiasi amminoacido.

⁵ Di Lullo, Gloria A.; Sweeney, Shawn M.; Körkkö, Jarmo; Ala-Kokko, Leena & San Antonio, James D. (2002). "Mapping the Ligand-binding Sites and Disease-associated Mutations on the Most Abundant Protein in the Human, Type I Collagen". *J. Biol. Chem.* 277 (6): 4223–31. doi:10.1074/jbc.M110709200. PMID 11704682.

⁶ "Leather grown using biotechnology is about to hit the catwalk". *The Economist*. 26 August 2017. Archived from the original on 1 September 2017. Retrieved 2 September 2017.

⁷ *Britannica Concise Encyclopedia* 2007

⁸ Sikorski, Zdzisław E. (2001). *Chemical and Functional Properties of Food Proteins*. Boca Raton, Florida: CRC Press. p. 242. ISBN 978-1-56676-960-0.

Questa ripetizione è presente in tutti i tipi di collagene⁹. Inoltre sappiamo che gli aminoacidi nelle posizioni Xaa e Yaa del collagene sono spesso Prolina (Pro, 28%) e Idrossiprolina (Hyp, 38%), rispettivamente.¹⁰

Pro-Hyp-Gly è la tripletta più comune (10,5%) nel collagene e negli animali, le singole triplette di collagene, note come tropocollagene (TC), si assemblano in modo complesso e gerarchico, dando origine alle fibre di grande dimensione.¹¹

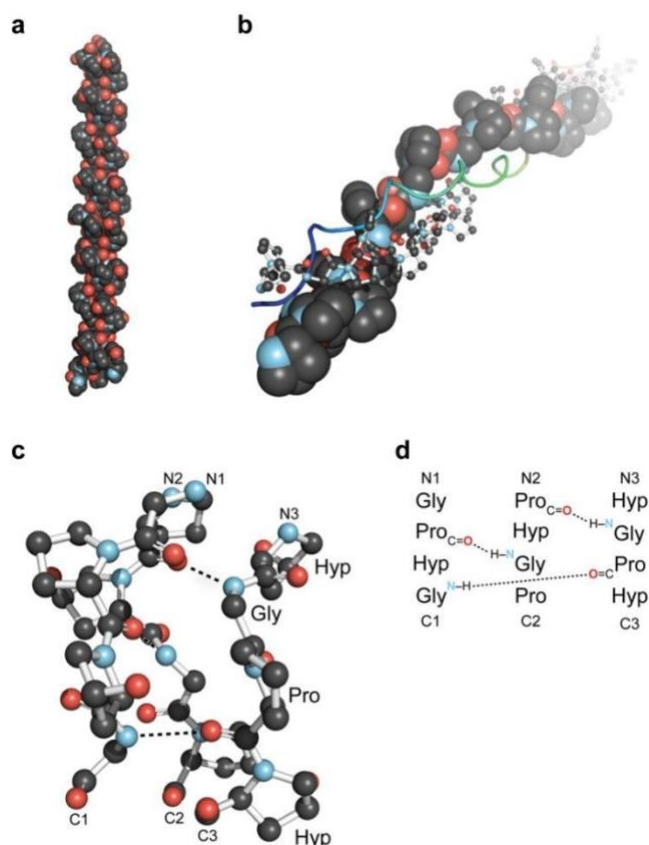


Figura 1. Amminoacidi che si intersecano tra loro per formare la struttura compatta di collagene. In particolar modo la tripla elica con ridondanza di Glicina, Prolina e Idrossiprolina.

Troviamo inoltre varie tipologie di collagene nel corpo umano, tuttavia è stata prestata poca attenzione ai componenti molecolari meno abbondanti, in particolare ai collagene minori, inclusi i tipi IV, VI, IX, X, XI, XII, XIII e XIV, ecc.(figura 2). Sebbene rappresentino solo una piccola frazione della matrice matura, queste tipologie minori non solo svolgono ruoli strutturali

⁹ 8. Brazel D, Oberbäumer I, Dieringer H, Babel W, Glanville RW, et al. Completion of the amino acid sequence of the α 1 chain of human basement membrane collagen (type IV) reveals 21 nontriplet interruptions located within the collagenous domain. *Eur. J. Biochem.* 1987;168:529–536. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

¹⁰ 9. Ramshaw JAM, Shah NK, Brodsky B. Gly-X-Y tripeptide frequencies in collagen: a context for host-guest triple-helical peptides. *J. Struct. Biol.* 1998;122:86–91. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

¹¹ Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:929-58.

essenziali nelle proprietà meccaniche, nell'organizzazione e nella forma della cartilagine articolare, ma svolgono anche funzioni biologiche specifiche. Studi genetici di questi collagene minori hanno rivelato che sono associati a molteplici malattie del tessuto connettivo, in particolare malattie degenerative delle articolazioni. La progressiva distruzione della cartilagine comporta la degradazione dei costituenti della matrice, inclusi questi collagene minori. La generazione e il rilascio di molecole frammentate potrebbero generare nuovi marcatori biochimici con la capacità di monitorare la progressione della malattia, facilitare lo sviluppo di farmaci e aggiungersi ai mezzi già esistenti per gli studi in vitro, la ricerca preclinica e le sperimentazioni cliniche.

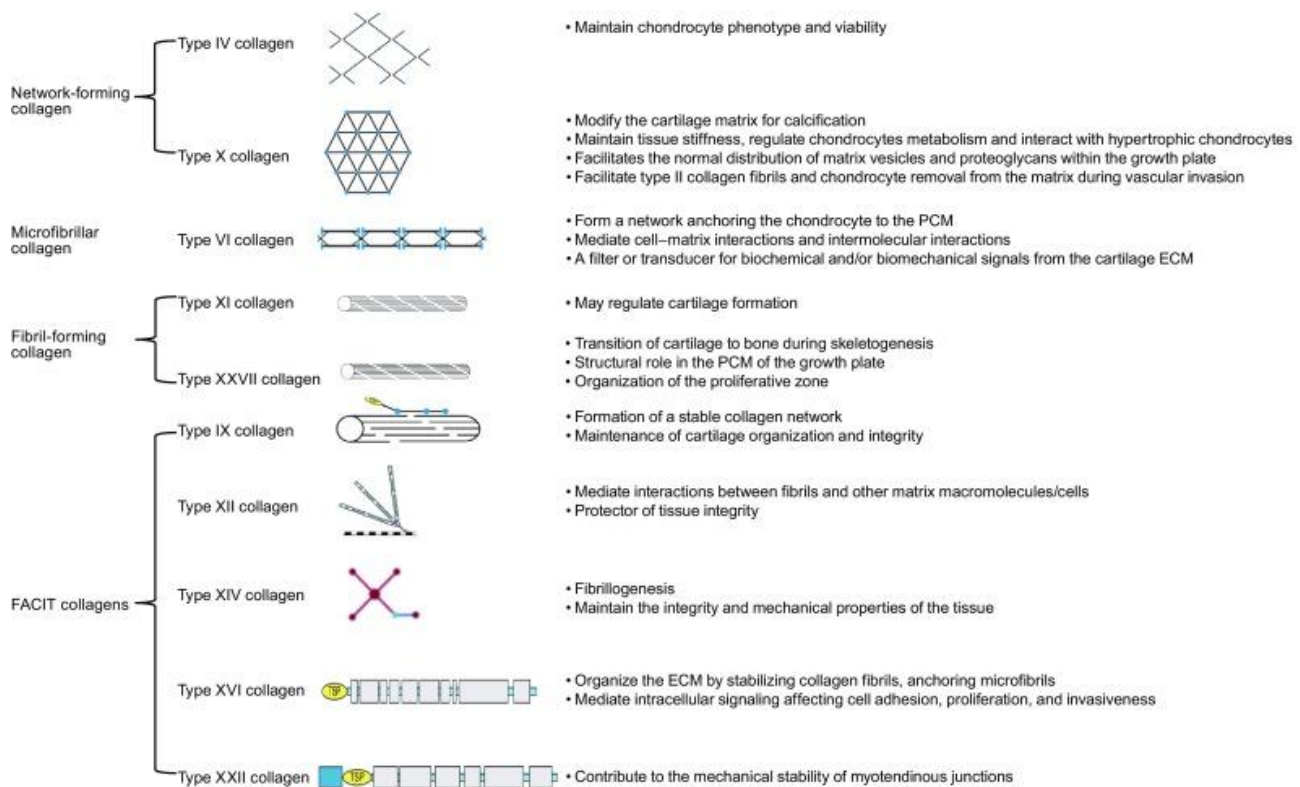


Figura 2. Rappresentazione di alcune tipologie di collagene e le loro funzioni primarie, esistenti nell'organismo umano.

Le fibre di collagene, grazie al loro rivestimento di **PG** (proteoglicani) /**GAG** (glicosamminoglicani) che vanno a comporre parte delle matrici extra cellulari, possiedono proprietà di bio-sensori e bio-conduttori: la loro funzione perciò oltre che strutturale è di condurre gli impulsi nervosi sia nelle vie afferenti ed efferenti con una velocità di conduzione massima fino a 64 m/s. Sappiamo che qualunque forza meccanica in grado di generare una

deformazione strutturale sollecita i legami inter-molecolari, producendo un leggero flusso elettrico ossia la corrente piezoelettrica.¹²

Tutto ciò rappresenta un sistema di comunicazione in tempo reale con il citosol intracellulare e MEC (matrice extracellulare), tali bio-segnali elettromagnetici possono comportare importanti modifiche biochimiche in tutto il nostro organismo.¹³ (Figura 3).

Esaminiamo nello specifico dove possiamo trovare queste proteine globulari di collagene all'interno del nostro corpo, In questa specifica parte troviamo la descrizione della fascia muscolare fascia, uno dei molti tessuti connettivi componenti il nostro organismo.

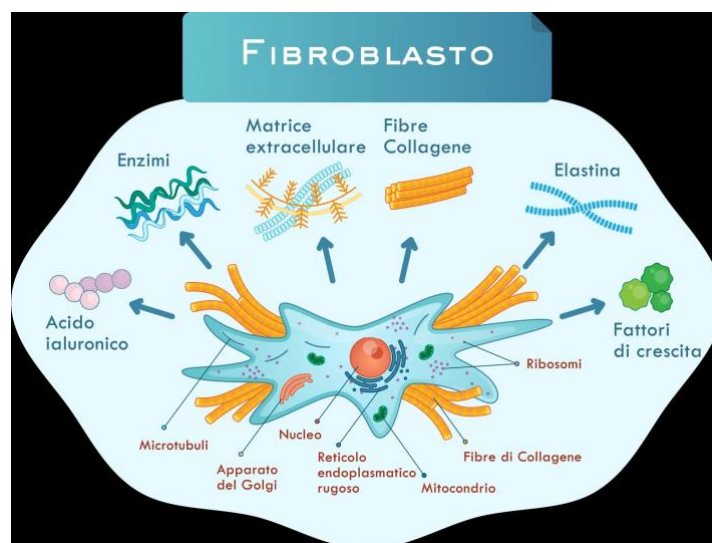


Figura 3. Rappresentazione semplificata di un Fibroblasto e le sue componenti strutturali.

3) BIOSINTESI DEL COLLAGENE

La biosintesi del collagene inizia a livello intracellulare, ma completa la sua maturazione dopo la secrezione all'esterno della matrice extracellulare. Da questa immagine (figura 4) possiamo vedere i principali passaggi per la sua formazione, ricordando che ogni processo è fondamentale per la stabilità della proteina finale.

Intracellulare: ovvero all'interno della membrana cellulare, spazio citosolico.

¹² (Athenstaedt, 1969)

¹³ Oschman, 2000.

Step 1: sintesi del procollagene sui ribosomi e sul reticolo endoplasmatico.

Step 2: idrossilazione della prolina a dare idrossiprolina.

Step 3: Idrossilazione della lisina a dare idrossilisina.

L'idrossilazione degli amminoacidi lisina e prolina si verifica all'interno del lume cellulare. Questo processo è dipendente dall'acido ascorbico (vitamina C) come cofattore, ecco perciò la sua fondamentale importanza nella formazione dei tessuti connettivi.

Step 4: glicosilazione (modificazione della struttura proteica per azione dell'apparato del Golgi) su alcuni residui di idrossiprolina.

Step 5: La struttura a tripla elica è formata all'interno del reticolo endoplasmatico da due catene di alfa-1 e una catena alfa-2. Questo è chiamato pro-collagene, il procollagene viene trasportato nell'apparato di Golgi, dove viene confezionato e secreto per esocitosi.

Extracellulare: ovvero fuori dalla zona citosolica della cellula.

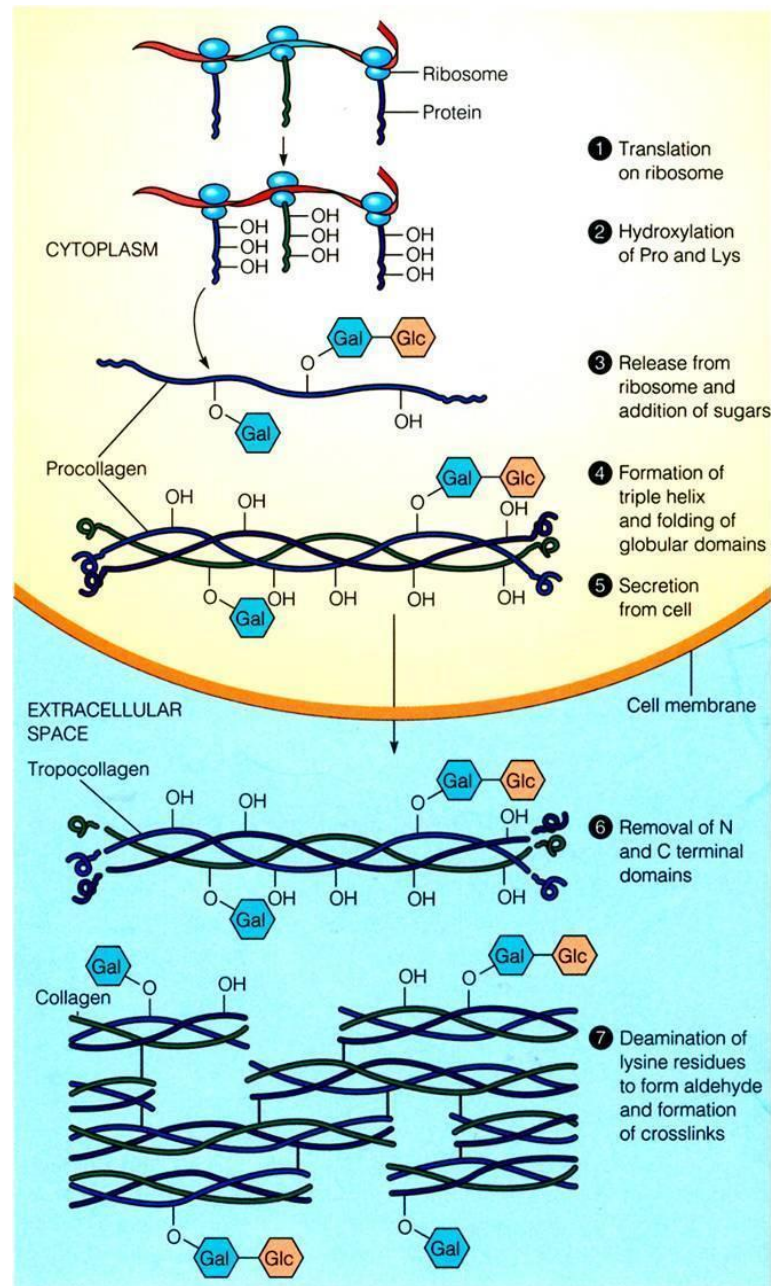


Figura 4. Illustrazione della formazione delle proteine del collagene a partire all'interno della cellula.

Step 6: secrezione delle molecole del pro collagene nello spazio extracellulare ottenendo le microfibrille di collagene (tropocollagene).

Step 7: associazione delle molecole di collagene a formare le fibrille.

Step 8: legami intramolecolari di idrogeno tra le molecole di collagene adiacenti che stabilizzano le fibrille e formano vere e proprie catene proteiche di collagene.

4) AZIONE DELLA VITAMINA C

La vitamina C è un agente riducente, assiste l'enzima prolil-idrossilasi garantendo il corretto stato di ossidazione del ferro. La Idrossi-prolina conferisce stabilità al collagene attraverso la formazione di legami idrogeno intramolecolari. I residui di Idrossi-lisina svolgono il ruolo di sito di attacco per i carboidrati e stabilizzano la struttura finale attraverso legami intra e intermolecolari.¹⁴ Senza un giusto apporto di vitamina C l'idrossilazione del ferro da Fe²⁺ a Fe³⁺ avviene, ma per rendere nuovamente possibile questo processo il Fe³⁺ deve essere ridotto nuovamente Fe²⁺ per rendere nuovamente l'enzima disponibile e in questo caso entra nuovamente in azione la vitamina C. Essa funge da agente riducente o antiossidante, non sintetizzata nell'organismo umano, deve essere assunta con la dieta, per poi essere assorbita.

Lo scopo di questo studio è di valutare criticamente l'efficacia dell'integrazione di vitamina C nel trattamento delle tendinopatie e allo stesso tempo, mira a determinare le condizioni ottimali (dose e tempo) per l'integrazione di vitamina C. È stata effettuata una ricerca strutturata nei database Scopus, Medline, PubMed e Web of Science (WOS). I criteri di inclusione hanno preso in considerazione gli studi che descrivono il recupero ottimale del tendine quando si utilizza la vitamina C da sola o in combinazione con altri composti¹⁵. Il risultato principale è che l'integrazione di vitamina C è potenzialmente utile come approccio terapeutico per il recupero della tendinopatia, assunta da sola o in combinazione con altri prodotti, aumenta la sintesi del collagene con conseguente miglioramento delle condizioni del paziente. D'altra parte, la carenza di vitamina C è principalmente associata a una diminuzione della sintesi del procollagene ed a una ridotta idrossilazione dei residui di prolina e lisina, ostacolando il processo di riparazione del tendine e sappiamo che il principale componente molecolare dei tendini è il collagene di tipo I (60-85%). Il resto è costituito da glicosamminoglicani, proteoglicani, glicoproteine e altri sottotipi di collagene.¹⁶

4.1) ALIMENTI RICCHI DI VITAMINA C

14 Barbara Negri

¹⁵ <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/13/2663>

16 Noriega-González DC, Drobnic F, Caballero-García A, Roche E, Perez-Valdecantos D, Córdoba A. Effect of Vitamin C on Tendinopathy Recovery: A Scoping Review. *Nutrients*. 2022 Jun 27;14(13):2663. doi: 10.3390/nu14132663. PMID: 35807843; PMCID: PMC9267994.

In seguito, una tabella riassuntiva dove ho riportato i quantitativi in mg di vitamina C per ogni 100g di alimento.¹⁷

Cibi	Vitamina C mg
Kakadu 100g	2,907
Acerola 49g	825
Rosa Canina 100g	426
Peperoncino	242
Guava (ogni frutto medio)	125

5) LA FASCIA: una definizione

La fascia è definita come un foglio di tessuto connettivo, principalmente formato da collagene, essa viene classificata per strato, o in base alla sua funzione e posizione anatomica. Se si segue la classificazione a seconda della sua posizione si possono distinguere 3 macro zone, la fascia superficiale, profonda e viscerale.

Come i legamenti, le aponeurosi ed i tendini, la fascia è costituita da tessuto connettivo fibroso contenente fitti fasci di fibre di collagene orientate secondo uno schema ondulato e parallelo secondo la direzione in cui la forza verrà normalmente applicata.

La fascia è di conseguenza flessibile e in grado di resistere a grandi forze di tensione unidirezionali fino a quando la trama ondulata delle fibre non è stata raddrizzata dalla forza di trazione esterna. Come vediamo nella (figura 5) essa è molto più resistente rispetto al muscolo, denota perciò una fondamentale funzione nella struttura della componente muscolo-scheletrica del corpo umano.

¹⁷ <https://fdc.nal.usda.gov/index.html>

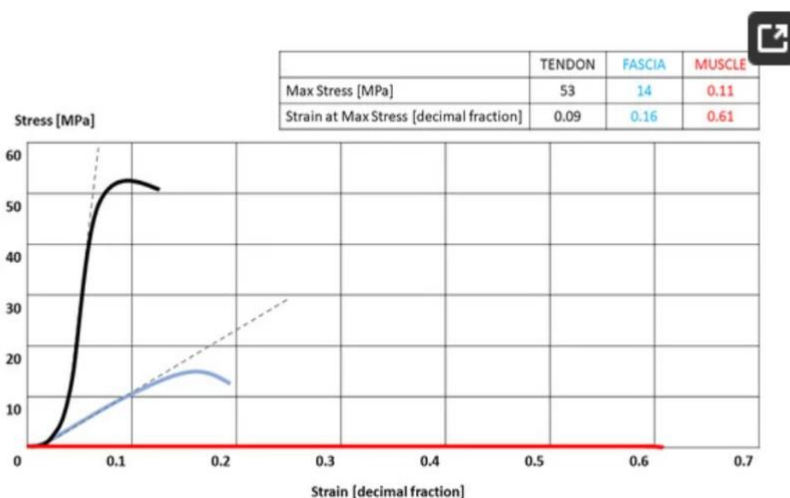


Figura 5. Vediamo la curva in relazione tra forza applicata e allungamento del tessuto sottostante.¹⁸

La linea nera descrive l'andamento dei tessuti tendinei in relazione allo stiramento. La linea blu descrive l'andamento della fascia. La linea rossa rappresenta l'andamento dei muscoli.

Le fasce sono simili ai legamenti e ai tendini poiché hanno il collagene come componente principale, ma differiscono per posizione e funzione: i legamenti uniscono un osso all'altro permettono stabilità alla articolazione stessa, i tendini uniscono il muscolo all'osso, e sono parte fondamentale della trasmissione della forza e del movimento del corpo oltre che vengono chiamati giunzione miotendinea proprio per la loro intersecazione con la componente ossea e muscolare. Le fasce circondano e interconnettono i vari tessuti e organi. Come già detto in precedenza, i vari tipi di fasce che possiamo distinguere a seconda della loro posizione anatomica sono rispettivamente, la fascia superficiale, viscerale e profonda. Vediamo di seguito una breve introduzione di esse.

5.1) FASCIA SUPERFICIALE

La fascia superficiale (figura 6) compone lo strato profondo del derma e ne permette lo scorrimento dello strato più superficiale con quello più profondo.¹⁹ Oltre alla sua presenza sottocutanea, la fascia superficiale circonda organi e ghiandole, fasci neuro-vascolari. Serve come mezzo di conservazione di grasso e acqua; come passaggio per linfa, supporto a nervi e vasi sanguigni; e come imbottitura protettiva per attutire e isolare da

18 Soderberg, G.L. Kinesiology: Application to Pathological Motion; Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, 1986.

19 Skandalakis, John E.; Skandalakis, P.N.; Skandalakis, L.J.; Skandalakis, J. (2002). Surgical Anatomy and Technique, 2nd Ed. Atlanta, GA: Springer. pp. 1–2. ISBN 0-387-98752-5.

eventuali colpi esterni.²⁰ Grazie alle sue proprietà viscoelastiche, la fascia superficiale può allungarsi per accogliere la deposizione di tessuto adiposo e liquidi che ne conseguirà l'aumento di peso giornaliero, per esempio molte volte dopo un pasto abbondante risultiamo più gonfi proprio perché parte del glicogeno viene stoccato qui. Anche a fine giornata possiamo notare come ci sia un piccolo aumento di peso proprio perché tendiamo ad accumulare liquidi, anche detta la ritenzione idrica. Un altro esempio molto esplicativo si può osservare nella modificazione dei tessuti superficiali delle donne durante la gravidanza, che ritorneranno poi allo stato precedente con la giusta dieta ed esercizio fisico.

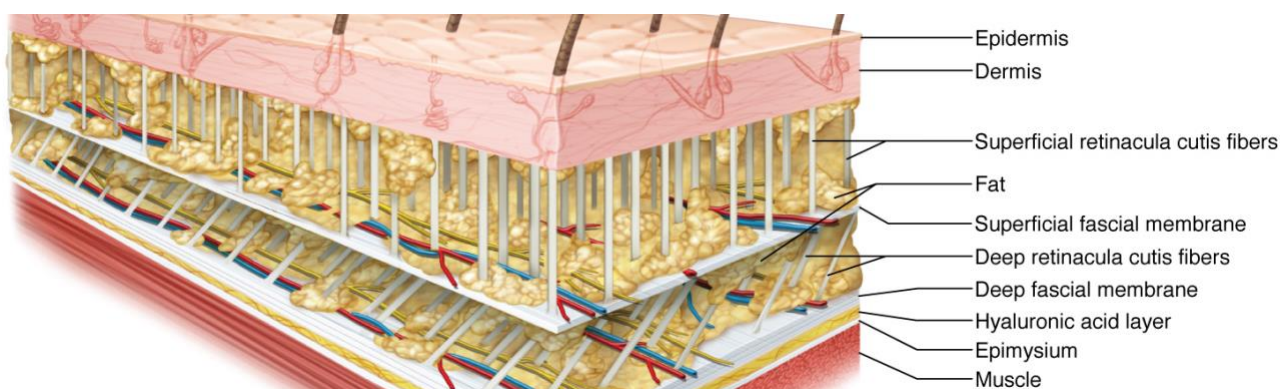


Figura 6. Rappresentazione dei vari strati dall' Epidermide, derma e ipoderma, fino alla connessione con i muscoli.²¹

5.2) FASCIA VISCERALE

La fascia viscerale (chiamata anche fascia sottosierosa) sospende gli organi all'interno delle loro cavità e li avvolge in strati di membrane di tessuto connettivo. Ciascuno degli organi è ricoperto da un doppio strato. La parete più esterna dell'organo è nota come strato parietale e quella sottostante chiamata sotto-parietale, proseguendo poi nello strato viscerale.

Le fasce che rivestono i vari organo prendono differenti nomi a seconda dell'organo che vanno a ricoprire. Nel cervello sono conosciuti come meningi; nel cuore (figura 7) sono conosciuti come pericardio; nei polmoni sono conosciuti come pleura, e nell'addome sono conosciuti come peritoneo.²² La fascia viscerale è meno estensibile della fascia superficiale proprio a causa del suo ruolo sospensivo degli organi, ha bisogno di mantenere il suo tono in modo piuttosto coerente. Se è troppo rilassato, contribuisce al prolasso d'organo, ma se è ipertonico, limita la corretta

²⁰ Hedley, Gil (2005). The Integral Anatomy Series Vol. 1: Skin and Superficial fascia.

²¹ Sebastian Guzzetti

²² Hedley, Gil (2005). The Integral Anatomy Series Vol. 3: Cranial and Visceral Fasciae (DVD). Integral Anatomy Productions. Retrieved 2006-07-17.

motilità di essi, ecco che il concetto di equilibrio tra tensione e rilassamento è fondamentale per un corretto funzionamento dell'organismo.²³

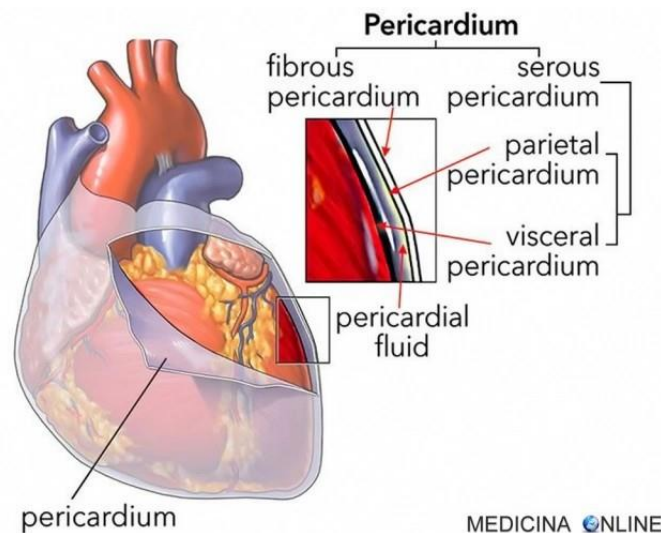


Figura 7. Illustrazione del cuore e delle fasce di protezione che lo rivestono nella sua composizione.

5.3) FASCIA PROFONDA

La fascia profonda è meno estensibile di quella superficiale. È essenzialmente avascolare²⁴, ma è riccamente innervata di recettori sensoriali che segnalano la presenza di dolore (nocicettori), la variazione del movimento (propriocettori), la variazione della pressione e delle vibrazioni (meccanocettori), la variazione dell'ambiente chimico (chemorecettori) e la fluttuazione della temperatura (termorecettori).^{25,26}

Essa monitora le variazioni della tensione muscolare, della posizione dell'articolazione, della velocità di movimento, della pressione e delle vibrazioni. Ad eseguire queste funzioni troviamo i meccanocettori, gli organi tendinei del Golgi che funzionano come meccanismo di feedback attivo provocando l'attivazione muscolare prima che la forza applicata

23 Paoletti, Serge (2006). *The Fasciae: Anatomy, Dysfunction & Treatment*. Seattle, WA: Eastland Press. pp. 146–147..

24 Torebjörk HE, Ochoa JL (December 1980). "Specific sensations evoked by activity in single identified sensory units in man". *Acta Physiologica Scandinavica*. 110 (4): 445–7.

25 Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB (March 1968). "The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand". *Journal of Neurophysiology*. 31 (2): 301–34. doi:10.1152/jn.1968.31.2.301. PMID 4972033.

26 Johansson RS, Westling G (1987). "Signals in tactile afferents from the fingers eliciting adaptive motor responses during precision grip". *Experimental Brain Research*.

esternamente diventi così grande da provocare la lacerazione dei tessuti stessi. Loro stessi sono deputati al rilassamento e allungamento dei tessuti profondi quando vengono sottoposti allo stiramento graduale e controllato (come nello stretching) c'è un doppio feedback di risposta sia a livello tissutale, cioè di tipo meccanico, che a livello del sistema nervoso Centrale(snc).

Troviamo poi le terminazioni di Ruffini rispondono a uno stiramento regolare e ad una pressione lenta e prolungata. Oltre ad avviare il rilassamento fasciale, contribuiscono al rilassamento dell'intero corpo inibendo l'attività simpatica con un seguente rallentamento della frequenza cardiaca e la respirazione.^{27,28} Altri recettori di Pacini percepiscono le variazioni di pressione e vibrazione per monitorare il tasso di accelerazione del movimento. Questo aiuta il corpo a sapere dove si trovano le articolazioni in ogni momento.

Tendiamo a pensare al rilassamento come a una cosa positiva; tuttavia, la fascia ha bisogno di mantenere un certo grado di tensione. Questo è particolarmente vero per i legamenti. Per mantenere l'integrità dell'articolazione, devono fornire una tensione adeguata tra le superfici ossee; perciò, se un legamento è troppo lasso, la lesione e la sua usura diventa più probabile nel tempo. Essa è in grado di rispondere agli input sensoriali contraendosi, rilassandosi e modificando la sua composizione attraverso i fibroblasti che mediano il processo di rimodellamento fasciale ed hanno un ruolo anche nella guarigione delle ferite.^{29, 30}

Infatti tra i responsabili della guarigione ci sono i cosiddetti mediatori chimici, tra cui gli ormoni che possono influenzare la composizione dei tessuti connettivi; tuttavia, essi non sono specifici per una determinata zona, ma agiscono per azione generale in tutto l'organismo e questo comporta una maggior difficoltà di guarigione specifica nel caso di infiammazione o riparazione. Un esempio è il ciclo mestruale femminile, in cui gli ormoni vengono secreti e determinano cambiamenti nella fascia uterina e del pavimento pelvico. Troviamo di seguito la illustrazione (figura 8) della linea

27 Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB (March 1968). "The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand". *Journal of Neurophysiology*. 31 (2): 301–34. doi:10.1152/jn.1968.31.2.301. PMID 4972033.

28 Biswas A (2015). *Characterization and Modeling of Vibrotactile Sensitivity Threshold of Human Finger Pad and the Pacinian Corpuscle* (PhD). Indian Institute of Technology Madras, Tamil Nadu, India. doi:10.13140/RG.2.2.18103.11687.

29 Biswas A, Manivannan M, Srinivasan MA (2015). "Multiscale layered biomechanical model of the pacinian corpuscle". *IEEE Transactions on Haptics*. 8 (1): 31–42. doi:10.1109/TOH.2014.2369416. PMID 25398182. S2CID 24658742

30 Biswas A, Manivannan M, Srinivasan MA (2015). "Vibrotactile sensitivity threshold: nonlinear stochastic mechanotransduction model of the Pacinian Corpuscle". *IEEE Transactions on Haptics*. 8 (1): 102–13. doi:10.1109/TOH.2014.2369422. PMID 25398183. S2CID 15326972.

fasciale profonda, che mostra la contiguità del tessuto mio fasciale, a partire dai muscoli delle dita dei piedi fino alla lingua.³¹

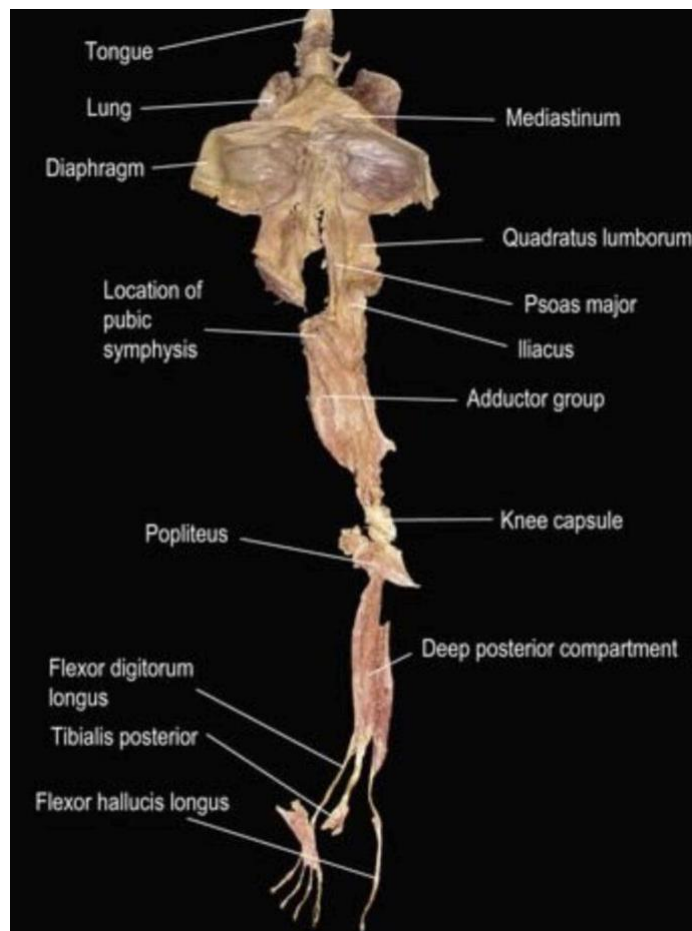


Figura 8. Possiamo notare come l'interconnessione dei tessuti fasciali permetta la trasmissione degli impulsi nervosi in tutto il corpo, è perciò di fondamentale importanza la sua composizione per un corretto funzionamento globale e specifico di ogni apparato.

5.4) FUNZIONI DELLA FASCIA

Le fasce sono state tradizionalmente considerate come strutture che trasmettono la tensione meccanica generata dalle attività muscolari o dalle

³¹ Thomas Myers, Anatomy Trains. Myofascial Meridians for Manual & Movement Therapists, Churchill Livingstone, 2013

forze esterne in tutto il corpo. Una funzione importante delle fasce muscolari è quella di ridurre l'attrito del lavoro muscolare. In questo modo, le fasce forniscono un involucro (figura 9) mobile e di sostegno per i nervi e i vasi sanguigni che passano attraverso e tra i muscoli.³²

I tessuti fasciali sono spesso innervati da terminazioni nervose sensoriali. Queste includono sia nervi mielinizzati che non mielinizzati.³³ Su questa base è stata studiata una funzione della fascia propriocettiva (delle articolazioni), nocicettiva (del dolore) e enterocettiva (a livello dei visceri). I tessuti fasciali, in particolare le aponevrosi muscolari ovvero quelle che si intersecano con la giunzione mio tendinee tra muscolo, tendine e ossa, sono anche in grado di immagazzinare e rilasciare energia potenziale elastica, come nella corsa o nei salti, la fascia plantare ha sia il compito di assorbire il peso del corpo e attutire l'usura articolare oltre che restituire in piccola porzione l'energia usata per compiere il gesto motorio successivo.



Figura 9. Possiamo vedere come la fascia rivesta i tessuti muscolari come una guaina che ne permette lo scorrimento tra loro.³⁴

³² Faller, A.; Schuenke, M. (2004). The Human Body. Thieme Medical Publishers. p. 127.

³³ Schleip R "Fascia as an organ of communication". In: Schleip R, et al. "Fascia - the tensional network of the human body", Elsevier Ltd, Edinburgh 2012, pages 77-112

³⁴ Histological study of the deep fascia of the limbs"

5.5) TRAUMI

Quando la stimolazione meccanica o chimica persiste, la fascia risponde con l'aggiunta di nuovo materiale, tramite i fibroblasti che secernono collagene e altre proteine nella matrice extracellulare dove si legano alle proteine esistenti, rendendo la composizione più spessa e meno estensibile, in questo caso si potrebbero formare della fibrosi tissutale. Anche se questo potenzia la resistenza alla trazione della fascia, purtroppo può limitare le stesse strutture impedendone la fluidità. Le patologie che derivano dalle restrizioni fasciali vanno da una lieve riduzione dell'ampiezza di movimento dell'articolazione fino a un grave restringimento fasciale di muscoli, nervi e vasi sanguigni, come nel caso della sindrome compartimentale della gamba.

Tuttavia, se la contrazione fasciale viene interrotta abbastanza a lungo con un periodo di riposo e recupero, si verifica una forma inversa di rimodellamento fasciale ovvero si normalizza la sua composizione e il suo tono e il materiale depositato generato dalla contrazione prolungata viene ingerito dai macrofagi all'interno della matrice extracellulare.³⁵ vediamo anche come una fasciotomia³⁶ può essere utilizzata per alleviare la sindrome compartimentale a causa dell'alta pressione all'interno di un compartimento fasciale. (Immagine 10).



Immagine 10. Zona laterale della gamba dx, dopo una incisione e apertura parziale del tessuto superficiale, con possibili adesioni fibrotiche.

³⁵ Scheibert J, Leurent S, Prevost A, Debrégeas G (March 2009). "The role of fingerprints in the coding of tactile information probed with a biomimetic sensor". *Science*. 323 (5920):

³⁶ Castelo Branco PS, et al. Sutura elástica no fechamento de fasciotomia para tratamento de síndrome compartimental associada à fratura da tibia. *Rev Bras Ortop*. 2016.

6) DEGRADAZIONE DEL COLLAGENE E DEL TESSUTO CONETTIVO: Fattori primari

l'età è al primo posto, si è visto che la degradazione del collagene dopo gli ottanta anni è complessivamente al 75% rispetto ad un giovane adulto.³⁷ Ma alcuni fattori dietetici e lo stile di vita possono accelerare questo processo.

Fumo di sigaretta degrada il collagene e provoca invecchiamento generale di tutti i tessuti connettivi.

Dieta ricca di zuccheri accelera un processo chiamato glicazione proteica, che riduce il ricambio del collagene e interferisce con la capacità del collagene di interagire con le cellule e le proteine circostanti.

6.1) METALLO PROTEINE

Le metalloproteinasi della matrice (chiamate anche matrixine, metalloproteasi o MMPs) sono una famiglia di enzimi proteolitici. Questi enzimi sono normalmente presenti negli individui sani e il loro compito è di attaccare e degradare i componenti della matrice extracellulare. In questo modo, esse partecipano ai processi di riparazione e rinnovo dei tessuti.

La famiglia delle metallo-proteinasi di matrice (MMP)/matrixina è stata implicata sia nel normale rimodellamento tissutale che in una varietà di malattie associate al ricambio anormale dei componenti della matrice extracellulare. Il meccanismo con cui le MMP cataboliscono il collagene (collagenolisi) è ancora in gran parte sconosciuto. La flessibilità del substrato, i siti attivi delle MMP e gli (exosite) siti di legami secondari, delle MMP contribuiscono tutti alla degradazione del collagene. Recentemente è stato dimostrato che la capacità di scindere una tripla elica (attività peptidasi a tripla elica) può essere distinta dalla capacità di scindere il collagene (attività collagenolitica). Ciò suggerisce che la capacità di scindere una tripla elica non è il fattore limitante per l'attività collagenolitica, ma la capacità di orientare correttamente e potenzialmente destabilizzare il collagene lo è. Per la famiglia MMP, il dominio catalitico può svolgersi e scindere una struttura a tripla elica, mentre il dominio simile all'emopexina C-terminale sembra essere responsabile dell'orientamento corretto del collagene e della sua destabilizzazione in una certa misura. È anche possibile che gli exosite all'interno del dominio catalitico e/o C-terminale simile all'emopexina possano escludere alcune MMP dalla scissione del collagene. Nel complesso, sembra che molte proteasi di meccanismi distinti

³⁷ Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SE, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol.* 2006 Jun;168(6):1861-8. doi: 10.2353/ajpath.2006.051302. PMID: 16723701; PMCID: PMC1606623.

possiedano attività peptidasi a tripla elica e che l'evoluzione convergente abbia portato ad alcune proteasi che possiedono attività collagenolitica. Il corretto orientamento e la distorsione della tripla elica possono essere il fattore chiave per la collagenolisi.³⁸

6.2.1) FUNZIONI DELLE METALLO PROTEINASI

La funzione fisiologica delle metallo-proteinasi è la modulazione e regolazione del ricambio della matrice extracellulare, mediante degradazione delle proteine che la compongono (come collagene, proteoglicani e fibronectina). Durante quest'azione proteolitica, esse liberano anche proteine biologicamente attive (come citochine e chemochine che aumentano la flogosi e i legami con i leucociti) dalle loro proforme ancorate alla membrana. Questi enzimi hanno infatti un ruolo importante in molti processi fisiologici, come lo sviluppo dell'embrione, l'angiogenesi e la guarigione delle ferite.

6.2.2) METALLO PROTEINASI E INVECCHIAMENTO

In effetti, si è visto che la loro sovra espressione in condizioni patologiche è specifica ed elevata, possono ad esempio contribuire alla distruzione dei tessuti durante lo sviluppo e la diffusione del cancro e nell'artrite/artrosi, nelle malattie fibrotiche oltre che contribuiscono al danno tissutale e disturbi neurologici.^{39, 40}

Esse svolgono ruoli importanti in vari processi fisiopatologici, tra cui foto invecchiamento, ⁴¹guarigione delle ferite, crescita e rimodellamento scheletrico, artrite, infiammazione, angiogenesi e cancro.⁴² L'aumento di esse dipende essenzialmente da un aumento locale dei radicali liberi (stress ossidativo). A sua volta, lo stress ossidativo è tipicamente associato al naturale processo di invecchiamento, ma è anche favorito

³⁸ Lauer-Fields JL, Juska D, Fields GB. Matrix metalloproteinases and collagen catabolism. *Biopolymers*. 2002;66(1):19-32. doi: 10.1002/bip.10201. PMID: 12228918.

³⁹ Rangasamy L, Geronimo BD, Ortín I, Coderch C, Zapico JM, Ramos A, de Pascual-Teresa B. Molecular Imaging Probes Based on Matrix Metalloproteinase Inhibitors (MMPiS). *Molecules*. 2019 Aug 16;24(16):2982. doi: 10.3390/molecules24162982. PMID: 31426440; PMCID: PMC6719134.

⁴⁰ Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. *Amino Acids*. 2011 Jul;41(2):271-90. doi: 10.1007/s00726-010-0689-x. Epub 2010 Jul 18. PMID: 20640864; PMCID: PMC3102199

⁴¹ Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2009 Aug;14(1):20-4. doi: 10.1038/jidsymp.2009.8.

⁴² Sbardella D, Fasciglione GF, Gioia M, Ciaccio C, Tundo GR, Marini S, Coletta M. Human matrix metalloproteinases: an ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes. *Mol Aspects Med*. 2012 Apr;33(2):119-208. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.015. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22100792.

dall'infiammazione e dall'aumentata esposizione ad alcuni fattori ambientali (fumo, raggi UV, dieta scorretta).

7) COME POTER MIGLIORARE LA COMPOSIZIONE DELLA FASCIA

Il nostro è un rapporto con il cibo ed avviene in modo costante più volte nell'arco della giornata, ma molte volte viene sottovalutato. Dovremmo invece poterlo curare dato che è la nostra fonte di energia e in un sistema esoergonico nel nostro organismo, dove l'energia è sempre una costante in uscita da noi stessi, ecco che l'approccio alla nutrizione e all'integrazione alimentare potrebbero essere la chiave di molte malattie, infiammazioni croniche e dolori diffusi, in particolar modo oggi più che mai, vista la grande influenza occidentale che porta sempre più i prodotti ad essere raffinati e pronti per il consumo, senza dare un' reale importanza alla provenienza dei prodotti o rispettando la loro stagionalità.

7.1) NUTRIZIONE ANTI-INTFIAMMATORIA

È noto come la dieta mediterranea ricca di grassi polinsaturi, vegetali, legumi e frutta, sia una scelta molto valida e sostenibile nel tempo per garantire alle persone una protezione contro malattie infiammatorie e un rallentamento dell'invecchiamento e dei tessuti corporei.⁴³ Nel 2019 circa il 17% della popolazione soffriva a problemi legati al dolore, infiammazione e tensioni al livello muscoloscheletrico della fascia profonda intramuscolare.⁴⁴ Questo dato ci fa riflettere su quanto il dolore di questo tipo sia molto presente nella società odierna. Esistono prove crescenti dell'impatto della dieta sull'infiammazione cronica di basso grado indotta dall'obesità e sulla modifica delle malattie croniche non trasmissibili associate. Sono stati determinati i cambiamenti nella composizione corporea e lo stato cardio metabolico e infiammatorio dei partecipanti con obesità dopo 24 settimane di un intervento dietetico basato su una dieta antinfiammatoria a ridotto contenuto calorico ed esaminato la relazione di questi cambiamenti con i cambiamenti nel potenziale infiammatorio della dieta. Sono stati valutati i parametri antropometrici e di composizione corporea di 81 partecipanti (età media 43 anni, 74 donne). Lo stato metabolico è stato determinato utilizzando gli stati glicemico e lipidico e l'indice cardio metabolico e lo stato infiammatorio sono stati determinati utilizzando la concentrazione di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), interleuchina 6 (IL-6) e fattore di necrosi tumorale α (TNF- α). Il potenziale infiammatorio della dieta è stato valutato utilizzando il Dietary Inflammatory Index (DII®). L'intervento

⁴³ Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract.* 2010 Dec;25(6):634-40. doi: 10.1177/0884533610385703. PMID: 21139128.

⁴⁴ Briggs et al. 2021

con una dieta antinfiammatoria ha comportato una significativa riduzione del peso corporeo e del tessuto adiposo viscerale e ha causato miglioramenti negli stati cardio metabolici e infiammatori dei partecipanti. La dieta antinfiammatoria si è dimostrata efficace per quanto riguarda la gestione dell'obesità e lo stato infiammatorio generale. I dati dello studio potrebbero far avanzare le attuali conoscenze scientifiche nel campo dell'infiammazione e della dieta, fornire linee guida per la gestione dell'obesità e trovare la loro applicazione nella pratica clinica di routine.⁴⁵

7.2) INTEGRAZIONE SPECIFICA PER LA MATRICE EXTRACELLULARE

La proteina della matrice oligomerica della cartilagine (COMP) è una glicoproteina della matrice extracellulare (ECM) che è fondamentale per l'assemblaggio del collagene e la stabilità dell'ECM. Le mutazioni di COMP causano stress del reticolo endoplasmatico e apoptosi dei condrociti, con conseguenti rare malattie scheletriche. La sua struttura (COMP) gli consente di agire come una molecola ponte che regola il fenotipo e la funzione cellulare, di interagire con molti altri componenti della MEC e si lega direttamente a una varietà di recettori cellulari e fattori di crescita. I ruoli di COMP in altre malattie dello scheletro, come l'osteoartrosi, sono stati impliciti. In qualità di marcatore biochimico consolidato, COMP indica il turnover della cartilagine associato alla distruzione e recenti risultati indicano il suo coinvolgimento in altre malattie, come quelle cardiovascolari e la fibrosi tissutale. Qui sono stati esaminati i concetti di base di COMP e sono stati riassunti le sue nuove funzioni nella regolazione degli eventi di segnalazione. Questi risultati rinnovano la comprensione che COMP ha una funzione notevole nel comportamento cellulare e nella progressione della malattia come regolatore di segnalazione. È interessante notare che COMP mostra funzioni distinte in diverse malattie, in modo accezione negative può influenzare il sistema vascolare e indurre o aggravare le malattie cardiovascolari. L'integrazione con COMP è un trattamento promettente (figura 11) per osteoartrosi (OA) e aneurismi aortici mentre può indurre

⁴⁵ Kendel Jovanović G, Mrakovcic-Sutic I, Pavičić Žeželj S, Šuša B, Rahelić D, Klobučar Majanović S. The Efficacy of an Energy-Restricted Anti-Inflammatory Diet for the Management of Obesity in Younger Adults. *Nutrients*. 2020 Nov 22;12(11):3583. doi: 10.3390/nu12113583. PMID: 33266499; PMCID: PMC7700374.

fibrosi tissutale o metastasi del cancro.⁴⁶

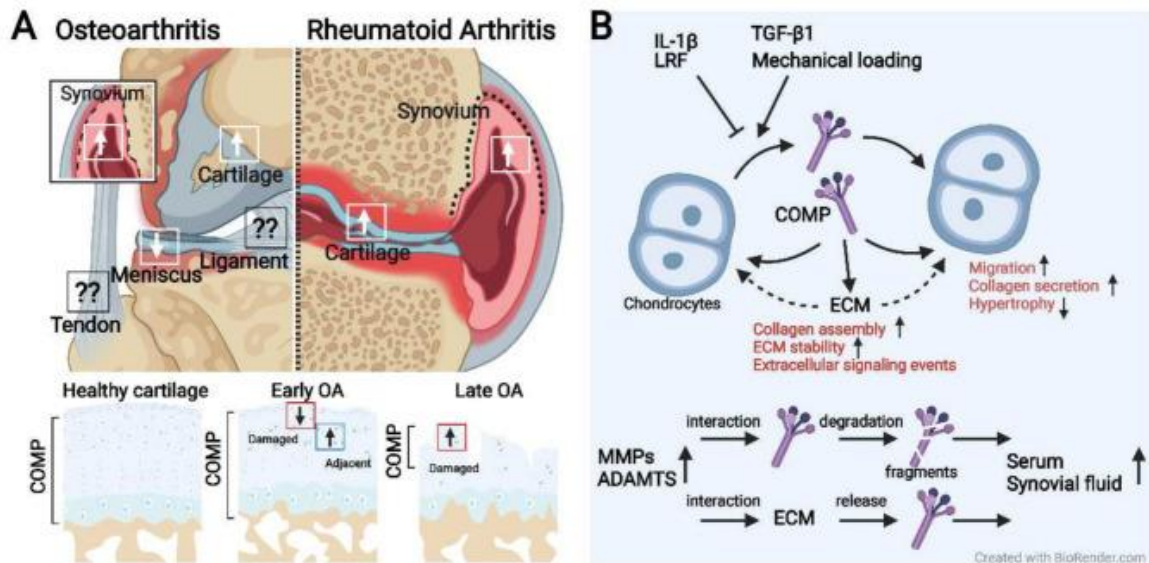


Figura 11. Il contenuto, la regolazione e il catabolismo di COMP nelle articolazioni con artrosi. (A) Il contenuto di COMP è aumentato nella cartilagine e nel liquido sinoviale delle articolazioni con artrosi, mentre il COMP è diminuito nel menisco dell'osteoartrosi tardiva (OA). Il contenuto di COMP è distribuito in modo ubiquitario e uniforme in tutti gli strati della cartilagine sana. All'inizio dell'OA, il contenuto di COMP è diminuito nella regione danneggiata mentre è aumentato nella regione adiacente. Nella tarda OA con ampia distruzione della cartilagine, la localizzazione della COMP è limitata all'interno della regione superficiale; marcata colorazione intracellulare di COMP può essere rilevata in questa regione. (B) L'espressione di COMP è regolata dal carico meccanico, TGF- β 1, IL-1 β e dal repressore trascrizionale (LRF). La regolazione combinata di più fattori può essere il meccanismo dell'espressione dinamica di COMP in OA. La COMP secreta interagisce con i componenti della matrice extracellulare (ECM) che influenzano gli eventi di segnalazione cellulare e funziona come feedback della ECM ai condrociti. Il contenuto di COMP nell'ECM può essere degradato dalle proteinasi che degradano la matrice, portando al rilascio e alla frammentazione di COMP e all'aumento del flusso nel siero e nel liquido sinoviale. (MMP) metalloproteinasi di matrice; (ADAMTS) una famiglia di enzimi proteasi extracellulari multidominio. Le frecce su o giù indicano l'aumento o la diminuzione del contenuto COMP. Il punto interrogativo indica indeterminato.⁴⁷

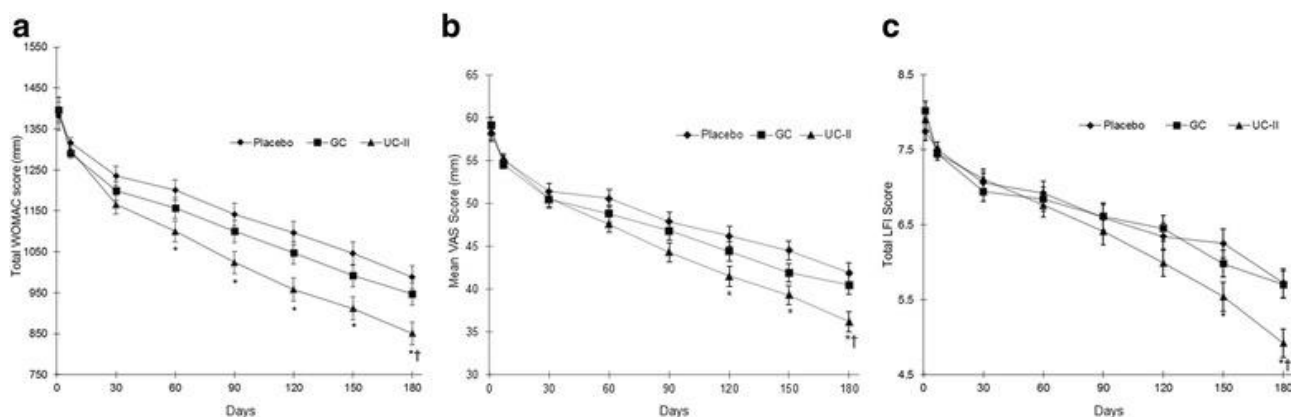
⁴⁶ Cui J, Zhang J. Cartilage Oligomeric Matrix Protein, Diseases, and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 17;23(16):9253. doi: 10.3390/ijms23169253. PMID: 36012514; PMCID: PMC9408827.

⁴⁷ Kim. Et al 2010

7.3) COLLAGENE IDROLIZZATO: di tipo I/II e l'integrazione nella dieta

Troviamo largo uso del collagene idrolizzato, ovvero proteine a cui mediante processi di sottrazione, viene ridotta al minimo la percentuale dell'acqua nel composto(idrolisi), prendendo poi il nome Idrolizzato di collagene. Solitamente commercializzato in polvere con una longevità molto maggiore dell'alimento in natura; e in questo caso con aggiunta di AA(amminoacidi) specifici come la Glicina, Prolina e Idrossiprolina. Gli obiettivi di questi seguenti studi sono di approfondire la sua capacità di ridurre lo stato infiammatorio e di conseguenza la percezione nocicettiva del dolore nei tessuti molli o meglio definiti connettivi. Studi clinici suggeriscono che l'ingestione di 10 g di (CH) collagene Idrolizzato al giorno riduce il dolore, nei pazienti con osteoartrosi del ginocchio o dell'anca mediante la crescita nel tempo della concentrazione ematica di Idrossiprolina. Questo assorbimento preferenziale da parte della cartilagine suggerisce che il CH può avere un effetto salutare sul metabolismo della cartilagine stimolando gli stessi osteoblasti e condrociti a depositare e attivare la genesi di nuovo tessuto per la riparazione del connettivo⁴⁸.

Vediamo di seguito altre metodologie di integrazione di collagene. Il collagene di tipo II non denaturato (UC-II) è un integratore alimentare derivato dalla cartilagine dello sterno di pollo, lo scopo di questo studio era valutare l'efficacia e la tollerabilità di UC-II per il dolore dell'osteoartrosi del ginocchio (OA) e i sintomi associati rispetto al placebo e alla Glucosamina cloridrato in aggiunta di condroitina solfato(GC). Sono stati randomizzati in tre gruppi, di 121 volontari che hanno ricevuto rispettivamente una dose giornaliera di UC-II (40 mg); GC (1500 mg G e 1200 mg C); il terzo gruppo un equivalente placebo per un periodo di 180 giorni.



⁴⁸ Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Oct;30(2):87-99. Doi: 10.1053/sarh.2000.9622. PMID: 11071580.

Risultati: Al giorno 180, il gruppo UC-II ha dimostrato una riduzione significativa del punteggio complessivo rispetto al placebo ($p = 0,002$) e al GC ($p = 0,04$). L'integrazione con UC-II ha comportato anche cambiamenti significativi per tutte e tre le sotto scale: dolore ($p = 0,0003$ vs. placebo; $p = 0,016$ vs. GC); rigidità ($p = 0,004$ vs. placebo; $p = 0,044$ vs. GC); funzione fisica ($p = 0,007$ rispetto al placebo). Non sembrano essere stati riscontrati problemi con la digestione di esso. Si può dedurre perciò che l'integrazione di UC-II ha migliorato i sintomi dell'articolazione del ginocchio nei soggetti con OA del ginocchio ed è stato ben tollerato.⁴⁹

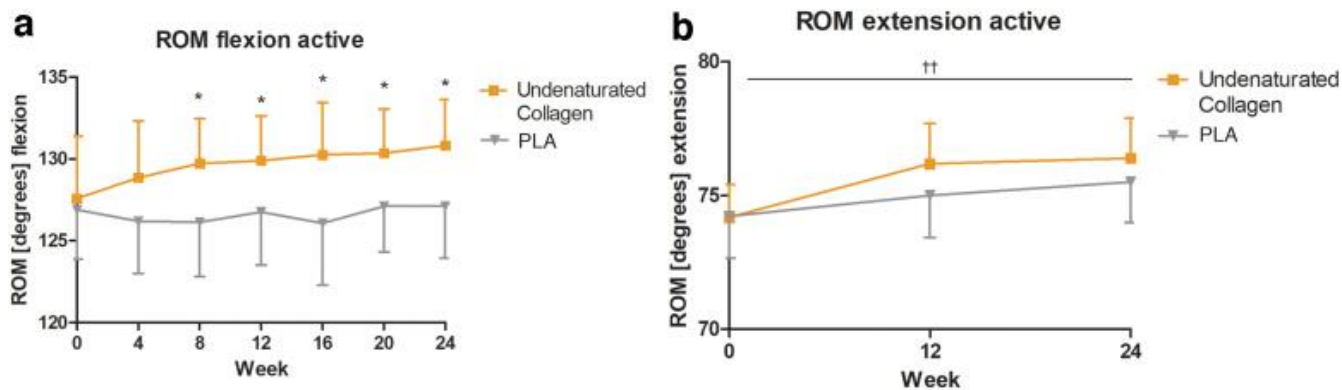
Il presente studio mirava a confrontare l'effetto dei peptidi di collagene sulla massa muscolare scheletrica tra i pazienti in un reparto di riabilitazione in fase di recupero, che hanno ricevuto un intervento di supporto nutrizionale orale con peptidi di collagene (gruppo di intervento) e quelli che non lo hanno fatto (gruppo di controllo). I soggetti presi in considerazione sono stati 19 pazienti di età ≥ 65 anni che erano stati ricoverati nel reparto di riabilitazione in fase di recupero a causa di frattura o ictus tra il 1° giugno e il 31 agosto 2018. Il gruppo di intervento ha ricevuto un integratore nutrizionale orale contenente 10 g di peptidi di collagene. I risultati dello studio mostrano l'età media di $78,3 \pm 7,0$ anni nel gruppo di intervento (3 uomini e 7 donne) e di $75,2 \pm 5,5$ anni nel gruppo di controllo (2 uomini e 7 donne). Il gruppo di intervento aveva indici di massa magra, massa muscolare scheletrica e massa muscolare scheletrica significativamente più elevati rispetto al gruppo di controllo. L'indice di massa muscolare scheletrica giornaliero (calcolato dividendo l'indice di massa muscolare scheletrica per i giorni di ricovero) nel gruppo di intervento era di $0,002 \pm 0,03$ kg. Perciò possiamo lo studio suggerisce che l'assunzione orale di peptidi di collagene aumenta la massa muscolare scheletrica nei pazienti nei reparti di riabilitazione in fase di recupero.⁵⁰

Precedenti studi supportano l'efficacia dell'integrazione di collagene di tipo II non denaturato UC-II® (collagene non denaturato) nel mantenimento della salute delle articolazioni. Lo scopo di questo studio era valutare l'effetto del collagene non denaturato sulla flessibilità del ginocchio in soggetti sani, che manifestano disturbi articolari (come il dolore) correlati all'attività fisica (ArJD). Questo studio è stato condotto su 96 soggetti sani praticanti attività fisica (ArJD), che non avevano sintomi di osteoartrite o malattie articolari. I soggetti ($n=96$, 20-55 anni) hanno riportato disagio

⁴⁹ Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. Doi: 10.1186/s12937-016-0130-8. PMID: 26822714; PMCID: PMC4731911.

⁵⁰ Baba M, Suzaki E, Taira K, Ito Y, Kachi H, Okada A. [Effect of collagen peptides on skeletal muscle mass in the elderly: An interventional study examining oral nutrition support for patients in a recovery-phase rehabilitation ward]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2020;57(3):291-299. Japanese. Doi: 10.3143/geriatrics.57.291. PMID: 32893211.

articolare durante l'esecuzione di un test step-down standardizzato a gamba singola, sono stati randomizzati a ricevere PLA (n=48) o 40 mg di collagene non denaturato (n = 48) giornaliera per 24 settimane. La flessione e l'estensione, ovvero la libertà di movimento (ROM) sono state misurate utilizzando un goniometro digitale come si vede nel seguente grafico. (figura 13)



*p<0.05, significant difference of delta changes between the interventions. ††p<0.01; significant difference of over overtime in Udenaturated Collagen.

Figura 13. Distribuzione dei risultati ROM per (a) flessione attiva (b) estensione attiva. Nel gruppo UC-II® (collagene non denaturato) rispetto (linea gialla) al gruppo PLA durante lo studio (linea grigia); grafico a linee con media ± 95% CI; *p < 0,05.

Alla fine dello studio, è stato osservato un aumento statisticamente significativo della flessione ROM del ginocchio nel gruppo che ha assunto con regolarità UC-II® (collagene non denaturato) rispetto al gruppo PLA (3,23° vs. 0,21°; p = 0,025). Inoltre, nel tempo è stato osservato un aumento dell'estensione del ROM del ginocchio di 2,21° nel gruppo del collagene non denaturato (p = 0,0061), mentre il gruppo PLA ha mostrato un aumento non significativo di 1,27° (p > 0,05). L'analisi dei sottogruppi per età ha mostrato un aumento significativo della flessione ROM del ginocchio nei soggetti di età >35 anni nel gruppo integrato con collagene non denaturato rispetto al PLA (6,79° vs. 0,30°; p = 0,0092). Nel complesso, questi risultati suggeriscono che l'integrazione giornaliera di 40 mg di collagene non denaturato ha migliorato la flessibilità e l'estensibilità del ROM articolare del ginocchio in soggetti sani con ArJD.⁵¹

L'integrazione di peptidi di collagene (COL), in combinazione con l'esercizio, può essere utile per la gestione dei disturbi degenerativi delle articolazioni

⁵¹ Schön C, Knaub K, Alt W, Durkee S, Saiyed Z, Juturu V. UC-II Udenaturated Type II Collagen for Knee Joint Flexibility: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. J Integr Complement Med. 2022 Jun;28(6):540-548. doi: 10.1089/jicm.2021.0365. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35377244; PMCID: PMC9232232.

e dei tessuti connettivi che le compongono. Gli studi hanno dimostrato che i peptidi di collagene contenenti per lo più aminoacidi non essenziali aumentano la massa magra (FFM) e la forza negli uomini sarcopenici. Ciò è dovuto agli effetti stimolatori del COL e dell'esercizio sulla matrice extracellulare dei tessuti connettivi, migliorando la struttura e le capacità di carico. I risultati hanno indicato che l'integrazione di COL è più utile nel migliorare la funzionalità articolare e ridurre il dolore articolare, inoltre altri miglioramenti si sono presentati nella composizione corporea, nella forza e nel recupero muscolare. I tassi di sintesi di integrazione del collagene sono stati elevati con 15 g/die di COL, ma non hanno avuto un impatto significativo sulla crescita muscolare (MPS) rispetto alle fonti proteiche di qualità. Lo scopo di questo studio era di indagare se l'integrazione di peptidi di collagene in combinazione con RET (allenamento di resistenza) influenza la composizione proteica del muscolo scheletrico. Sono stati esaminati 25 giovani uomini (età: $24,2 \pm 2,6$ anni, massa corporea (BM): $79,6 \pm 5,6$ kg, altezza: $185,0 \pm 5,0$ cm, massa grassa (FM): $11,5\% \pm 3,4\%$). Sono state eseguite le misurazioni della composizione corporea e della forza, le biopsie del vasto laterale sono state prelevate prima e dopo un intervento di formazione di 12 settimane. In modo randomizzato, i soggetti hanno consumato 15 g di specifici peptidi di collagene (COL) altri hanno assunto un placebo non calorico (PLA) ogni giorno, entro 60 minuti la sessione di allenamento tre volte a settimana. che prevedeva 4 esercizi con bilanciere per l'ipertrofia di tutto il corpo. BM e FFM sono aumentati significativamente in COL rispetto a PLA, mentre non sono state rilevate differenze in FM tra i due gruppi. Entrambi i gruppi sono migliorati nei livelli di forza, con un aumento leggermente superiore in COL rispetto al PLA. Nel gruppo COL, sono state identificate 221 proteine più abbondanti, in particolare le proteine che regolano il metabolismo delle fibre contrattili (vedi figura 14). Al contrario, solo 44 proteine erano di maggiore abbondanza nel PLA. In conclusione, l'uso di RET in combinazione con l'integrazione di peptidi di collagene si traduce in un aumento più pronunciato di (BM) massa corporea, (FFM) massa magra e forza muscolare rispetto a RET da solo.

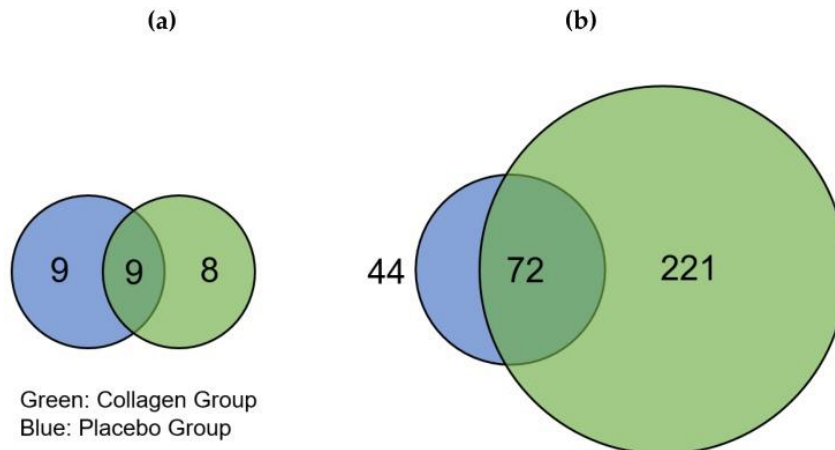


Figura 14. Diagrammi di Venn che mostrano diversi numeri di (a) proteine significativamente sotto regolate. (b) sovra regolate. Nei gruppi placebo (blu) e collagene (15g) (verde) dopo 12 settimane di allenamento di resistenza e integrazione. L'intersezione rappresenta le proteine che sono state regolate in entrambi i gruppi. ⁵²

E' stato mirato a determinare gli effetti dell'integrazione a lungo termine del peptide di collagene (CP) e dell'allenamento con esercizi di resistenza (RET) sulla composizione corporea, la forza e l'area della sezione trasversale delle fibre muscolari (fCSA) negli uomini con uno stile di vita attivo, sono stati esaminati 57 giovani uomini sono stati divisi in modo casuale in due gruppi, in cui rispettivamente ricevano peptidi di collagene (COL, 15 g/giorno) oppure una soluzione di Placebo (PLA). Prima e dopo un intervento RET sono stati utilizzati test di forza, analisi della bioimpedenziometria e biopsie muscolari. I gruppi si sono allenati tre volte a settimana per 12 settimane, il carico di allenamento esterno e l'assunzione di cibo nelle diete, erano simili tra due macro gruppi. Il gruppo COL ha mostrato un aumento significativo della massa magra (FFM) rispetto al gruppo placebo ($p < 0,05$). La massa grassa corporea (BFM) è rimasta invariata nel COL, mentre è stato osservato un aumento significativo del (BFM) nel PLA. Entrambi i gruppi hanno mostrato aumenti significativi in tutti i test di forza, con una tendenza per un effetto leggermente più pronunciato nel COL. La fCSA delle fibre muscolari di tipo II è aumentata significativamente in entrambi i gruppi senza differenze tra i due gruppi. In primo luogo abbiamo dimostrato una migliore composizione corporea in uomini sani e attivi in seguito a un'integrazione prolungata di CP in combinazione con RET (Figura 15). Poiché l'aumento osservato della (FFM) massa magra non si rifletteva nelle differenze nell'ipertrofia della fCSA tra i

⁵² Oertzen-Hagemann V, Kirmse M, Eggers B, Pfeiffer K, Marcus K, de Marées M, Platen P. Effects of 12 Weeks of Hypertrophy Resistance Exercise Training Combined with Collagen Peptide Supplementation on the Skeletal Muscle Proteome in Recreationally Active Men. *Nutrients*. 2019 May 14;11(5):1072. doi: 10.3390/nu11051072. PMID: 31091754; PMCID: PMC6566884.

gruppi, assumiamo un potenziamento degli adattamenti del tessuto connettivo passivo nel gruppo COL a causa dell'assunzione di CP.⁵³

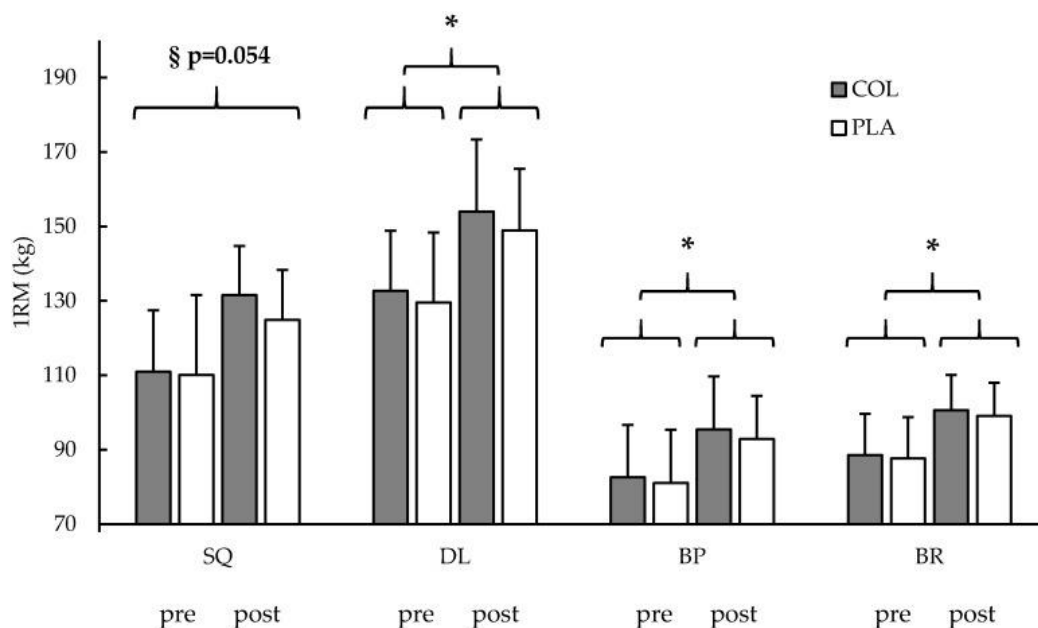


Figura 15. Forza massima dinamica (1RM) prima (pre) e dopo (post) un periodo di allenamento di 12 settimane con un'integrazione di peptidi di collagene (COL, blocchi grigi) o placebo (PLA, blocchi bianchi). SQ = squat; DL = stacco da terra; BP = distensione su panca; BR = rematore inclinato con bilanciere.

L'integrazione di costrutti ingegnerizzati per la riparazione dei tessuti connettivi rimane una sfida per tutte le difficoltà che vengono riscontrare. Una capsula fibrosa a base di collagene di tipo 1, caratterizzata da una maggiore densità cellulare e da una ridotta deposizione di glicosamminoglicani si forma solitamente alla periferia della cartilagine tessutale. L'attuale studio mira a valutare gli effetti di una capsula fibrosa solida con l'integrazione costruttiva con la cartilagine articolare nativa. A tal fine, i costrutti contenenti capsule (CC) e privi di capsule (CF) sono stati coltivati coltivando scaffold seminati da condrociti con fattore di crescita simile all'insulina-1 e fattore di crescita trasformante- β 1, rispettivamente, in un bioreattore a pareti ondulate che impartisce forze idrodinamiche per 4 settimane. La capacità dei costrutti raccolti di integrarsi con la cartilagine nativa è stata determinata utilizzando un modello di espanto di cartilagine. I risultati hanno rivelato che lo stress adesivo tra la cartilagine nativa e i costrutti CC era superiore del 57% rispetto a quello del gruppo CF, potenzialmente a causa dell'assenza di glicosamminoglicani e dell'aumento

⁵³ Kirmse M, Oertzen-Hagemann V, de Marées M, Bloch W, Platen P. Prolonged Collagen Peptide Supplementation and Resistance Exercise Training Affects Body Composition in Recreationally Active Men. *Nutrients*. 2019 May 23;11(5):1154. doi: 10.3390/nu11051154. PMID: 31126103; PMCID: PMC6566878.

della densità cellulare nella regione della capsula e della deposizione di fibrille di collagene più dense e più spesse all'integrazione luogo. Il presente lavoro dimostra che la capsula fibrosa può migliorare efficacemente l'integrazione precoce dei tessuti cartilaginei ingegnerizzati e nativi e suggerisce quindi la necessità di includere la capsula come variabile nello sviluppo di strategie di ingegneria tissutale cartilaginea.⁵⁴

7.3) COLLAGENE IDROLIZZATO: Marino

Organismi marini come pesci, meduse, spugne e altri invertebrati ospitano una fonte significativa di collagene e sono altamente vantaggiosi (figura 17) rispetto ad altre fonti, in quanto sono metabolicamente compatibili, privi di vincoli religiosi e privi di agenti patogeni animali^{55, 56, 57}. Infatti, le pelli di pesce sono comunemente utilizzate per l'estrazione del collagene di tipo I, poiché non solo sono immensamente abbondanti, ma non hanno restrizioni religiose e non rappresentano un rischio di trasmissione di malattie.^{58, 59, 60} Gli animali terrestri possiedono molte malattie trasmissibili, il che li rende meno favorevoli all'uso nelle industrie. Ad esempio, i bovini, sebbene siano una grande fonte di collagene, rappresentano un rischio per l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e per l'encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE)^{61, 62}. Questi disturbi neurologici progressivi colpiscono il bestiame e possono provocare infezioni potenzialmente letali negli esseri umani. Inoltre, alcuni vincoli religiosi sull'uso di bovini per l'industria farmaceutica e cosmetica sono in discussione. Questi fattori rendono le fonti marine di collagene un'alternativa molto più sicura, più facile e promettente. È stato

⁵⁴ Yang YH, Ard MB, Halper JT, Barabino GA. Type I collagen-based fibrous capsule enhances integration of tissue-engineered cartilage with native articular cartilage. *Ann Biomed Eng.* 2014 Apr;42(4):716-26. doi: 10.1007/s10439-013-0958-4. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24362632.

⁵⁵ Sugiura, H.; Yunoki, S.; Kondo, E.; Ikoma, T.; Tanaka, J.; Yasuda, K. In Vivo Biological Responses and Bioresorption of Tilapia Scale Collagen as a Potential Biomaterial. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2009, 20, 1353–1368.

⁵⁶ Cheng, X.; Shao, Z.; Li, C.; Yu, L.; Raja, M.A.; Liu, C. Isolation, Characterization and Evaluation of Collagen from Jellyfish *Rhopilema Esculentum* Kishinouye for Use in Hemostatic Applications. *PLoS ONE* 2017, 12, e0169731.

⁵⁷ Widdowson, J.P.; Picton, A.J.; Vince, V.; Wright, C.J.; Mearns-Spragg, A. In Vivo Comparison of Jellyfish and Bovine Collagen Sponges as Prototype Medical Devices: In Vivo comparison of jellyfish and bovine collagen sponges. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2018, 106, 1524–1533.

⁵⁸ Silvipriya, K.; Kumar, K.; Bhat, A.; Kumar, B.; John, A.; Lakshmanan, P. Collagen: Animal Sources and Biomedical Application. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2015, 5, 123–127.

⁵⁹ Shavandi, A.; Hou, Y.; Carne, A.; McConnell, M.; Bekhit, A.E.-D.A. Marine Waste Utilization as a Source of Functional and Health Compounds. *Adv. Food Nutr. Res.* 2019, 87, 187–254.

⁶⁰ Hou, Y.; Shavandi, A.; Carne, A.; Bekhit, A.A.; Ng, T.B.; Cheung, R.C.F.; Bekhit, A.E.A. Marine Shells: Potential Opportunities for Extraction of Functional and Health-Promoting Materials. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 2016, 46, 1047–1116.

⁶¹ Karim, A.A.; Bhat, R. Gelatin Alternatives for the Food Industry: Recent Developments, Challenges and Prospects. *Trends Food Sci. Technol.* 2008, 19, 644–656.

⁶² Karim, A.A.; Bhat, R. Fish Gelatin: Properties, Challenges, and Prospects as an Alternative to Mammalian Gelatins. *Food Hydrocoll.* 2009, 23, 563–576.

scoperto che il peptide di collagene di pesce e la glucosammina, che sono presenti in grandi quantità nel tessuto connettivo e aiutano a mantenere la struttura e l'integrità della cartilagine, avevano da soli alcuni effetti protettivi, ma i loro effetti combinati fornivano la massima protezione contro l'OA⁶³

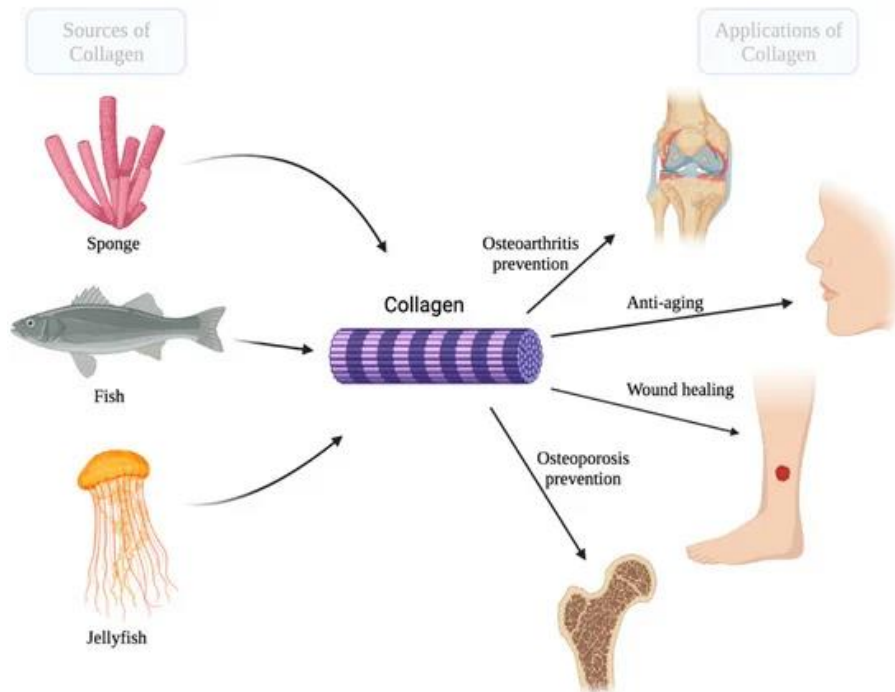


Figura 17. Rappresentazione delle fonti principali di collagene e del suo utilizzo nei vari distretti corporei.

Gli organismi marini ospitano numerose sostanze bioattive che possono essere utilizzate nell'industria farmaceutica e cosmetica. La ricerca scientifica su varie applicazioni del collagene estratto da questi organismi è diventata sempre più prevalente. Il collagene marino può essere utilizzato come biomateriale perché è solubile in acqua, metabolicamente compatibile e altamente accessibile. Dagli esperimenti in vitro a quelli in vivo, il collagene marino ha dimostrato la sua capacità di invocare la migrazione dei cheratinociti e dei fibroblasti, nonché la vascolarizzazione della pelle. Inoltre, il collagene marino e i suoi derivati si sono dimostrati utili e utili sia per la prevenzione che per il trattamento dell'osteoporosi e dell'osteoartrosi. Anche altre malattie legate alle ossa e al tessuto connettivo, possono essere strettamente correlate al collagene, poiché è in grado di aumentare la densità minerale ossea, la deposizione minerale e, soprattutto, la maturazione e la proliferazione degli osteoblasti. Di seguito vengono dimostrati i vantaggi del collagene marino rispetto alle fonti animali terrestri e le applicazioni biomediche del collagene marino relative ai danni alle ossa

⁶³ Ohnishi, A.; Osaki, T.; Matahira, Y.; Tsuka, T.; Imagawa, T.; Okamoto, Y.; Minami, S. Evaluation of the Chondroprotective Effects of Glucosamine and Fish Collagen Peptide on a Rabbit ACLT Model Using Serum Biomarkers. *J. Vet. Med. Sci.* **2013**, *75*, 421–429.

e alla pelle.⁶⁴ In un esperimento istologico di Ahmed et al. ha osservato l'effetto del collagene degli scaffold di spugne di medusa sulla capacità condrogena cartilagine bovina⁶⁵. La capacità condrogena è un processo complesso che coinvolge la proliferazione e la differenziazione delle cellule condroprogenitrici e la deposizione della matrice extracellulare (ECM)⁶⁶. In questo esperimento, i condrociti derivati dal tessuto cartilagineo bovino sono stati seminati su impalcature di meduse per valutare la quantità di deposizione di collagene e il colorante rosso (picrosirius) è stato applicato per osservare il contenuto e l'orientamento delle fibre di collagene (Figura 18). Hanno utilizzato tre diversi terreni di coltura: tessuto nativo (cartilagine immatura di origine bovina) e tessuto cartilagineo bovino contenente cellule condroprogenitrici in presenza e in assenza del fattore di crescita trasformante- β 1 (TGF β 1). TGF β 1 ha dimostrato di essere un fattore di crescita efficace nella formazione della cartilagine ed è presente ad alti livelli nella cartilagine sana, ma il suo livello è notevolmente ridotto nella cartilagine dei pazienti con OA. I risultati della colorazione hanno mostrato che nel tessuto bovino nativo le fibre di collagene si trovano principalmente sulla superficie del tessuto, ma nella coltura condrogenica, sia sulla superficie del tessuto, che nelle aree più profonde, la deposizione delle fibre di collagene è più visibile. Inoltre, l'aggiunta di TGF β 1 al terreno di coltura ha ulteriormente contribuito ad aumentare la deposizione di fibre di collagene. Presi insieme, i dati attuali supportano l'applicazione del collagene marino nella rigenerazione della cartilagine.

⁶⁴ Geahchan S, Baharlouei P, Rahman A. Marine Collagen: A Promising Biomaterial for Wound Healing, Skin Anti-Aging, and Bone Regeneration. *Mar Drugs*. 2022 Jan 10;20(1):61. doi: 10.3390/md20010061. PMID: 35049916; PMCID: PMC8780088.

⁶⁵ Ahmed, Z.; Powell, L.C.; Matin, N.; Mearns-Spragg, A.; Thornton, C.A.; Khan, I.M.; Francis, L.W. Jellyfish Collagen: A Biocompatible Collagen Source for 3D Scaffold Fabrication and Enhanced Chondrogenicity. *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 405.

⁶⁶ Ahmed, Z.; Powell, L.C.; Matin, N.; Mearns-Spragg, A.; Thornton, C.A.; Khan, I.M.; Francis, L.W. Jellyfish Collagen: A Biocompatible Collagen Source for 3D Scaffold Fabrication and Enhanced Chondrogenicity. *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 405.

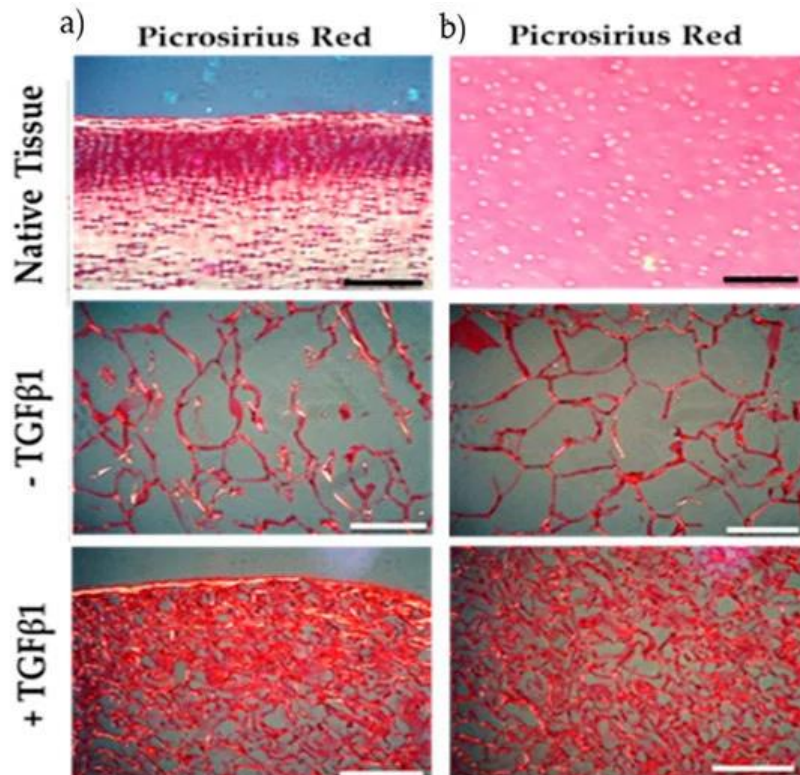


Figura 18. I risultati istologici mostrano la quantità e l'orientamento delle fibre di collagene nel tessuto bovino nativo (contenente condrociti immaturi) e nel tessuto condrogenico derivato dalla cartilagine bovina in presenza e in assenza di TGF β 1. I tessuti vengono seminati su impalcature di collagene di medusa. Le fibre di collagene sono state identificate mediante colorazione rosso picrosirius. (a) Superficie (b) centro delle impalcature. Barre della scala: 0,1 mm.

Analogamente agli studi sopra menzionati, Wang et al. hanno scoperto che i peptidi di collagene marino (MCP) isolati dalla pelle di salmone hanno migliorato significativamente la resistenza alla trazione della ferita cutanea nei ratti. Come mostrato nella Figura 20 il miglioramento osservato dipendeva dalla dose di peptidi di collagene e dal tempo dopo il taglio cesareo. Inoltre, i livelli di idrossiprolina erano notevolmente aumentati nei gruppi trattati con collagene rispetto ai gruppi di controllo, aumentando in modo dipendente dal tempo e dalla dose. Non sorprende che i ratti nel gruppo trattato con collagene abbiano mostrato un'elevata proliferazione e vascolarizzazione dei fibroblasti a 7 giorni dopo il trattamento. L'analisi istologica ha rivelato una migliore vascolarizzazione, epitelizzazione e infiltrazione di fibroblasti nei gruppi trattati con collagene. Inoltre la deposizione di collagene è una parte importante del recupero dalle lesioni cutanee e dello sviluppo del tessuto di granulazione, e l'idrossiprolina, che

promuove la deposizione di collagene, ed essa era più elevata nei gruppi trattati a 7 e 11 giorni dopo la lesione.⁶⁷

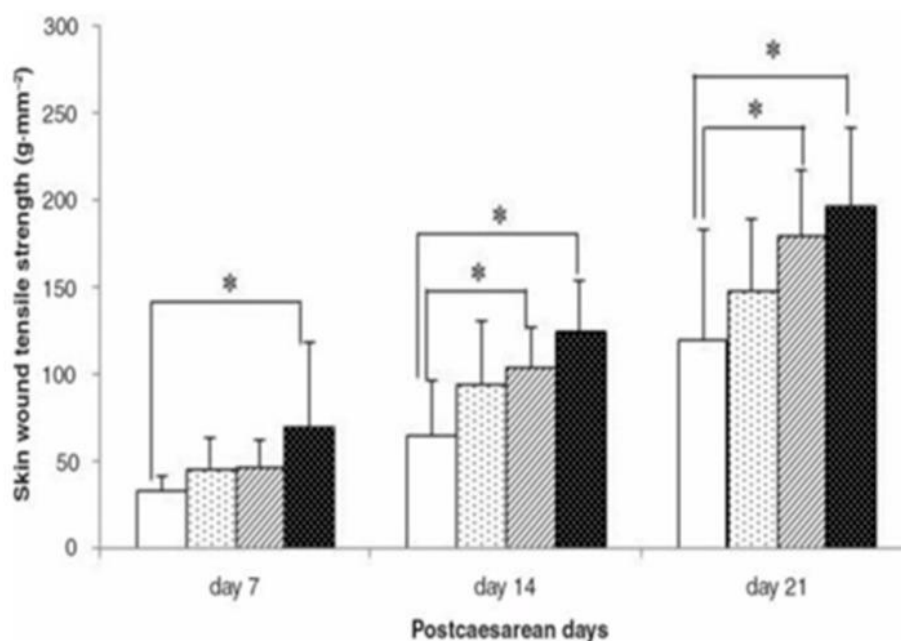


Figura 20. Rappresentazione della resistenza alla trazione della ferita cutanea ai giorni 7, 14 e 21 nei gruppi trattati con veicolo e MCP. Il veicolo è mostrato dalla barra bianca e i gruppi trattati con MCP sono rappresentati dalle altre tre barre a dosi crescenti di 0,125, 0,375 e 1,125 g/kg di peso corporeo. I dati sono mostrati come media \pm SD. * differenza significativa a $p < 0,05$.

Osservazioni conclusive: la presente revisione evidenzia le applicazioni biomediche del collagene marino nella guarigione delle ferite, nell'antiinvecchiamento cutaneo e nella rigenerazione ossea e cartilaginea. È evidente che le fonti di collagene marino sono significativamente più vantaggiose delle fonti animali terrestri. È stata dimostrata la capacità del collagene marino di promuovere la riepitelizzazione della pelle, la vascolarizzazione, la migrazione dei fibroblasti e tassi di guarigione delle ferite complessivamente più rapidi. Inoltre, gli effetti anti-età del collagene marino legati alla maggiore elasticità della pelle e alla riduzione delle rughe sono molto promettenti per l'industria cosmetica. Inoltre, è evidente anche l'impatto significativo sulla prevenzione e sul trattamento dell'osteoporosi aumentando la densità ossea e la deposizione di minerali. Le malattie legate alle ossa come l'osteoporosi e l'OA possono avere un impatto negativo sulla qualità della vita. È stato dimostrato che il collagene marino e i suoi derivati ritardano e proteggono dall'OA, quindi riducono gli esiti di mortalità. Pertanto, dovrebbero continuare le indagini e le scoperte sulle

⁶⁷ Zhang, Z.; Wang, J.; Ding, Y.; Dai, X.; Li, Y. Oral Administration of Marine Collagen Peptides from Chum Salmon Skin Enhances Cutaneous Wound Healing and Angiogenesis in Rats. *J. Sci. Food Agric.* **2011**, *91*, 2173–2179.

fonti di collagene marino, poiché finora si sono dimostrate estremamente utili.

7.4) VANATAGGI E LIMITI RIGUARDANTI L'USO DEL COLLAGENE MARINO

Le risorse marine di collagene hanno molti vantaggi rispetto agli animali terrestri e ad altre fonti. Non solo sono disponibili in abbondanza, non hanno vincoli religiosi e sono facilmente accessibili, ma sono stati riportati pochi effetti tossici a dosi efficaci^{68,69}. Ciò è significativo in quanto una delle principali fonti di collagene proviene dal bestiame, che presenta un rischio di trasmissione di BSE e TSE altamente pericolose^{70,71}. Oltre al suo promettente profilo di sicurezza, l'uso del collagene marino è rispettoso dell'ambiente e potenzialmente più sostenibile. La pelle, le lische e le scaglie di pesce sono grandi fonti di collagene, eppure vengono spesso scartate dalle industrie di lavorazione dei frutti di mare⁷². Utilizzando il collagene marino, si riducono i rifiuti utili e nessun altro organismo viene danneggiato nell'isolamento del collagene. Inoltre, il collagene ha una varietà di applicazioni in molti campi, come la somministrazione di farmaci, la guarigione delle ferite, l'invecchiamento della pelle e la rigenerazione dei tessuti. I collagene marini sono anche idrolizzati più facilmente del collagene di mammifero, il che li rende più adatti per l'ulteriore trasformazione in derivati peptidici⁷³. Inoltre, il collagene ha proprietà sia strutturali che funzionali che lo rendono un substrato naturale per l'attaccamento, la crescita e la differenziazione delle cellule⁷⁴. È importante notare, tuttavia, che sebbene minori, esistono alcune limitazioni. È stato dimostrato che il collagene marino è termicamente meno stabile del collagene dei bovini, poiché hanno meno residui ammiacidici di prolina e idrossiprolina⁷⁵. La

⁶⁸ Shavandi, A.; Hou, Y.; Carne, A.; McConnell, M.; Bekhit, A.E.-D.A. Marine Waste Utilization as a Source of Functional and Health Compounds. *Adv. Food Nutr. Res.* **2019**, *87*, 187–254.

⁶⁹ Hou, Y.; Shavandi, A.; Carne, A.; Bekhit, A.A.; Ng, T.B.; Cheung, R.C.F.; Bekhit, A.E.A. Marine Shells: Potential Opportunities for Extraction of Functional and Health-Promoting Materials. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2016**, *46*, 1047–1116.

⁷⁰ Widdowson, J.P.; Pictou, A.J.; Vince, V.; Wright, C.J.; Mearns-Spragg, A. *In Vivo* Comparison of Jellyfish and Bovine Collagen Sponges as Prototype Medical Devices: *In Vivo* comparison of jellyfish and bovine collagen sponges. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2018**, *106*, 1524–1533.

⁷¹ Karim, A.A.; Bhat, R. Fish Gelatin: Properties, Challenges, and Prospects as an Alternative to Mammalian Gelatins. *Food Hydrocoll.* **2009**, *23*, 563–576.

⁷² Coppola, D.; Oliviero, M.; Vitale, G.A.; Lauritano, C.; D'Ambra, I.; Iannace, S.; de Pascale, D. Marine Collagen from Alternative and Sustainable Sources: Extraction, Processing and Applications. *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 214

⁷³ Caruso, G.; Floris, R.; Serangeli, C.; Di Paola, L. Fishery Wastes as a Yet Undiscovered Treasure from the Sea: Biomolecules Sources, Extraction Methods and Valorization. *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 622.

⁷⁴ Fratzl, P.; Misof, K.; Zizak, I.; Rapp, G.; Amenitsch, H.; Bernstorff, S. Fibrillar Structure and Mechanical Properties of Collagen. *J. Struct. Biol.* **1998**, *122*, 119–122.

⁷⁵ Gauza-Włodarczyk, M.; Kubisz, L.; Mielcarek, S.; Włodarczyk, D. Comparison of Thermal Properties of Fish Collagen and Bovine Collagen in the Temperature Range 298–670 K. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *80*, 468–471.

maggior parte degli studi ha studiato l'efficacia del collagene marino in vitro o in modelli animali; tuttavia, sono necessari ulteriori studi che indaghino l'efficacia e i potenziali effetti avversi del collagene marino sulla pelle umana. Nel complesso, le poche limitazioni del collagene marino sono fortemente controbilanciate dalla loro ampia varietà di benefici.

7.4) GLUCOSAMMINA E CONDRITINA SOLFATO

L'osteo artrosi (OA), la forma più comune di artrite, è un problema di salute pubblica in tutto il mondo. Diverse entità sono state attentamente studiate per la gestione sintomatica e strutturale dell'OA. Questa revisione valuta gli studi pubblicati sull'effetto dei sali di glucosammina e dei preparati di condroitina solfato sulla progressione dell'OA del ginocchio o dell'anca. Nonostante molteplici studi clinici controllati in doppio cieco sull'uso di glucosammina e condroitina solfato nell'OA, permane la controversia sull'efficacia di questi agenti rispetto al miglioramento sintomatico. Diversi potenziali fattori di confusione, tra cui la risposta al placebo, l'uso di medicinali soggetti a prescrizione rispetto a pillole da banco o integratori alimentari o l'uso di glucosammina solfato rispetto a glucosammina cloridrato, possono avere rilevanza quando si tenta di interpretare i risultati apparentemente contraddittori di diversi studi clinici. Il GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial), sponsorizzato dal National Institutes of Health, ha confrontato placebo, glucosammina cloridrato, condroitina solfato, una combinazione di glucosammina e condroitina solfato e celecoxib, in questo studio della durata di 6 mesi su pazienti con OA del ginocchio. Questo studio ha dimostrato che la glucosammina cloridrato e la condroitina solfato da sole o in combinazione tra loro, non hanno ridotto il dolore in modo efficace nel gruppo complessivo di pazienti con OA del ginocchio. Tuttavia, analisi esplorative suggeriscono che la combinazione di glucosammina cloridrato e condroitina solfato può essere efficace nel sottogruppo di pazienti con dolore al ginocchio da moderato a grave. Per decenni, la tradizionale gestione farmacologica dell'OA è stata prevalentemente sintomatica. Tuttavia, negli ultimi anni, diversi studi controllati randomizzati hanno valutato l'effetto di modifica nelle strutture articolare ed i tessuti sottostanti della struttura della glucosammina solfato e della condroitina solfato utilizzando la radiografia normale per misurare il restringimento dello spazio articolare nel corso degli anni. Ci sono alcune prove che suggeriscono un effetto di modifica della struttura della glucosammina solfato e del condroitina solfato. Sulla base dei risultati di recenti studi randomizzati controllati e meta-analisi, possiamo concludere che la glucosammina solfato (ma non la glucosammina cloridrato) abbia un'efficacia sintomatica in particolar modo nella diminuzione della nocicezione, da piccola a moderata nell'OA, sebbene questo sia ancora dibattuto. Per quanto riguarda l'effetto di modifica della struttura e

decompressione degli spazi sub-articolari vi sono prove convincenti che la glucosammina solfato e la condroitina solfato possono interferire con la progressione dell'OA.⁷⁶

La condroitina solfato e il glucosammina solfato esercitano effetti benefici sul metabolismo di modelli in vitro di cellule derivate dalle articolazioni sinoviali: condrociti, sinoviociti e cellule dell'osso sub condrale, tutte coinvolte nell'osteoartrosi (OA). Aumentano la sintesi di collagene e proteoglicani di tipo II nei condrociti articolari umani e sono in grado di ridurre la produzione di alcuni mediatori pro-infiammatori, di ridurre il processo di morte cellulare e di migliorare l'equilibrio anabolico/catabolico della matrice cartilaginea extracellulare (ECM). Gli studi clinici hanno riportato un effetto benefico di condroitina solfato e glucosammina solfato sul dolore e sulla funzione del tessuto cartilagineo e sulle zone articolari. Gli effetti di modifica della struttura di questi composti sono stati riportati e analizzati in recenti meta-analisi in particolare modo i risultati per l'OA del ginocchio dimostrano una piccola, ma significativa riduzione del tasso di restringimento dello spazio articolare, questa tipologia di integrazione è stata raccomandata da diverse linee guida di società internazionali per la gestione dell'OA del ginocchio e dell'anca.⁷⁷

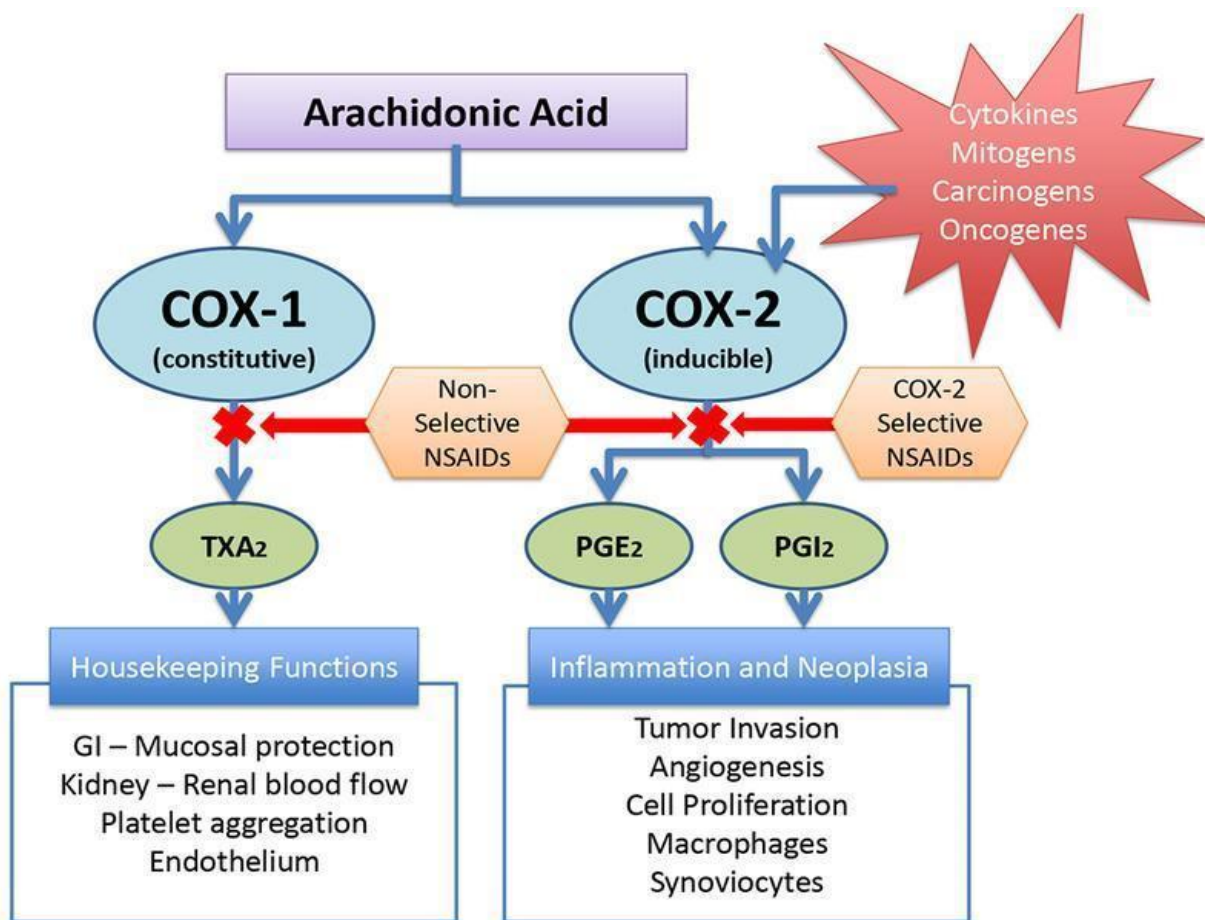
7.5) ACIDI GRASSI: OMEGA 3-6

Gli acidi grassi presenti alla composizione delle membrane cellulari sono in particolar modo conosciuti come omega3-6 a corta e lunga catena di grassi polinsaturi. Essi sono essenziali per le vie di comunicazione ormonali e mediano molte delle risposte pro e antinfiammatorie dell'organismo. Vediamo dunque la grande macrocategoria di grassi presenti nei cibi e quali famiglie dovremmo prediligere.

76 Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2007;24(7):573-80. doi: 10.2165/00002512-200724070-00005. PMID: 17658908.

77 Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.

Omega 6 rappresenta Acido Linoleico (LA). È per lo più coinvolto nella risposta pro-infiammatoria, come nel caso dell'acido arachidonico (AA), da cui la sua divisione da parte della Fosfolipasi a2 (Figura 20) diventando poi parte della famiglia delle prostaglandine, prostacilcine, trombossani, leucotrieni ed essi sono fondamentali per l'omeostasi dell'organismo, ma



una sovrapproduzione di essi crea uno squilibrio generale dove infiammazione da acuta potrebbe diventare cronica .

Figura 20 . Degradazione dell' acido arachidonico e le conseguenze

Come detto in precedenza l'Omega 3 ha la capacità di modificare le composizioni delle membrane cellulari e favorendo l'assunzione di essi troviamo una risposta positiva contro l'infiammazione e la degradazione eccessiva di (AA) acido arachidonico che porta il corpo ad uno sta.⁷⁸Tuttavia, troviamo molto squilibrio nella dieta Occidentale dove la percentuale di Omega-6 e Omega-3 è 20:1 anziché 1:1. Questo è dato proprio dalla quantità di cibo di origine animale (uova, carne, salumi) che vengono quotidianamente introdotti nel nostro organismo ed alzano notevolmente il livello di infiammazione, mentre si è visto che grande parte degli alimenti di origine vegetale e animale appartenete alla famiglia dei

⁷⁸ Ringbom et al. 2001

pesci e molluschi sono molto più ricchi di Omega 3 e questo aiuta a ridurre lo stato infiammatorio generale.⁷⁹

Omega 3 viene diviso in catena corta con l'Acido Alpha-linoleico (ALA) mentre (EPA) acido eicosapentaenoico e (DHA) acido docosaesaenoico sono acidi grassi essenziali polinsaturi a catena più lunga e i doppi legami di carbonio sono più frequenti.(figura 21).

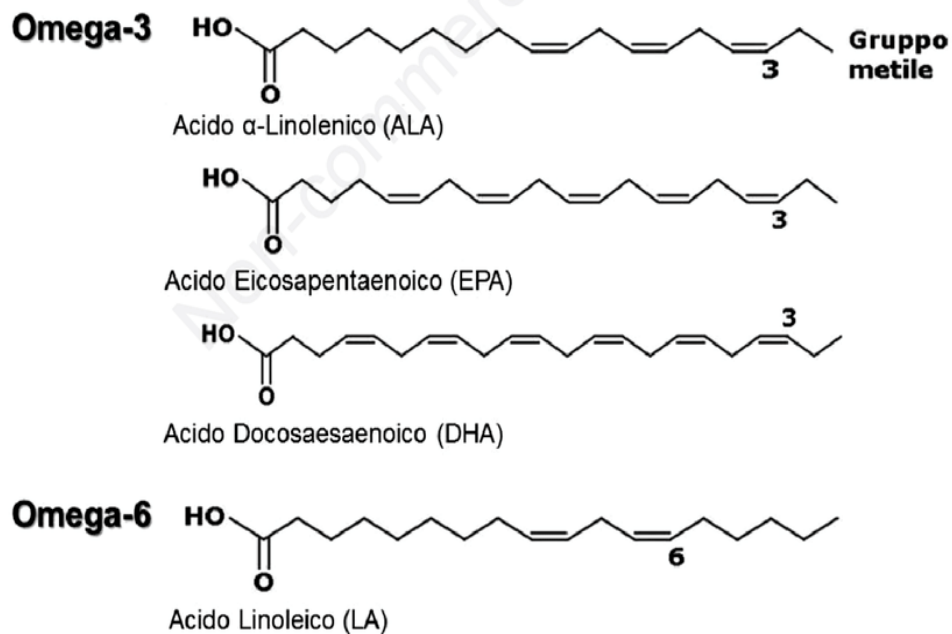


Figura 21. Rappresentazione degli acidi grassi a catene ramificata, con doppi, tripli o fino a sei “doppi legami di carbonio” lungo la struttura, che ne permettono una corretta conversione da parte del nostro organismo.

Gli acidi grassi insaturi appartenenti alla famiglia degli Omega 3 hanno la capacità di mediare in larga scala la risposta antiinfiammatoria dei tessuti e in particolar modo delle membrane cellulare che regolano il trasporto di nutrienti Il problema di questi grassi, definiti anche “Acidi Grassi Essenziali” è che non possiamo sintetizzarli in modo autonomo nel nostro organismo o meglio non siamo in gradi di convertire i grassi saturi in non saturi e perciò abbiamo bisogno di integrarli con la dieta o mediante degli integratori in modo più diretto. Possiamo perciò definire che in generale gli acidi grassi polinsaturi hanno un grande potere nel contrastare la perdita di massa muscolare ridurre l’infiammazione in particolar modo se parliamo di soggetti con patologie di infiammazione cronica o soggetti d’età molto avanzata dove molti segnali endocellulari per la stimolazione della crescita muscolare vengono meno.⁸⁰

⁷⁹ Simouopoulos 2016

⁸⁰ Oikawa; McGlory; Candow

Ecco di seguito una tabella dove ho riportato quanti mg di omega 3 sono contenuti in 100grammi di cibo.

Cibo (100g)	Omega 3 (mg)
Caviale	6,540
Salmone	2,150
Fegato di merluzzo	2,438
Aringa	2,150
Acciughe	2,053
Sgombro	4,580

7.6) SPEZIE ED ERBE AROMATICHE

Grazie alla ampia varietà aromatica delle erbe e spezie possiamo trarre da esse l'Acido Ursolico (UA), che ha un ottimo effetto antiinfiammatorio attraverso la soppressione dei fattori NF-kB.⁸¹ (fattori di crescita tumorale) Tra le erbe e spezie con alto potere contro l'infiammazione e a favore del miglioramento della Artrite troviamo lo Zenzero, Zafferano, Curcuma, Bromelia, Camomilla tedesca, liquirizia, capsaicina.⁸² Tuttavia, dobbiamo sempre moderare il loro consumo perché possono diventare tossiche per l'organismo e interferire in modo negativo. (vedi tabella 7.2.1.1)

⁸¹ Seo et al. 2018

⁸² Tapsell et al. 2006 Aggarwal et al. 2009 Seo et al. 2018.

TABLE 7.21.1 Culinary Herbs and Spices: Antiinflammatory Properties		
Culinary Herbs/Spices and Botanical Name	Antiinflammatory Components	Antiinflammatory Properties
Red pepper: chilli, cayenne pepper, pimiento, cherry pepper (<i>Capsicum frutescens</i>)	Capsaicin	Potent inhibitor of substance P, neuropeptide associated with inflammatory processes and pain transmission
Ginger (<i>Zingiber officinale</i>)	Gingerol Paradol Zingerone	Inhibits COX-1, COX-2, 5-LOX, TNF α , interleukin-1 β ; suppresses prostaglandin and leukotriene biosynthesis; upregulates Nrf2 pathway
Turmeric (<i>Curcuma longa</i>)	Curcumin	Inhibits COX-2; upregulates Nrf2 pathway; downregulates NF-kB and TNF α
Rosemary (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	Carnosol Rosmarinic acid Ursolic acid	Decreases inflammatory cytokines, chemokines, and TNF α ; suppresses nuclear factor-kappa B (NF-kB)
Clove (<i>Syzygium aromaticum</i>)	Carvacrol Thymol Eugenol Cinnamaldehyde	Inhibits COX-1, COX-2, 5-LOX, TNF α , and interleukin-1 β
Nutmeg (<i>Myristica fragrans</i>)	Myristicin Eugenol	Inhibits TNF α and prostaglandin production
Cinnamon (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>)	Eugenol Humulene Cinnamaldehyde	Inhibits COX-1, COX-2, 5-LOX, TNF α , and interleukin-1 β
Thyme	Ursolic acid	Suppresses nuclear factor-kappa B (NF-kB); inhibits TNF α
Marjoram	Ursolic acid	Suppresses nuclear factor-kappa B (NF-kB)
Oregano	Ursolic acid	Suppresses nuclear factor-kappa B (NF-kB); inhibits TNF α

Tabella 7.2.1.1 rappresenta le spezie da cucina ed erbe botaniche, i loro rispettivi nomi, eccipienti e proprietà.

7.7) FRUTTA E VERDURA

Una dieta basata principalmente su prodotti di origine vegetale (tabella 2.21.2) è ricca di fotocomposti tra cui Carotenoidi e Flavonoidi, entrambi con alto potere antiossidante e antiinfiammatorio, tra queste ultime ricche sono le bucce dei vegetali. È stato visto in particolar modo come essi siano strettamente collegati con l'inibizione della generazione eicosanoide (enzima appartenente alla famiglia delle fosfolipasi A₂, COX, LOX, con conseguente riduzione di prostaglandine e leucotrieni.⁸³ Anche l'estratto del succo di melagrana è ottimale per la protezione e il rallentamento del deterioramento della cartilagine.⁸⁴ Inoltre troviamo l'Acido Fenolico contenuto in modo abbondante nell'estratto del succo di mirtillo, è ricco anche esso di polifenoli e antociani che contrastano lo stato infiammatorio e diminuiscono la percezione della nocicezione.⁸⁵

⁸³ Havsteen 2002; Kim et al 2004.

⁸⁴ Akhtar and Haqqi 2012; Zafar et al. 2009.

⁸⁵ Torri et al. 2007.

TABLE 7.21.2 Fruits and Vegetables: Antiinflammatory Properties		
Food/Botanical Name	Phytochemicals	Antiinflammatory Properties
Garlic (<i>Allium sativum</i>)	Ajoene and allicin	Inhibits TNF α and inflammatory interleukins
Allium family: onions, garlic, green onions, leeks, shallots, and chives	Flavones: quercetin	Inhibits COX and 5-LOX pathways; reduces release of arachidonic acid; downregulates NF-kB and TNF α ; upregulates Nrf2 pathway
Apples, broccoli, berries, parsley, grapes		
Cruciferous vegetables such as broccoli, cabbage, cauliflower, and kale	Sulforaphane	Upregulates Nrf2 pathway; downregulates NF-kB and TNF α
Citrus fruit and peel	Flavanones	Inhibits eicosanoid biosynthesis
Guavas, red (cooked) tomatoes, watermelon, pink grapefruit, papaya, sweet red peppers, persimmon, asparagus, red cabbage, and mangos and other red fruit and vegetables	Carotenoids: lycopene	Limits inflammatory damages; upregulates Nrf2 pathway
Broccoli, Brussels sprouts, cabbage, and cauliflower	Indoles and isothiocyanates	Enhances downregulation of inducible nitric oxide synthase, COX-2, and TNF α expression
Berries, cherries, red grapes, pomegranate, eggplant	Anthocyanins	Inhibits eicosanoid biosynthesis
Berries (raspberries, strawberries, blackberries, cranberries), grapes, pomegranate, guava	Ellagic acid Ursolic acid	Upregulates Nrf2 pathway; suppresses nuclear factor-kappa B (NF-kB)
Apple fruit peel	Ursolic acid	Suppresses nuclear factor-kappa B (NF-kB)

Tabella 7.21.2. rappresentazione della frutta e verdura, dei loro composti fitochimici e le relative proprietà.

7.8) TE' VERDE: EPITOGALLOCATECHINA GALLATO

Epigallocatechina gallato è tra il 30-40% il componente maggiore delle foglie secche del the verde, ed ha anch'essa un alto potere antiossidante, quasi il più potente esistente in natura.⁸⁶ Essa ha un effetto positivo sul contrasto della Osteo Artrosi bloccando l'infiammazione.⁸⁷ Anche se non è difficile da stabilire il quantitativo giornaliero in mg di the verde perché la percentuale di queste Catechine sono variabili.⁸⁸

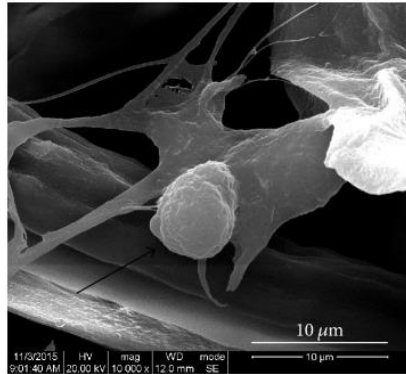
Il collagene è un componente essenziale della matrice extracellulare (ECM) ed è un materiale adatto per la riparazione dei nervi durante il rimodellamento dei tessuti per la riparazione delle fratture. L'epigallocatechina-3-gallato (EGCG), un estratto di tè verde, mostra varie attività biologiche benefiche per la riparazione dei nervi. È stato sviluppato collagene modificato contenente diverse concentrazioni di EGCG (0,0064%, 0,064% e 0,64%, rispettivamente) per indurre la proliferazione e la differenziazione delle cellule di Schwann. Il test Cell Counting Kit-8, il test live/dead e il SEM hanno dimostrato che il collagene reticolato dall'EGCG ha indotto la proliferazione delle cellule di Schwann. La reazione a catena

⁸⁶ Sutherland et al. 2006

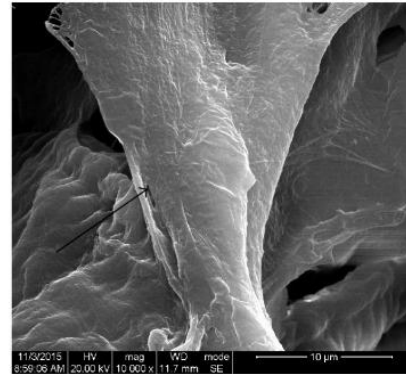
⁸⁷ Rasheed 2016.

⁸⁸ Sutherland et al. 2006

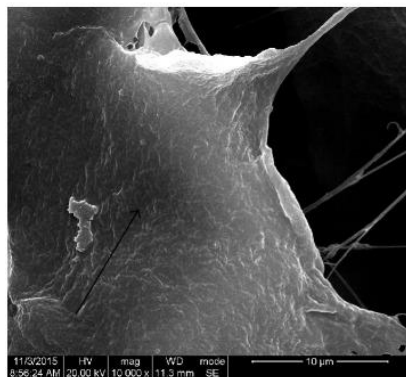
della polimerasi in tempo reale, l'analisi dell'immunosorbente legata all'enzima e il Western blotting hanno rivelato che il collagene modificato da EGCG ha indotto la differenziazione delle cellule di Schwann e i livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS) sottoregolati mediante la sotto regolazione della via di segnalazione MAPK P38.



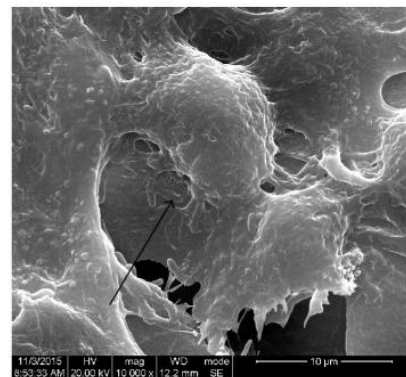
(a) Col



(b) 0.0064% E-Col

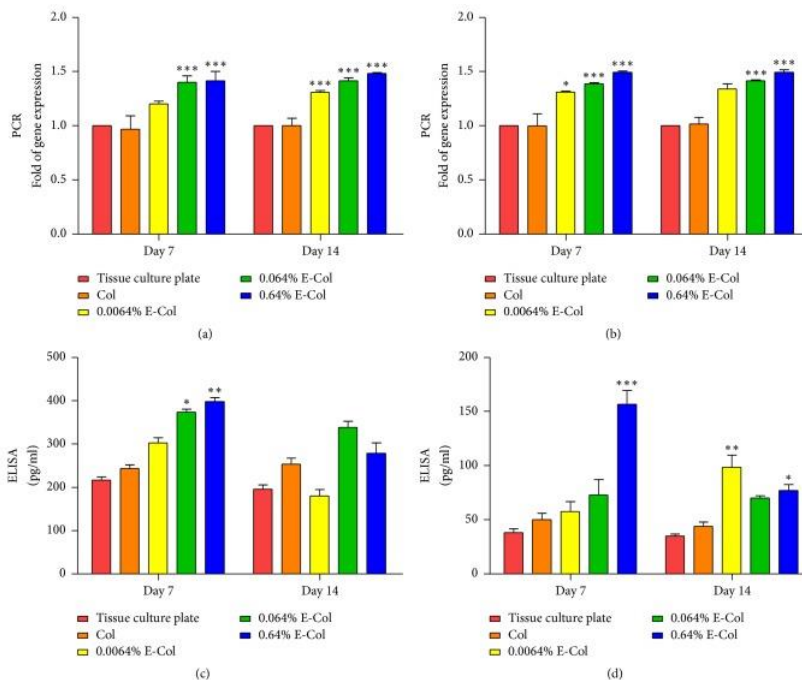


(c) 0.064% E-Col



(d) 0.64% E-Col

Immagini SEM delle morfologie delle cellule RSC96 aderite alle superfici della membrana di collagene trattate con 0% EGCG (a), 0,0064% EGCG (b), 0,064% EGCG (c) e 0,64% EGCG (d) dopo 24 h. Il collagene EGCG allo 0,064% ha mostrato una migliore morfologia delle cellule RSC96 tra i gruppi sperimentali, indicando una maggiore proliferazione cellulare. Le frecce nere indicano l'adesione della superficie cellulare.



Espressione genica di BDGF (a) e NGF (b) in cellule RSC96 incubate su membrane di collagene trattate con EGCG per 7 e 14 giorni misurate mediante RT-PCR. Quantificazione di BDGF (c) e NGF (d) rilasciati per 7 e 14 giorni prodotti da cellule RSC96 misurate mediante ELISA. *,**,***Differenza significativa rispetto al gruppo di controllo (Col) a $P < 0,05$, $P < 0,01$ e $P < 0,001$. Secondo ELISA e RT-PCR, i fattori neurotrofici prodotti dalle cellule RSC96 erano significativamente aumentati dopo l'impianto di membrane di collagene modificate con EGCG.

I risultati indicano che il collagene reticolato con un'appropriata concentrazione di EGCG induce la proliferazione e la differenziazione delle cellule di Schwann. La membrana di collagene modificata con EGCG può essere applicabile per applicazioni di riparazione dei nervi e di rigenerazione tissutale guidata.⁸⁹

89 Chu C, Deng J, Cao C, Man Y, Qu Y. Evaluation of Epigallocatechin-3-gallate Modified Collagen Membrane and Concerns on Schwann Cells. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9641801. doi: 10.1155/2017/9641801. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28894753; PMCID: PMC5574217.

7.9) GLUTINE E INFIAMMAZIONE

Parliamo della Zonulina, una proteina che regola la permeabilità dell'intestino, diminuendola. In tutte le patologie dove c'è presente un alto stato infiammatorio, la barriera dello stomaco diminuisce la sua permeabilità con la modifica del microbiota. Si è visto che dopo la rimozione del Glutine (e parte delle proteine del Grano, come Gliadina) la funzione di assorbimento e qualità del microbiota intestinale è stata ripristinata.⁹⁰ Si è visto inoltre che soggetti con problematiche muscoloscheletriche, come la Fibromialgia, sono risultate beneficiare di una dieta senza glutine o una parziale riduzione di esso.⁹¹

7.10) MODELLO ANTIINFIAMMATARIO: conclusioni

Una dieta di tipo Mediterranea è legata all'abbassamento della Proteina C-reattiva. (CPR). Secondo il seguente studio⁹² condotto su 52 persone, sono stati monitorati i livelli di infiammazione, e si è visto che il livello è diminuito con il consumo giornaliero di prodotti derivanti dal latte, in particolar modo latticini fermentati. (apporre attenzione se il soggetto soffre d'intolleranza al lattosio). L'uso giornaliero dell'olio extravergine di oliva, si è visto abbassare i livelli di infiammazione grazie alla presenza della dell' Olecantale.⁹³ Una azione molto simile ai FANS.

Vediamo (figura 22) dunque come non possa essere un singolo ingrediente a fare la differenza, la giusta complementarità dei cibi e nutrienti ad apportare il corpo il corretto quantitativo di macro e micronutrienti. È pertanto un buon punto di partenza e approccio, cercare di introdurre sempre più spesso cibi con alto valore biologico, derivanti da produzioni private e rispettare la stagionalità dei prodotti, in questo modo variando nell'arco della settimana molte varietà possiamo godere di una salute sia fisica che mentale, Ricordando sempre che "siamo ciò che mangiamo"⁹⁴.

⁹⁰ Fasano 2011.

⁹¹ Isasi et al. 2014

⁹² Bordoni et al .2018; Lahoz et al 2018.

⁹³ Chrysohoou et al 2004.

⁹⁴ Ludwig Feuerbach



Figura 22. il modello di una dieta antiinfiammatoria è basato su più nutrienti e modelli biochimici che si intersecano tra loro fornendo una grande potere per la salute generale dell'individuo.

8) CRESCITA/SALUTE/MANTENIMENTO DELLA MASSA MUSCOLARE

Vediamo ora come sia la dieta e un singolo alimento potenzialmente valido o non, per contrastare la sarcopenia (patologia nella perdita della massa muscolare), in particolar modo negli anziani e persone sottoposte a disuso di uno specifico arto o dell'intero corpo. perciò dopo aver visto le principali cause del decadimento tissutale fasciale e cellulare, vediamo nello specifico come reagisce il tessuto muscolo scheletrico di fronte a stimoli di natura fisico-chimica. Il mantenimento della massa muscolare è dato da un equilibrio tra la sintesi proteica e la degradazione, (anabolismo e

catabolismo), dove l'attività fisica fa da mediatore assieme ad una corretta alimentazione.⁹⁵

8.1) CONTRO L' ATROFIA MUSCOLARE

Grazie agli studi legati al campo della nutrizione, attività fisica e fisiologia del muscolo possiamo dedurre che la dieta, ovvero tutti i cibi che andiamo ad introdurre nel nostro corpo regolano moltissime risposte chimiche ed ormonali (senza contare l'attività fisica) di cui varia la qualità della salute, la crescita muscolare, la forza espressa da essi e la capacità di mantenere la salute nel corso del tempo.⁹⁶ Troviamo l'importanza della Glicina (aminoacido non essenziale) che svolge un fondamentale ruolo nella regolazione della riduzione del catabolismo e della perdita di massa muscolare (atrofia) dove i livelli di infiammazione sono elevati.⁹⁷

Una ricerca⁹⁸ nell'ambito della corretta alimentazione, composta da circa 0.3 grammi di proteine per kg di peso corporeo, dove si ha la migliore efficienza per la sintesi delle miofibrille muscolari (riferito ad un soggetto con moderata attività fisica) senza andare in contro all'eccesso stress ossidativo degli amminoacidi e inoltre in modo del tutto indipendente dal sesso o dalla quantità di massa magra nel soggetto.⁹⁹

Alta parte fondamentale è nella preparazione e cottura degli alimenti proprio perché dei metodi naturali senza utilizzo di alte temperature permette di conservare la maggior parte dei nutrienti che verranno poi Decodificati dal nostro Dna, con una minor possibilità dello sviluppo di malattie e riducendo i processi d'invecchiamento.¹⁰⁰ prestiamo attenzione che con l'avanzare dell'età la perdita muscolare, il rischio di cadute e di mortalità aumenta.¹⁰¹ Da circa il cinquantesimo anno di età la perdita di forza e massa muscolare è circa del 1-3 % ogni anno.¹⁰²

⁹⁵ Wolfe, R.R. Regulation of muscle protein by amino acids. *J. Nutr.* 2002, 132, 3219S–3224S. [CrossRef]

^{7.} Biolo, G.; Maggi, S.P.; Williams, B.D.; Tipton, K.D.; Wolfe, R.R. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *Am. J. Physiol. Metab.* 1995, 268, E514–E520.

⁹⁶ Moore DR and Philp A (2020) Editorial: Nutritional Strategies to Promote Muscle Mass and Function Across the Health Span. *Front. Nutr.* 7:569270. doi: 10.3389/fnut.2020.569270

⁹⁷ Caldow

⁹⁸ Moore

⁹⁹ Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, Tang JE, Glover EI, Wilkinson SB, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr.* (2009) 89:161–8. doi: 10.3945/ajcn.2008.26401 9. Witard OC, Jackman SR, Breen L, Smith K, Selby A, Tipton KD. Myofibrillar muscle protein synthesis rates subsequent to a meal in response to increasing doses of whey protein at rest and after resistance exercise. *Am J Clin Nutr.* (2014) 99:86–95. doi: 10.3945/ajcn.112.055517

¹⁰⁰ Archibal 2019.

¹⁰¹ Janssen, I.; Heymsfield, S.B.; Ross, R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002, 50, 889–896.

¹⁰² Cherin, P., Voronska, E., Fraoucene, N. et al. Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects: the sarcopenia begins from 45 years. *Aging Clin Exp Res* 26, 137–146 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0132-8>

8.2) GIOVANI E ADULTI: LE RISPOSTE ANABOLICHE

Come dimostrato nei giovani la risposta anabolica è maggiore rispetto che negli adulti,¹⁰³ ed ecco che di conseguenza anche la quantità minima per la crescita muscolare è di circa 0.24 grammi per kg di peso corporeo in comparazione con gli adulti 0.44 grammi per kg di peso corporeo.¹⁰⁴

È stato inoltre dimostrato che la massima crescita del tessuto muscolare nei giovani adulti è dato circa 10 grammi di (BCAA) amminoacidi ramificati i quali in confronto con 20-30-24 grammi i quali non portano nessuna risposta maggiore in termini di anabolismo. In particolar modo potrebbe essere dato dalla ridotta sensibilità anabolica e fosforilazione della proteina mTORC1 dopo pranzo.¹⁰⁵

Questo fattore di differenziazione di perdita della massa muscolare tra le differenze fasce d'età è dovuto anche dalla capacità di recuperare il tessuto muscolare in minor tempo. (figura 23)¹⁰⁶

¹⁰³ Shad, B.J.; Thompson, J.L.; Breen, L. Does the muscle protein synthetic response to exercise and amino acid-based nutrition diminish with advancing age? A systematic review. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2016, 311, E803–E817. [CrossRef]

¹⁰⁴ Moore, D.R.; Churchward-Venne, T.A.; Witard, O.; Breen, L.; Burd, N.A.; Tipton, K.D.; Phillips, S.M. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J. Gerontol. Ser. A Biomed. Sci. Med. Sci.* 2014, 70, 57–62. [CrossRef]

¹⁰⁵ Cuthbertson, D.; Smith, K.; Babraj, J.; Leese, G.; Waddell, T.; Atherton, P.; Wackerhage, H.; Taylor, P.M.; Rennie, M.J. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J.* 2005, 19, 422–424. [CrossRef]

¹⁰⁶ Breen, L.; Stokes, K.A.; Churchward-Venne, T.A.; Moore, D.R.; Baker, S.K.; Smith, K.; Atherton, P.J.; Phillips, S.M. Two weeks of reduced activity decreases leg lean mass and induces “anabolic resistance” of myofibrillar protein synthesis in healthy elderly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 2604–2612. [CrossRef]

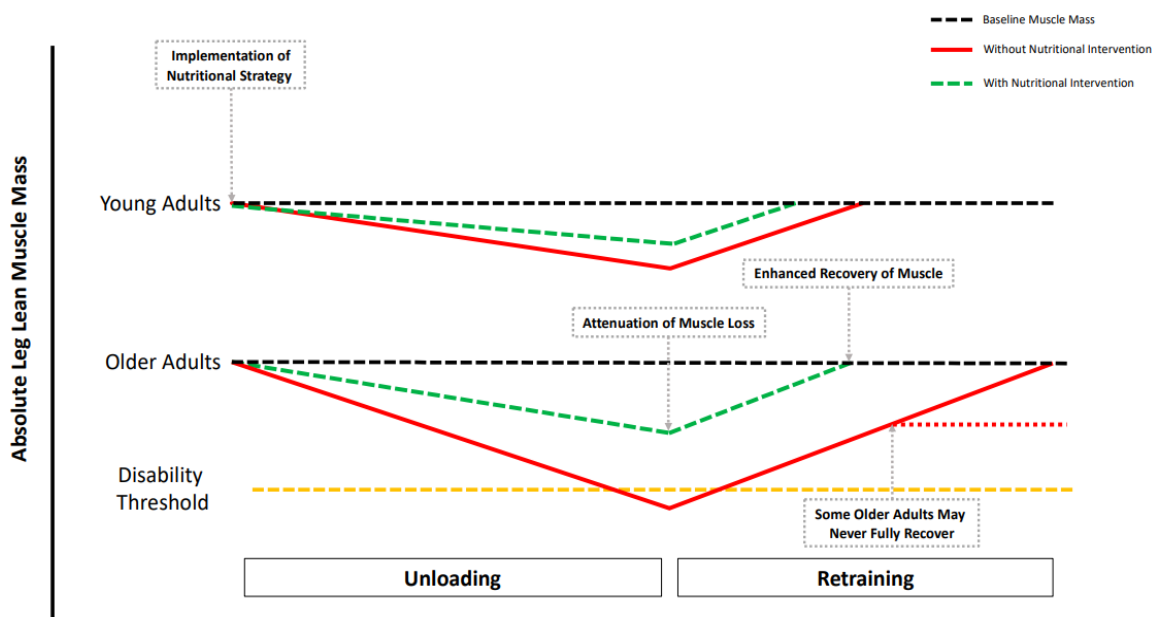


Figura 23_ Come vediamo la linea nera tratteggiata rappresenta il livello ottimale (basale) di massa muscolare nei soggetti.

La linea gialla rappresenta livello di disabilità e ridotta funzionalità motoria.

Le linee verdi rappresentano la perdita e riacquisizione della massa muscolare mediante la corretta integrazione e dieta.

Le linee rosse rappresentano la perdita e riacquisizione della massa muscolare senza la corretta integrazione e dieta.

La linea rossa tratteggiata rappresenta il non ritorno allo stato muscolare come lo stato in precedenza al disuso.¹⁰⁷

È possibile, perciò, dedurre come l'alimentazione corretta, sia di fondamentale importanza per l'anabolismo muscolare, in particolare nei soggetti in età avanzata.

¹⁰⁷ Adapted from Perkin et al. 2016

vediamo nel seguente studio come la composizione di una dieta ipercalorica (legata ad un basso movimento e ad uno stile di vita sedentario sia un forte potenziale per lo sviluppo di malattie legate al diabete, al sovrappeso (figura 24) e alla scarsa sensibilità insulinica; dove troviamo un ridotto anabolismo, legato alla soppressione di molte vie chimiche e ormonali. ¹⁰⁸

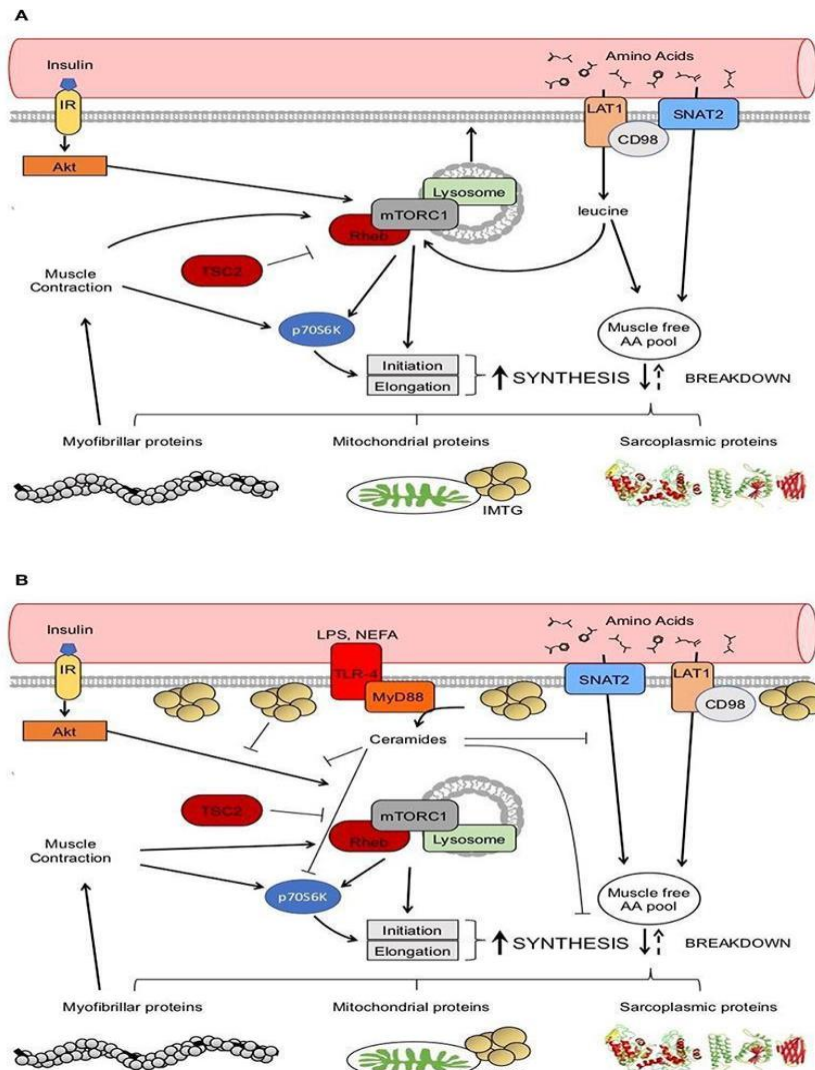


FIGURA 24. A) il segnale dell'anabolismo nel muscolo. B) il mancato segnale di anabolismo con patologie di obesità → indica la stimolazione ⊥ indica l'inibizione¹⁰⁹

¹⁰⁸ Beals

¹⁰⁹ REVIEW article

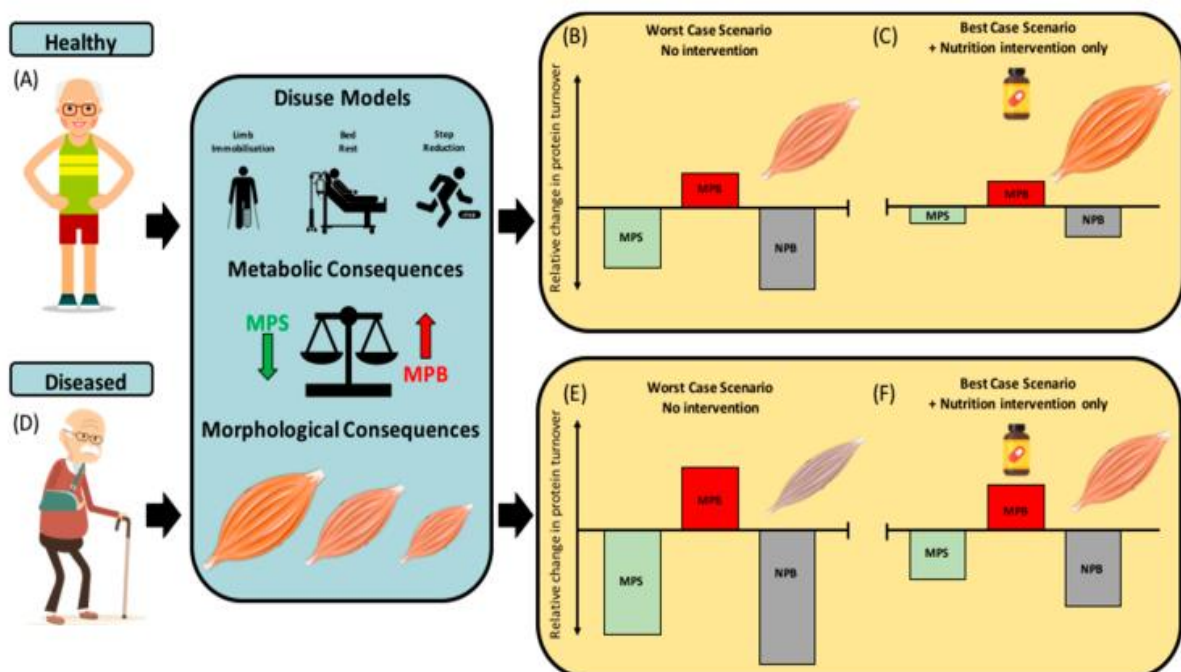
Front. Nutr., 13 June 2019

Sec. Sport and Exercise Nutrition

<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00087>

8.3) IL PROBLEMA DEL DISUSO

E' stato evidenziato che la perdita principale della massa magra è stata nella zona degli arti inferiori, il fattore che più ci dovrebbe far riflettere è come 5 giorni di immobilizzazione corrispondano ad un invecchiamento di 5 anni dei tessuti muscolari, fortunatamente in soggetti sani la memoria muscolare e la capacità di recuperare è rapida nel tempo.¹¹⁰ (figura 25)



Come possiamo vedere dalla (figura 25) troviamo due tipologie di soggetti, anziani in salute(A) e anziani con problematiche atrofici. (D) Nel primo scenario possiamo vedere come l'immobilizzazione degli arti e l'inattività generale del soggetto, ma senza intervenire con specifiche diete di supporto (B); abbia portato ad una maggiore perdita di massa muscolare rispetto ai soggetti che durante l'inattività hanno integrato nella dieta alimenti contro il catabolismo. (C) In secondo piano troviamo (D) soggetti anziani con problematiche cachessia e perciò una ridotta massa muscolare e problemi di comunicazione intracellulare e metabolica, dove possiamo vedere i danni

¹¹⁰ Tanner, R.E.; Brunner, L.B.; Agergaard, J.; Barrows, K.M.; Briggs, R.A.; Kwon, O.S.; Young, L.M.; Hopkins, P.N.; Volpi, E.; Marcus, R.L.; et al. Age-related differences in lean mass, protein synthesis and skeletal muscle markers of proteolysis after bed rest and exercise rehabilitation. *J. Physiol.* 2015, 593, 4259–4273. [CrossRef] [PubMed]

molto più acuti quando non c'è il controllo di una dieta adeguata (E); rispetto a quando i soggetti usano una corretta alimentazione ed integrazione.

8.4) SARCOPENIA: una definizione

Cos'è la sarcopenia? La sarcopenia è la progressiva perdita di massa e forza del muscolo scheletrico, che si traduce in un declino funzionale. Mentre la perdita di massa muscolare e forza sono entrambe associate a un aumentato rischio di esiti avversi per la salute, tra cui perdita di indipendenza, maggiore fragilità, rischio di cadute e ricoveri ospedalieri più frequenti, gli studi dimostrano che la perdita di forza, che si verifica da due a cinque volte più velocemente rispetto alla perdita di massa muscolare, aumenta in modo più consistente il rischio di disabilità e morte ¹¹¹.

A partire dall'età di 30 anni, tutti noi iniziamo a perdere gradualmente massa muscolare e forza. Molti fattori diversi possono contribuire allo sviluppo della sarcopenia, compresi i cambiamenti legati all'età, i fattori dello stile di vita e le malattie croniche. Nonostante sia comune tra gli anziani, la consapevolezza di questa patologia è bassa tra le persone di tutte le età e anche di molti medici.

Nel 2016 la sarcopenia è stata ufficialmente riconosciuta come condizione indipendente quando le è stato assegnato un codice di classificazione internazionale delle malattie (ICD 10), consentendo agli operatori sanitari di segnalare diagnosi di sarcopenia nelle richieste mediche. Questa designazione sta contribuendo a sensibilizzare e far progredire la ricerca verso trattamenti per rallentare, invertire e infine prevenire lo sviluppo della sarcopenia.

8.4.1) SARCOPENIA FATTI E CIFRE

La prevalenza stimata della sarcopenia negli adulti di età pari o superiore a 60 anni è di circa al 51% degli uomini e 31% delle donne che si trovano in case di riposo. Negli Stati Uniti, il costo stimato dei ricoveri negli individui con sarcopenia è stato stimato di 40,4 miliardi di dollari, con un costo medio di 260 dollari a persona. I dati sono stati ottenuti da the Healthcare Cost and Utilization Project - National Inpatient Sample (2014)¹¹²

I trattamenti attuali e futuri dovrebbero tenere conto del fatto che i pazienti con sarcopenia segnalano il mantenimento della mobilità e la capacità di gestire le attività domestiche come i risultati più importanti per loro ¹¹³. Però al momento non ci sono trattamenti farmacologici specifici per contrastarla

¹¹¹ (Mitchell et al. 2012).

¹¹² Goates S, Du K, Arensberg MB, Gaillard T, Guralnik J, Pereira SL. Economic Impact of Hospitalizations in US Adults with Sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2019;8(2):93-99. doi: 10.14283/jfa.2019.10. PMID: 30997923.

¹¹³ (Hilgsmann et al. 2020).

in modo diretto. Una corretta alimentazione ed esercizio fisico sono attualmente strategie raccomandate per prevenire e rallentare la progressione. L'attività fisica, in particolare l'allenamento della forza basato sulla resistenza, è raccomandata per qualsiasi soggetto anziano sia per la prevenzione che per il trattamento. Un adeguato apporto proteico giornaliero (da 1 a 1,5 grammi di proteine per kg di peso corporeo), così come un adeguato consumo di calorie ben bilanciate nei macronutrienti, sono importanti anche per prevenire la perdita muscolare negli anziani.¹¹⁴

8.4) UNA DIETA COMPLETA: problematiche di approccio

La maggior parte delle persone anziane tende a non assumere il giusto quantitativo di nutrienti tramite la dieta, in particolar modo le proteine sono il macro nutriente più difficile da introdurre nell'organismo, sia per la loro ridotta disponibilità negli alimenti, sia per i soggetti stessi che hanno scarso appetito o coloro che hanno problemi dentari, si trovano in difficoltà nel consumare grandi quantità di cibo, con una grande densità o particolare croccantezza. Se prendiamo in considerazione la parola "Dieta" (dal greco) include sia l'alimentazione completa ed equilibrata costituita da un'ampia fonte proteica di vario tipo (uova, carne, latticini, grano, legumi, etc.) abbinata ad uno stile di vita equilibrato.¹¹⁵

8.5) LA DISTRIBUZIONE DELLE PROTEINE

La distribuzione giornaliera dell'assunzione proteica degli anziani è spesso "distorta" verso un pasto^{116, 117}. In particolare, i pasti della colazione e del pranzo spesso contengono proteine insufficienti, mentre il pasto della cena contiene la maggior parte dell'assunzione giornaliera di un adulto più anziano. Di conseguenza, gli anziani stimolano al massimo la risposta anabolica muscolare, nella migliore delle ipotesi, una volta al giorno (Figura 26), indipendentemente dal fatto che l'assunzione giornaliera totale di proteine superi o meno la RDA¹¹⁸. La redistribuzione delle proteine consumate a cena, a colazione e a pranzo, è diventata una strategia

114 (Bauer et al. 2019).

115 Weijzen, M.E.G.; Kouw, I.W.K.; Verschuren, A.A.J.; Muijters, R.; Geurts, J.A.; Emans, P.J.; Geerlings, P.; Verdijk, L.B.; van Loon, L.J.C. Protein Intake Falls Below 0.6 g·kg⁻¹·d⁻¹ in Healthy, Older Patients Admitted for Elective Hip or Knee Arthroplasty. *J. Nutr. Health Aging* 2019. [CrossRef]

116 Traylor, D.A.; Gorissen, S.H.M.; Phillips, S.M. Perspective: Protein Requirements and Optimal Intakes in Aging: Are We Ready to Recommend More Than the Recommended Daily Allowance? *Adv. Nutr.* 2018, 9, 171–182.

117 Smeuninx, B.; Greig, C.A.; Breen, L. Amount, Source and Pattern of Dietary Protein Intake across the Adult Lifespan: A Cross-Sectional Study. *Front. Nutr.* 2020, 7, 25.

118 Lonnie, M.; Hooker, E.; Brunstrom, J.M.; Corfe, B.M.; Green, M.A.; Watson, A.W.; Williams, E.A.; Stevenson, E.J.; Penson, S.; Johnstone, A.M. Protein for Life: Review of Optimal Protein Intake, Sustainable Dietary Sources and the Effect on Appetite in Ageing Adults. *Nutrients* 2018, 10, 360

sempre più raccomandata per aiutare a combattere la sarcopenia ¹¹⁹. Per valutare l'influenza a lungo termine di una distribuzione uniforme delle proteine, Norton et al. Prova a controllare l'assunzione di proteine per 24 settimane assegnando in modo casuale agli anziani il consumo di 0,165 g/kg di proteine a base di latte (PRO) o di un controllo isoenergetico non azotato (CON) a colazione e a pranzo per ottenere un'assunzione di ~0,4 g/kg, 0,5 g/kg e 0,6 g/kg rispettivamente a colazione, pranzo e cena. Nonostante i partecipanti fossero considerati "sufficienti per il consumo di proteine" allo stato basale, la massa di tessuto magro è aumentata di ~0,45 kg nel gruppo PRO e diminuita di ~0,16 kg nel gruppo CON.

La Figura 26 illustra la distribuzione delle proteine quando l'intervento utilizzato da Norton et al.¹²⁰ viene applicato all'assunzione proteica media per pasto riportata da Smeuninx et al.¹²¹. Allo stesso modo, i dati del National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging del Giappone hanno rivelato che un apporto proteico più elevato a pranzo era positivamente associato alla ritenzione muscolare scheletrica nell'arco di due anni negli anziani (n = 655, 60-87 anni)¹²². Una distribuzione uniforme delle proteine è stata anche associata in modo indipendente al miglioramento della composizione corporea e alla perdita di peso negli anziani obesi¹²³. Inoltre, quando la fragilità e la distribuzione giornaliera delle proteine sono state valutate negli anziani (n = 194, 75+ anni), i ricercatori hanno scoperto che la variazione dell'assunzione proteica per pasto (cioè l'asimmetria) era significativamente maggiore nei soggetti fragili rispetto ai giovani e agli anziani non fragili¹²⁴. Presi insieme, un modello di assunzione di proteine distribuito in modo più uniforme durante il giorno può contribuire a conferire significativi benefici muscoloscheletrici

119 Loenneke, J.P.; Loprinzi, P.D.; Murphy, C.H.; Phillips, S.M. Per meal dose and frequency of protein consumption is associated with lean mass and muscle performance. *Clin. Nutr.* 2016, 35, 1506–1511.

120 Norton, C.; Toomey, C.; McCormack, W.; Francis, P.; Saunders, J.; Kerin, E.; Jakeman, P.M. Protein Supplementation at Breakfast and Lunch for 24 Weeks beyond Habitual Intakes Increases Whole-Body Lean Tissue Mass in Healthy Older Adults. *J. Nutr.* 2015, 146, 65–69

121 Smeuninx, B.; Greig, C.A.; Breen, L. Amount, Source and Pattern of Dietary Protein Intake across the Adult Lifespan: A Cross-Sectional Study. *Front. Nutr.* 2020, 7, 25.

122 Otsuka, R.; Kato, Y.; Tange, C.; Nishita, Y.; Tomida, M.; Imai, T.; Ando, F.; Shimokata, H.; Arai, H. Protein intake per day and at each daily meal and skeletal muscle mass declines among older community dwellers in Japan. *Public Health Nutr.* 2019, 23, 1090–1097.

123 Farsijani, S.; Cauley, J.A.; Santanasto, A.J.; Glynn, N.W.; Boudreau, R.M.; Newman, A.B. Transition to a More even Distribution of Daily Protein Intake is Associated with Enhanced Fat Loss during a Hypocaloric & Physical Activity Intervention in Obese Older Adults. *J. Nutr. Health Aging* 2020, 24, 210–217.

124 Bollwein, J.; Diekmann, R.; Kaiser, M.J.; Bauer, J.M.; Uter, W.; Sieber, C.C.; Volkert, D. Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: A cross-sectional investigation in the region of Nürnberg. *Nutr. J.* 2013, 12, 109

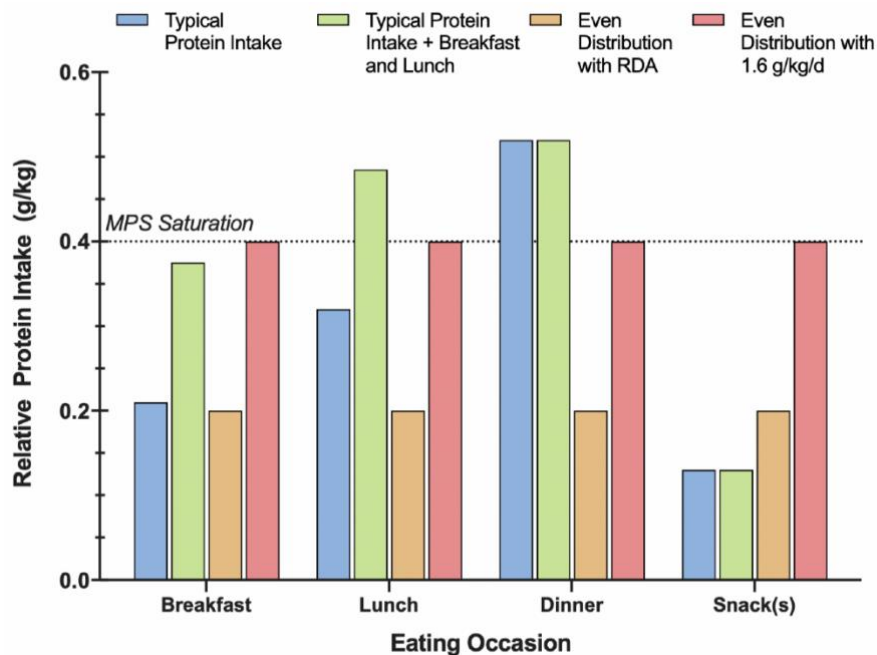


figura 26. Rappresentazione grafica dell'assunzione di proteine durante il giorno, con diverse dosi proteiche totali e per pasto. È necessario un apporto proteico giornaliero sufficiente per una distribuzione uniforme delle proteine per facilitare il raggiungimento della soglia proteica per pasto. Blu: tipico apporto proteico degli anziani a ogni pasto in base ai dati di Smeuninx et al.; verde: Norton et al. intervento (+0,165 g/kg di proteine a colazione e pranzo) aggiunti al tipico apporto proteico riportato da Smeuninx et al. arancione: modello di distribuzione uniforme delle proteine con RDA (0,8 g/kg/giorno); rosso: modello di distribuzione uniforme delle proteine con 1,6 g/kg/giorno basato sulla raccomandazione di Morton et al.; linea nera: soglia proteica per pasto (0,4 g/kg/pasto) per ottenere una stimolazione ottimale della MPS per gli anziani riportata da Moore et al.

8.5) PROTEINE IDROLIZZATE IN POLVERE DEL LATTE

Il trattamento raccomandato si basa su un programma di allenamento con esercizi di resistenza personalizzato, l'ottimizzazione dell'assunzione di proteine utilizzando fonti proteiche di alta qualità.

In particolar modo da un supplemento di Proteine Idrolizzate in polvere derivante dal latte, sia per la loro facilità nella assunzione e per le loro ottime funzioni riparatrici a favore dell'anabolismo. Troviamo svariati studi che confermano la maggiore capacità delle proteine del latte isolate di aumentare l'anabolismo muscolare. Anche se possiamo denotare che la miglior via per evitare la perdita di massa magra è un approccio alimentare

completo su tutti i fronti, senza focalizzarci solo su proteine di una certa categoria.¹²⁵

Le alterazioni della salute muscoloscheletrica con l'età avanzata contribuiscono alla sarcopenia e al declino della densità minerale ossea (BMD) e della forza ossea. Questo declino può essere modificabile attraverso l'integrazione alimentare. I partecipanti (n 380) dello studio "Provide", dalla durata di 13 settimane, tra partecipanti anziani (≥ 65 anni) con sarcopenia [determinata da Short Physical Performance Battery (SPPB; 0-12) punteggi compresi tra 4 e 9 e un basso indice di massa muscolare scheletrica (SMI; massa muscolare scheletrica/PC $\times 100$) $\leq 37\%$ negli uomini e $\leq 28\%$ nelle donne utilizzando l'analisi dell'impedenza bioelettrica]. L'integrazione è stata effettuata con una bevanda proteica del siero di latte arricchita con vitamina D, calcio e leucina che comprende una gamma completa di micronutrienti (somministrata due volte al giorno) è stata confrontata con un controllo isocalorico, placebo. Prese in considerazione l'analisi dati dei seguenti parametri: 25-idrossivitamina D sierica [25(OH)D], ormone paratiroideo (PTH), marcatori biochimici della formazione ossea (osteocalcina; OC, propeptide ammino-terminale del procollagene di tipo 1; P1NP) e del riassorbimento (reticolazioni del collagene carbossi-terminale; CTX), il fattore di crescita simile all'insulina 1 (IGF-1) e la densità minerale ossea corporea totale sono stati analizzati prima e dopo l'intervento. Le concentrazioni sieriche di 25(OH)D sono aumentate da $51,1 \pm 22,9$ nmol/L (media \pm DS) a $78,9 \pm 21,1$ nmol/L nel gruppo attivo ($p < 0,001$ rispetto al controllo). Il PTH sierico ha mostrato una significativa differenza di trattamento ($p < 0,001$) con un calo nel gruppo attivo e un aumento nel gruppo di controllo. L'IGF-1 sierico è aumentato nel gruppo attivo ($p < 0,001$ rispetto al controllo). Il siero CTX ha mostrato un calo maggiore nel gruppo attivo ($p = 0,001$ rispetto al controllo). Non ci sono state differenze significative nel siero OC o P1NP tra i gruppi durante l'intervento. La BMD corporea totale ha mostrato un piccolo ($0,02$ g/cm²; $\sim 2\%$) ma significativo aumento nel gruppo attivo dopo l'integrazione ($p = 0,033$ rispetto al controllo). Il consumo di un integratore di proteine del siero di latte arricchito con vitamina D, calcio e leucina per 13 settimane ha migliorato il 25(OH)D, ha soppresso il PTH e ha avuto effetti piccoli ma

¹²⁵ Boirie, Y.; Dangin, M.; Gachon, P.; Vasson, M.-P.; Maubois, J.-L.; Beaufrère, B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 14930–14935. [CrossRef] [PubMed]. Burd, N.A.; Yang, Y.; Moore, D.R.; Tang, J.E.; Tarnopolsky, M.A.; Phillips, S.M. Greater stimulation of myofibrillar protein synthesis with ingestion of whey protein isolate v. micellar casein at rest and after resistance exercise in elderly men. Br. J. Nutr. 2012, 108, 958–962. [CrossRef] [PubMed]. Tang, J.E.; Moore, D.R.; Kujbida, G.W.; Tarnopolsky, M.A.; Phillips, S.M. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: Effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. J. Appl. Physiol. 2009, 107, 987–992. [CrossRef]

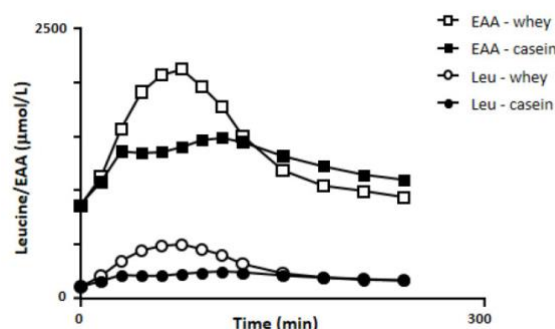
positivi sulla densità minerale ossea, indicativi di una migliore salute delle ossa, negli anziani sarcopenici non malnutriti.¹²⁶

Troviamo poi un insieme di vari studi effettuati con un'integrazione nutrizionale orale mirata al tessuto muscolare (MT-ONS), vale a dire una formula a base di proteine del siero di latte, arricchita con leucina e vitamina D volte a ottimizzare la loro assunzione e soddisfacendo le esigenze in diverse popolazioni di pazienti e contesti clinici,(figura 27) al fine di determinare se ci sono prove sufficienti per raccomandare la prescrizione per il trattamento della sarcopenia o la sua prevenzione nelle popolazioni di pazienti ad alto rischio, come anziani o persone malnutrite. Gli studi che utilizzano un MT-ONS con o senza un programma di esercizio fisico concomitante, sono stati ricercati sistematicamente, assieme a quelle che affrontano gli endpoint rilevanti (massa muscolare, prestazioni fisiche e funzione). In totale, sono stati identificati e rivisti 10 articoli che forniscono dati sull'efficacia di 8 studi. Per quanto riguarda i pazienti più anziani affetti da sarcopenia, MT-ONS è stato testato in modo pertinente in sei studi clinici (durata 4-52 settimane), per lo più utilizzando un disegno di studio controllato randomizzato di alta qualità e dimostrando l'efficacia nell'aumentare la massa muscolare e la forza, così come le prestazioni fisiche rispetto al placebo isocalorico o alla pratica standard di attività fisica. Risultati coerenti sono stati osservati in vari contesti clinici (comunità, centri di riabilitazione, case di cura), con o senza programmi aggiuntivi di esercizio fisico. È stato anche dimostrato un effetto positivo sui marcatori di infiammazione. Un effetto di risparmio di proteine muscolari, con benefici sulla prestazione fisica e sulla funzione, è stato dimostrato anche in pazienti a rischio di perdita di massa muscolare scheletrica, come i pazienti più anziani sottoposti a perdita di peso o programmi intensivi di riabilitazione associati a disabilità neurologica (come il Morbo di Parkinson).

¹²⁶ Hill TR, Verlaan S, Biesheuvel E, Eastell R, Bauer JM, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, Mets T, Seal CJ, Wijers SL, Sieber C, Cederholm T, Aspray TJ; PROVIDE Consortium. A Vitamin D, Calcium and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement Improves Measures of Bone Health in Sarcopenic Non-Malnourished Older Adults: The PROVIDE Study. *Calcif Tissue Int.* 2019 Oct;105(4):383-391. doi: 10.1007/s00223-019-00581-6. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31338563.

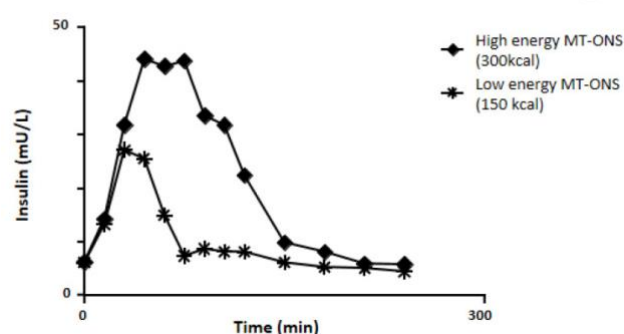
Leucine and EAA response to muscle-targeted ONS

A



Insulin response to muscle-targeted ONS

B



(figura 27) Livelli sierici (in soggetti anziani sani) di: (A) leucina (Leu) e aminoacidi essenziali (EAA) in risposta all'ingestione di una proteina del siero a basso contenuto calorico (150 kcal) a base di caseina e arricchita con leucina ONS (mirato al tessuto muscolare); (B) insulina in risposta all'ingestione di un ONS (MT-ONS) a basso contenuto calorico (150 kcal) e ad alto contenuto calorico (300 kcal).

MT-ONS ha dimostrato non solo un'efficacia significativa nelle variabili cliniche, ma anche un impatto positivo sul consumo di risorse sanitarie nel contesto riabilitativo (durata della degenza e durata della riabilitazione). In sintesi, MT-ONS, da solo o in associazione con un programma di esercizi appropriato, è una terapia efficace per i pazienti anziani con sarcopenia e dovrebbe essere offerto come trattamento di prima linea, non solo per migliorare i risultati clinici ma anche per ridurre il consumo di risorse sanitarie, in particolare in tutti i pazienti ricoverati in un centro di riabilitazione.¹²⁷

¹²⁷ Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, Caccialanza R. Whey Protein, Leucine- and Vitamin-D-Enriched Oral Nutritional Supplementation for the Treatment of Sarcopenia. *Nutrients*. 2022 Apr 6;14(7):1524. doi: 10.3390/nu14071524. PMID: 35406137; PMCID: PMC9003251.

8.6) AMMINOACIDI RAMIFICATI (BCAA)

L'assunzione di 15 grammi di (BCAA) amminoacidi essenziali di cui 2.8 grammi Leucina, si sono dimostrati maggiori più funzionali per la crescita muscolare rispetto alla assunzione di 15 grammi di proteine con 1.7 grammi di Leucina¹²⁸ Oltre il fatto che il loro consumo non porta al senso di sazietà¹²⁹ e non intacca le vie insuliniche innalzandole in modo acuto.¹³⁰ Troviamo perciò lo spazio e l'importanza di assumere sia svariate tipologia di amminoacidi essenziali e no. Con la seguente riduzione della perdita di massa magra.¹³¹ Se possibile integrare alla dieta circa 15 grammi di AAEss(amminoacidi essenziali) durante i periodi di riposo e recupero, sembrano avere una funzione contro l'atrofia muscolare.¹³²

8.7) LEUCINA

Lo studio condotto sull'effetto dell'integrazione di leucina sul processo rigenerativo del muscolo scheletrico, concentrandosi sul rimodellamento del tessuto connettivo del muscolo tibiale anteriore (TA) a contrazione rapida. I ratti sono stati integrati con leucina (1,35 g/kg al giorno); dopo 10 giorni i muscoli TA dell'arto posteriore sinistro sono stati circoncesi ed esaminati. Sebbene l'integrazione di leucina abbia indotto un aumento della sintesi proteica, non è stata sufficiente a promuovere un aumento dell'area della sezione trasversale (CSA) delle miofibrille in rigenerazione ($p > 0,05$) dei muscoli TA. Tuttavia, l'integrazione di leucina ha ridotto la quantità di collagene e l'attivazione del recettore fosforilato del fattore di crescita trasformante- β di tipo I ($T\beta R-I$) e Smad2/3 nei muscoli in rigenerazione ($p < 0,05$). La leucina ha anche ridotto la catena pesante della miosina neonatale (MyHC-n) ($p < 0,05$), ha aumentato l'espressione di MyHC-II nell'adulto ($p < 0,05$) e ha impedito la diminuzione della forza tetanica massima nella rigenerazione dei muscoli TA ($p < 0,05$). Questi risultati

¹²⁸ Paddon-Jones, D.; Sheffield-Moore, M.; Katsanos, C.S.; Zhang, X.-J.; Wolfe, R.R. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp. Gerontol.* 2006, 41, 215–219. [CrossRef] [PubMed]

¹²⁹ Butterworth, M.; Lees, M.; Harlow, P.; Hind, K.; Duckworth, L.; Ispoglou, T. Acute effects of essential amino acid gel-based and whey protein supplements on appetite and energy intake in older women. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2019, 44, 1141–1149. [CrossRef]

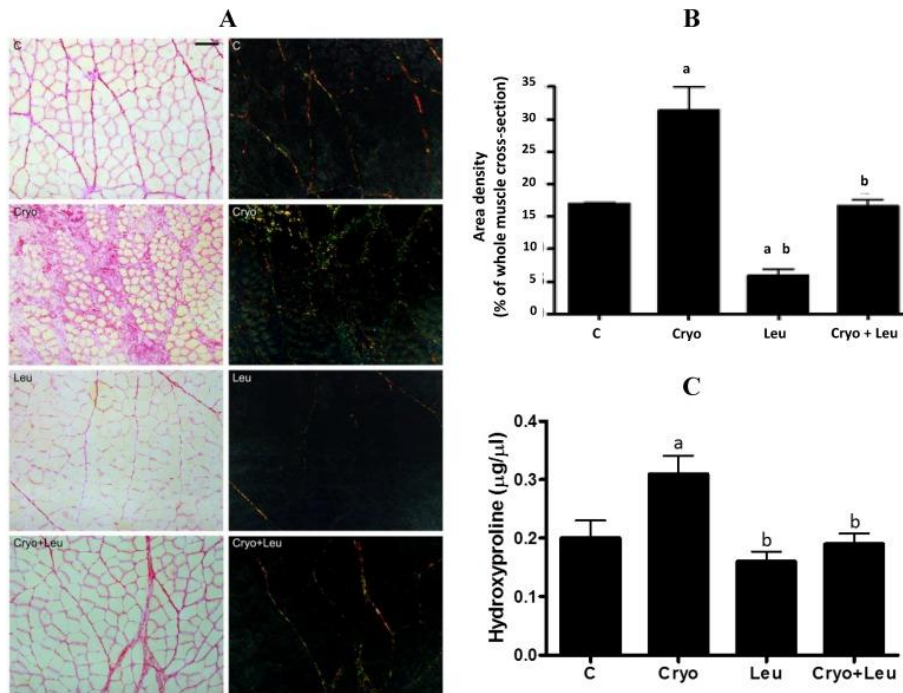
¹³⁰ Paddon-Jones, D.; Sheffield-Moore, M.; Aarsland, A.; Wolfe, R.R.; Ferrando, A.A. Exogenous amino acids stimulate human muscle anabolism without interfering with the response to mixed meal ingestion. *Am. J. Physiol. Metab.* 2005, 288, E761–E767. [CrossRef]

¹³¹ Paddon-Jones, D.; Sheffield-Moore, M.; Aarsland, A.; Wolfe, R.R.; Ferrando, A.A. Exogenous amino acids stimulate human muscle anabolism without interfering with the response to mixed meal ingestion. *Am. J. Physiol. Metab.* 2005, 288, E761–E767. [CrossRef]

¹³² Wilkinson, D.J.; Bukhari, S.S.I.I.; Phillips, B.E.; Limb, M.C.; Cegielski, J.; Brook, M.S.; Rankin, D.; Mitchell, W.K.;

Kobayashi, H.; Williams, J.P.; et al. Effects of leucine-enriched essential amino acid and whey protein bolus dosing upon skeletal muscle protein synthesis at rest and after exercise in older women. *Clin. Nutr.* 2018, 37, 2011–2021. [CrossRef]

suggeriscono che l'integrazione di leucina accelera la riparazione del tessuto connettivo e di conseguenza la funzione di rigenerazione dell'TA attraverso l'attenuazione dell'attivazione di T β R-I e Smad2/3 (figura 28) Pertanto, saranno necessari studi futuri per studiare l'integrazione di leucina come strategia nutrizionale per prevenire o attenuare la fibrosi muscolare in pazienti con diverse malattie muscolari.¹³³



(figura 28) Sezioni trasversali del muscolo TA colorate con rosso Sirio e analizzate al microscopio ottico e polarizzato (sezioni trasversali a sinistra e destra rispettive(A)). Barra della scala = 50 micron. Densità dell'area del tessuto connettivo dei muscoli TA macchiati di rosso Sirio (B). Contenuto di idrossiprolina nei muscoli ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$) (C). C, muscoli di controllo; Cryo, muscoli analizzati il giorno 10 dopo la circoncisione; muscoli dopo 13 giorni di integrazione con leucina; Cryo + Leu, gruppo integrato con leucina analizzato il giorno 10 dopo la circoncisione. La densità dell'cryo (B) del tessuto connettivo è presentata come percentuale dell'intera sezione muscolare. Non ci sono reali evidenze scientifiche che dimostrino l'effetto positivo della (AA) Leucina come singolo fattore per la crescita muscolare. Se non accompagnata da altri amminoacidi o proteine complete.¹³⁴

¹³³ Pereira MG, Silva MT, Carlassara EO, Gonçalves DA, Abrahamsohn PA, Kettelhut IC, Moriscot AS, Aoki MS, Miyabara EH. Leucine supplementation accelerates connective tissue repair of injured tibialis anterior muscle. *Nutrients*. 2014 Sep 29;6(10):3981-4001. doi: 10.3390/nu6103981. PMID: 25268835; PMCID: PMC4210903.

¹³⁴ Backx, E.M.P.; Horstman, A.M.H.; Marzuca-Nassr, G.N.; van Kranenburg, J.; Smeets, J.S.; Fuchs, C.J.; Janssen, A.A.W.; de Groot, L.C.; Snijders, T.; Verdijk, L.B. Leucine Supplementation Does Not Attenuate Skeletal Muscle Loss during Leg Immobilization in Healthy, Young Men. *Nutrients* 2018, 10, 635. [CrossRef].

8.8) OMEGA 3

Come visto in precedenza questa tipologia di Acidi Grassi insaturi hanno varie tipologie di benefici sull'organismo che riguardano principalmente la riduzione dell'infiammazione¹³⁵ e l'aumentata fosforilazione delle membrane¹³⁶ fosfolipidiche. La correlazione secondo gli studi scientifici c'è anche a favore del mantenimento della massa muscolare mediante la dieta basata su alimenti ricchi¹³⁷ di Omega 3, sia sulla diretta assunzione come integratore alimentare.¹³⁸ Seguendo questo tipo di integrazione, troviamo l'efficacia nella tendinopatia (degradazione del tendine in particolare del tendine di Achille) dove l'assunzione di omega 3 combinata con una corsa di 15 minuti al giorno per 8 settimane ha diminuito notevolmente i valori delle metallo proteasi, delle IL-1b, fattore tumorale (TNF-a) e lo stato infiammatorio generale è diminuito.¹³⁹

Uno studio recente ha affermato che l'uso di acidi grassi derivanti del pesce (salmone in questo caso) hanno una valenza migliore, nella riparazione del tessuto connettivo, rispetto alla sola integrazione di collagene. Il ripristino dell'omeostasi in seguito a un danno tissutale richiede una sequenza dinamica e strettamente orchestrata di eventi molecolari e cellulari che garantiscano la riparazione e la guarigione. È ben noto che la nutrizione influisce direttamente sull'omeostasi dei tessuti connettivi, mentre la malnutrizione provoca una compromissione della guarigione di essi. Abbiamo esplorato le potenziali differenze nella chiusura della ferita e nella morfologia istologica tra gruppi dietetici e analizzato l'espressione e la produzione di fattori che partecipano a diverse fasi del processo di riparazione. L'integrazione dietetica con il solo collagene derivato dal pesce

Wolfe, R.R. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: Myth or reality? *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017, 14. [CrossRef]

¹³⁵ Calder, P.C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 1505S–1519S. [CrossRef] [PubMed] 206. Gil, A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2002, 56, 388–396.

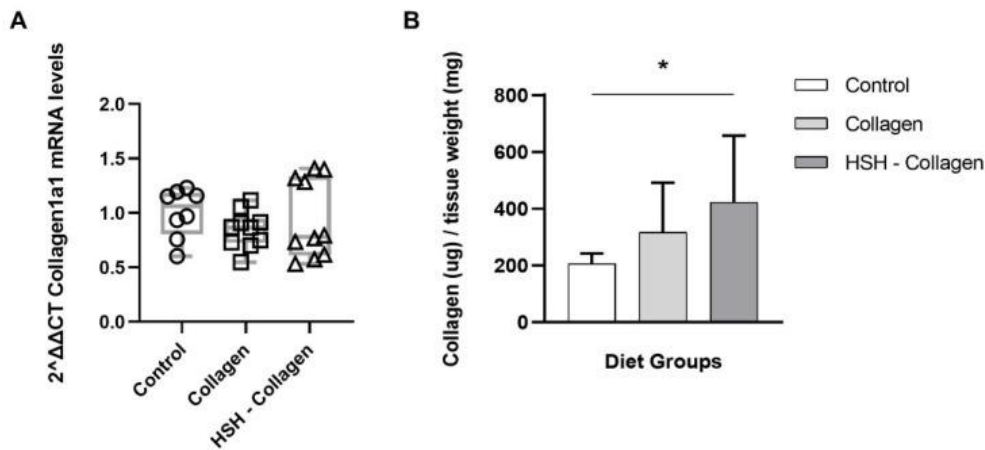
¹³⁶ McGlory, C.; Wardle, S.L.; Macnaughton, L.S.; Witard, O.C.; Scott, F.; Dick, J.; Bell, J.G.; Phillips, S.M.; Galloway, S.D.R.; Hamilton, D.L. Fish oil supplementation suppresses resistance exercise and feeding-induced increases in anabolic signaling without affecting myofibrillar protein synthesis in young men. *Physiol. Rep.* 2016, 4.

¹³⁷ <https://fdc.nal.usda.gov/index.html>

¹³⁸ Rossato, L.T.; Schoenfeld, B.J.; de Oliveira, E.P. Is there sufficient evidence to supplement omega-3 fatty acids to increase muscle mass and strength in young and older adults? *Clin. Nutr.* 2019. [CrossRef] [PubMed] Calder, P.C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 1505S–1519S.

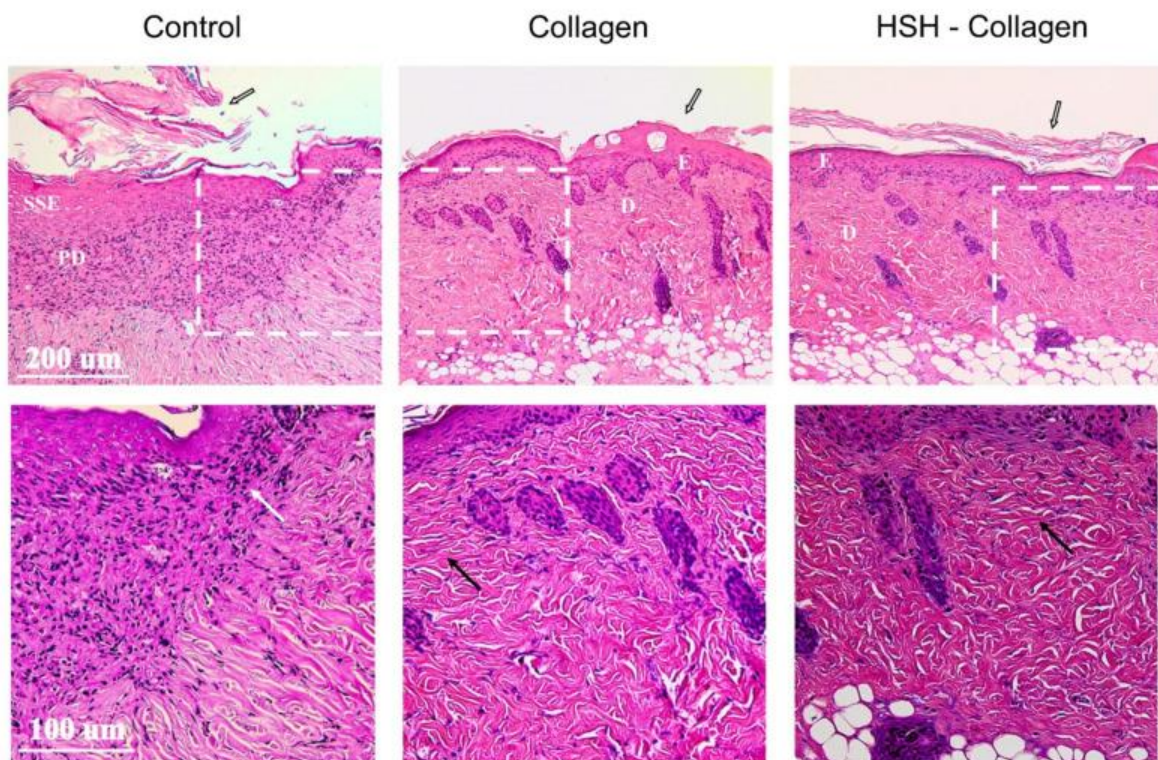
¹³⁹ Gundogdu G, Tasci SY, Gundogdu K, Kapakin KAT, Demirkaya AK, Nalci KA, Gundogdu M, Hacimuftuoglu A, Abd El-Aty AM. A combination of omega-3 and exercise reduces experimental Achilles tendinopathy induced with a type-1 collagenase in rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2022 Dec 2. doi: 10.1139/apnm-2021-0801. Epub ahead of print. PMID: 36458821.

(Collage) o in combinazione con un idrolizzato proteico derivato dalle teste di salmone (HSH), ha portato a una guarigione accelerata. (Figura 30) L'analisi chimica degli estratti testati ha rivelato che il collagene ha il più alto contenuto proteico e che l'HSH conteneva la grande quantità di zinco, noto per supportare le risposte immunitarie. In effetti, i tessuti di topi nutriti con integratori contenenti collagene hanno mostrato un aumento dei livelli di espressione delle chemochine, importanti per il reclutamento di cellule immunitarie nella regione della ferita danneggiata. Inoltre, l'espressione di un potente fattore angiogenico, il fattore di crescita endoteliale vascolare-A (VEGF-A), è stata elevata seguita da una maggiore deposizione di collagene. I nostri risultati suggeriscono che una dieta integrata al 5% con integratori arricchiti di collagene marino promuove la riparazione dei tessuti nel modello di guarigione delle ferite cutanee, proponendo un nuovo uso salutare dei flussi laterali di pesce.



(figura 29) Elevata deposizione di collagene nel sito della ferita di topi nutriti con HSH-Collagene. (A) l'espressione dell'mRNA di Collagen1a1 è stata analizzata mediante PCR in tempo reale. Le barre verticali indicano i valori mediani e i punti indicano i singoli campioni di tessuto. (*p<0,005) Possiamo perciò notare come HSH-collagene sia direttamente collegato con la trascrizione genica per la disposizione di collagene.¹⁴⁰

¹⁴⁰ Lapi I, Kolliniati O, Aspevik T, Deiktakis EE, Axarlis K, Daskalaki MG, Dermitzaki E, Tzardi M, Kampranis SC, Marsni ZE, Kousoulaki KC, Tsatsanis C, Venihaki M. Collagen-Containing Fish Sidestream-Derived Protein Hydrolysates Support Skin Repair via Chemokine Induction. *Mar Drugs*. 2021 Jul 15;19(7):396. Doi: 10.3390/md19070396. PMID: 34356821 PMCID: PMC8303758;



Proseguendo con l'analisi istologica dei tessuti della ferita isolati il giorno 5 post-ferimento da gruppi alimentati con diete diverse. (Figura soprastante). Fotografie rappresentative di sezioni da 3 μm colorate con ematossilina-eosina. L'integrazione di collagene e HSH-Collagene ha mostrato un derma più maturo rispetto al controllo. E: epidermide, SSE: epitelio squamoso stratificato, D: derma, PD: derma papillare. La freccia bianca mostra le cellule infiammatorie all'interno della SSE; le frecce nere indicano tessuto fibroso collagenato, con aggiunta di collagene; le frecce bianche bordate di nero illustrano lo strato epidermico ipercheratosico.

Sfondo: Il danno muscolare indotto dall'esercizio (EIMD) provoca un'infiammazione muscolare transitoria, perdita di forza, dolore muscolare e può causare il successivo evitamento dell'esercizio. L'integrazione di Omega-3 (n-3) può ridurre al minimo l'EIMD attraverso le sue proprietà antinfiammatorie, tuttavia, la sua efficacia rimane poco chiara. Metodi: maschi sani ($n = 14$, $25,07 \pm 4,05$ anni) sono stati randomizzati a 3 grammi/giorno di integrazione (N-3, $n = 7$) o placebo (PLA, $n = 7$). Dopo 4 settimane di integrazione, è stato eseguito un protocollo di corsa in discesa (60 min, 65% $\dot{V}O_2\text{max}$, -10% gradiente). Creatina chinasi (CK), interleuchina (IL)-6 e fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , indolenzimento muscolare percepito, massima contrazione isometrica volontaria (MVIC) e potenza di picco sono stati quantificati prima, dopo e dopo 24, 48 e 72 ore -EIMD.

Risultati: Il dolore muscolare era significativamente inferiore nel gruppo N-3 vs PLA a 24 ore post-EIMD ($p = 0,034$). IL-6 è stato aumentato in PLA ($p = 0,009$) ma non in N-3 ($p = 0,434$) dopo EIMD, tuttavia, non sono state notate differenze significative tra i gruppi. La potenza di picco è stata significativamente soppressa nel PLA rispetto al pre-EIMD ma non nel gruppo N-3 a 24 ore post-EIMD. Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza significativa nella potenza di picco tra i gruppi. MVIC, CK e TNF- α sono stati alterati dall'EIMD ma non differivano tra i gruppi. (figura 31).

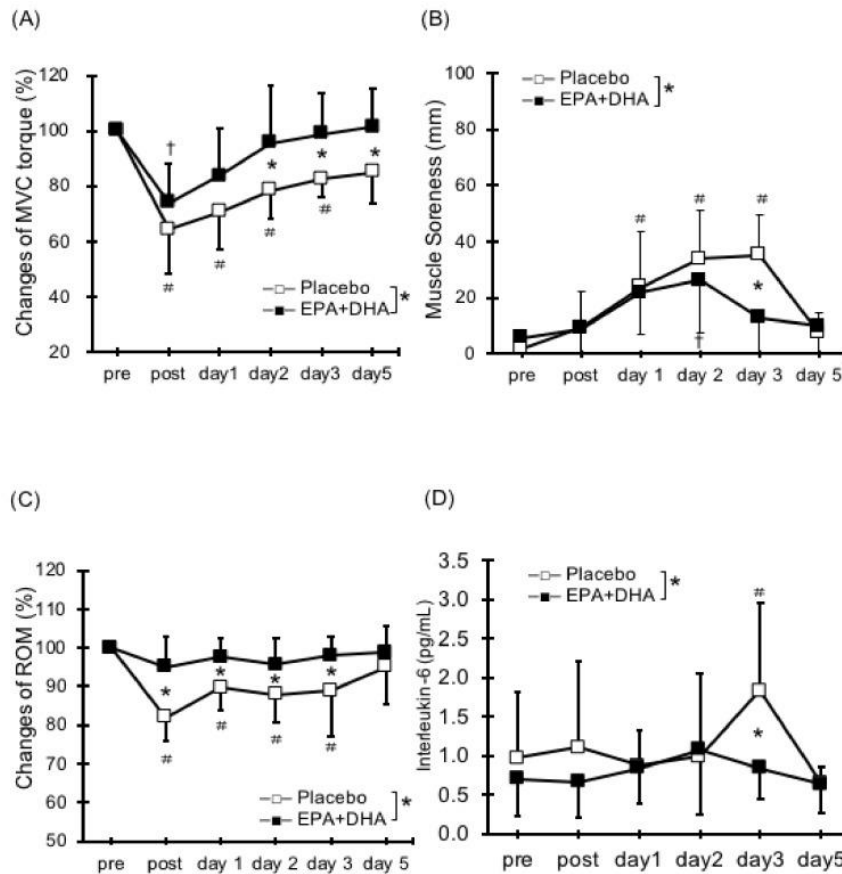


Figura 31. Marcatori plasmatici di danno muscolare e infiammazione in funzione del tempo. A) CK (% di variazione rispetto al basale), B) IL-6 (% di variazione rispetto al basale) e C) TNF- α (% di variazione rispetto al basale). I dati mostrati come mediane, le barre di errore indicano l'intervallo interquartile. La linea orizzontale tratteggiata indica il 100% (linea di base). * indica una differenza significativa rispetto al basale. I punti dati con corrispondenza temporale sfalsati orizzontalmente per migliorare la chiarezza. Conclusione: l'integrazione di N-3 per 4 settimane può attenuare con successo aspetti minori dell'EIMD. Sebbene non migliorino le

prestazioni, questi risultati possono avere rilevanza per l'evitamento dell'esercizio associato al dolore.¹⁴¹

Contesto e obiettivi: la sarcopenia è caratterizzata dalla progressiva perdita di massa e funzione del muscolo scheletrico, che riduce la mobilità e la qualità della vita. I fattori di rischio per la sarcopenia includono l'età avanzata, l'inattività fisica, l'obesità e malattie croniche come il cancro o l'artrite reumatoide. Gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga Omega-3 (LC-PUFA) potrebbero essere associati a una riduzione del rischio di sarcopenia a causa dei loro effetti antinfiammatori.

Metodi: è stata condotta una revisione sistematica e una meta-analisi per quantificare gli effetti degli omega-3 LC-PUFA sulla massa muscolare, sul volume e sui parametri funzionali. Il database MEDLINE/PubMed della National Library of Medicine è stato cercato il 9 ottobre 2020 per studi controllati randomizzati che utilizzavano i PUFA-LC omega-3 come intervento con endpoint correlati ai muscoli. Un'ulteriore ricerca per identificare i benefici è stata completata il 23 aprile 2021.

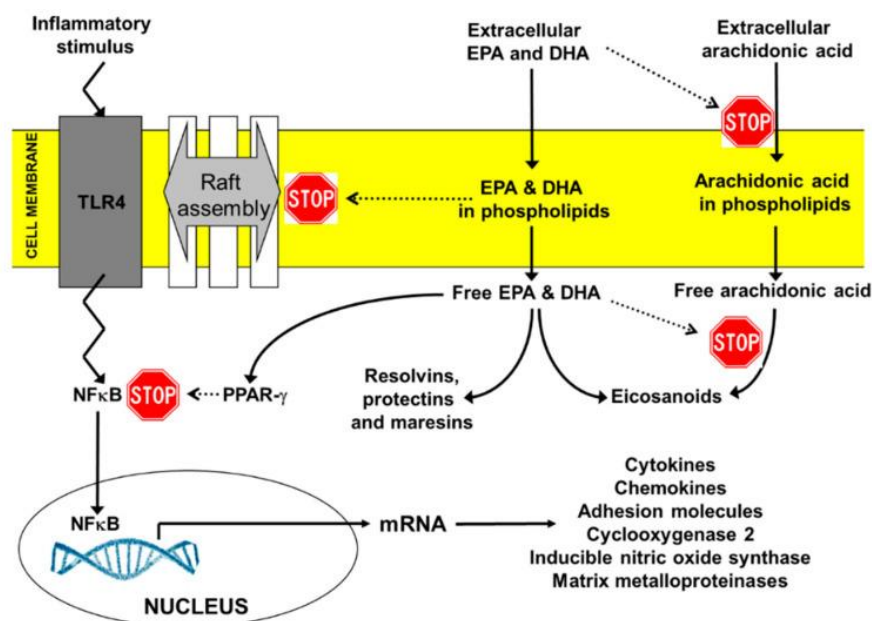
Risultati: 123 studi sono stati identificati con le ricerche sistematiche. La maggior parte degli studi sono stati condotti su popolazioni malate, come il cancro o la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), o su individui sani dopo un allenamento faticoso. Gli endpoint massa corporea magra, massa muscolare scheletrica, circonferenza muscolare del braccio medio, forza di presa della mano, capacità massima volontaria del quadricipite (MVC) e pressa toracica massima con 1 ripetizione sono stati selezionati per la meta-analisi in base al numero di studi disponibili; quindi 66 studi sono stati inclusi nella sintesi quantitativa. Utilizzando un modello a effetti casuali e un valore p a 2 code, è emersa una relazione significativa a favore dell'integrazione con PUFA omega-3 LC per la massa corporea magra (dimensione dell'effetto 0,27, IC 95% da 0,04 a 0,51), massa muscolare scheletrica (dimensione dell'effetto 0,31, IC 95% da 0,01 a 0,60) e quadricipite MVC (dimensione dell'effetto 0,47, IC 95% da 0,02 a 0,93).

Conclusione: i risultati indicano che esiste un effetto positivo dell'integrazione di omega-3 LC-PUFA sulla massa e sulla forza muscolare complessiva del corpo. La piccola dimensione dello studio e l'eterogeneità limitano l'applicabilità di questi risultati per la prevenzione della sarcopenia. Sperimentazioni più ampie in popolazioni a rischio di sarcopenia rafforzerebbero la base di prove¹⁴²

141 Ochi E, Tsuchiya Y. Eicosapentaenoic Acid (EPA) and Docosahexaenoic Acid (DHA) in Muscle Damage and Function. *Nutrients*. 2018 Apr 29;10(5):552. doi: 10.3390/nu10050552. PMID: 29710835; PMCID: PMC5986432.

142 Bird JK, Troesch B, Warnke I, Calder PC. The effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on muscle mass and function in sarcopenia: A scoping systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Dec;46:73-86. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.10.011. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34857251.

L'aspettativa di vita è in aumento, così come la prevalenza delle malattie non trasmissibili legate all'età (NCD). Di conseguenza, le persone anziane e i pazienti presentano multi-morbilità e bisogni più complessi, esercitando una pressione significativa sui sistemi sanitari. Interventi nutrizionali efficaci potrebbero essere uno strumento importante per soddisfare le esigenze dei pazienti, migliorare i risultati clinici e ridurre i costi sanitari. L'infiammazione svolge un ruolo centrale nelle malattie non trasmissibili, quindi prenderla di mira è rilevante per la prevenzione e il trattamento delle malattie. Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 a catena lunga (omega-3 LC-PUFA), l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido eicosapentaenoico (EPA) sono noti per ridurre l'infiammazione e favorirne la risoluzione, suggerendo un ruolo benefico in varie aree terapeutiche. Un gruppo di esperti ha esaminato i dati sugli omega-3 LCPUFA in specifiche popolazioni di pazienti e condizioni mediche. Sono state identificate prove di benefici per la salute cognitiva, il declino correlato all'età e alla malattia della massa muscolare, il trattamento del cancro, i pazienti chirurgici e le malattie critiche. L'uso di DHA ed EPA in alcune condizioni è già incluso in alcune linee guida pertinenti. Tuttavia, è importante notare che i dati sugli effetti degli omega-3 LCPUFA sono ancora incoerenti in molte aree (ad esempio, declino cognitivo) a causa di una serie di fattori che variano tra le prove eseguite fino ad oggi; questi fattori includono la dose, i tempi e la durata; stato basale di omega-3 LC-PUFA; e l'assunzione di altri nutrienti. (figura 32). Sono necessari studi di intervento ben progettati per ottimizzare gli effetti del DHA e dell'EPA in specifiche popolazioni di pazienti e per sviluppare strategie più personalizzate per il loro utilizzo.¹⁴³



¹⁴³ Troesch B, Eggersdorfer M, Laviano A, Rolland Y, Smith AD, Warnke I, Weimann A, Calder PC. Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition. *Nutrients*. 2020 Aug 24;12(9):2555. doi: 10.3390/nu12092555. PMID: 32846900; PMCID: PMC7551800.

Figura 32. Panoramica delle principali azioni antinfiammatorie di EPA e DHA. DHA, acido docosaesaenoico; EPA, acido eicosapentaenoico; PPAR, recettore attivato dal proliferatore del perossisoma, che attiva TLR, recettore transmembrana e stimola a cascata attivando NFκB, fattore nucleare potenziatore della catena leggera delle cellule B attivate.

8.9) INTREGAZIONE MULTIPLA

Come visto in precedenza in molti dei casi presentati il singolo integratore o mediatore chimico non porta da solo alla reale risoluzione del problema della perdita di massa muscolare e conseguente sarcopenia.

Tuttavia, possiamo comunque attribuire ad un apporto di integratori (Creatina-Vitamina D- Calcio-Omega 3-Proteine del latte) le loro molteplici funzioni nelle vie di segnalazione chimiche che aiutano a mediare le risposte metaboliche corrette da parte delle membrane cellulare, sia nel tessuto muscolare e connettivo in modo più specifico, sia delle vie recettoriali endogene.

Rimanendo nella complementarità dei nutrienti possiamo vedere come l'uso specifico di "Muscle5" possa essere una via molto valida per il mantenimento e aumento del tessuto muscolare in generale. Questo integratore contiene 5 nutrienti (siero del latte, caseina, creatina, vitamina D e omega-3) che abbinati alla attività fisica moderata può mediare molte risposte metaboliche (figura 33 e 34) riguardanti la crescita e la qualità della massa magra.¹⁴⁴

¹⁴⁴ Nilsson MI, Mikhail A, Lan L, Di Carlo A, Hamilton B, Barnard K, Hettinga BP, Hatcher E, Tarnopolsky MG, Nederveen JP, Bujak AL, May L, Tarnopolsky MA. A Five-Ingredient Nutritional Supplement and Home-Based Resistance Exercise Improve Lean Mass and Strength in Free-Living Elderly. *Nutrients*. 2020 Aug 10;12(8):2391. doi: 10.3390/nu12082391. PMID: 32785021; PMCID: PMC7468764.

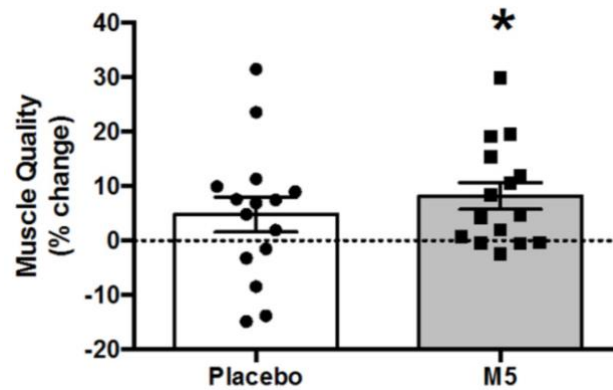


Figura 33. Possiamo vedere come la qualità muscolare possa essere migliorata dopo 12 settimane di integrazione “muscle5” con una moderata attività fisica, rispetto al placebo.

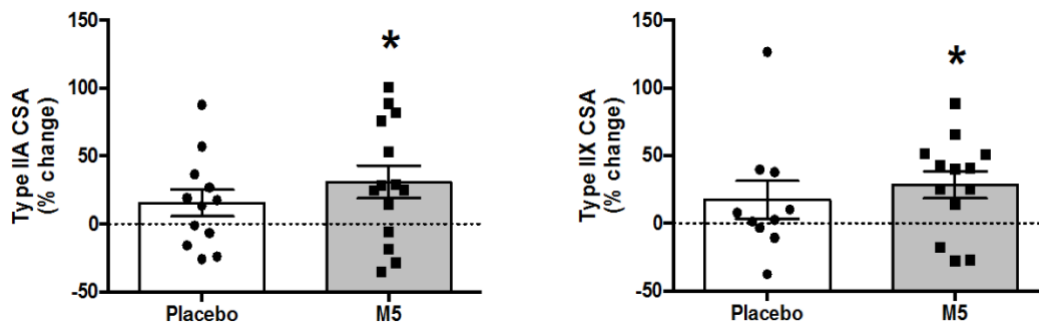


Figura 34. Variazioni percentuali nelle aree trasversali delle fibre muscolari (CSA) dopo 12 settimane di terapia multicomponente (HBRE/M5) nei maschi anziani. Abbreviazioni: M5; Supplemento multi-ingredientente "Muscle5", HBRE; barra scura, a confronto con gruppo di placebo, barra chiara.

Una dieta adeguata ed equilibrata è della massima importanza nel recupero e durante la riabilitazione. La "nutrizione riabilitativa" per il recupero da infortuni degli atleti è simile alla nutrizione sportiva, salvo le differenze che riguardano la prevenzione del rischio o presenza di sarcopenia, malnutrizione o disfagia. L'alimentazione riabilitativa mira inoltre, abbinata all'allenamento, ad un adeguato stato nutrizionale a lungo termine dell'atleta ed anche al miglioramento delle condizioni fisiche, in termini di resistenza e resistenza. Lo scopo di questo lavoro è quello di definire la corretta alimentazione per gli atleti al fine di accelerare il loro ritorno allo sport dopo un intervento chirurgico o un infortunio. L'assunzione di energia dovrebbe essere superiore all'obiettivo energetico per combattere la sarcopenia, ovvero 25-30 kcal/kg di peso corporeo. I macro e micronutrienti svolgono un ruolo importante nel metabolismo, nella produzione di energia, nella sintesi dell'emoglobina, nel mantenimento della massa magra e della massa ossea, nell'immunità, nella salute e nella protezione dai danni ossidativi. Pertanto, mantenere la massa muscolare, senza ingrassare,

diventa una sfida per il soggetto infortunato. Durante la riabilitazione, l'assunzione simultanea di carboidrati e proteine può inibire la disgregazione muscolare e l'atrofia muscolare. L'assunzione a lungo termine di acidi grassi omega-3 aumenta la sensibilità anabolica agli amminoacidi; quindi, può essere vantaggioso per il soggetto infortunato.¹⁴⁵

Molti fattori, come lo stress ossidativo e l'infiammazione, possono svolgere un ruolo nella patogenesi della sarcopenia. La salute muscolare complessiva è importante per la funzionalità e l'indipendenza degli anziani e alcuni nutrienti e modelli dietetici hanno dimostrato di offrire effetti protettivi contro la normale forza e il declino funzionale associati all'invecchiamento.

Dopo una revisione delle prove esistenti, è possibile che una dieta ben pianificata possa funzionare in modo altrettanto efficace, o forse migliore, rispetto ai singoli integratori nutritivi nel preservare la massa muscolare e la funzione fisica negli individui anziani. Gli integratori, come le proteine con alcuni micronutrienti chiave, possono essere più utili per quegli individui che non sono in grado di seguire una dieta sana a causa di fattori come il declino cognitivo o l'incapacità di preparare un pasto. Considerando la letteratura attuale, può essere pertinente valutare clinicamente lo stato funzionale negli anziani che sono a rischio di sarcopenia e fragilità attraverso sondaggi, valutazione del peso e analisi del sangue selezionate, poiché un profilo nutrizionale adeguato sembra aiutare a sostenere la massa muscolare e mantenere i livelli di funzione fisica.¹⁴⁶

I sistemi nutraceutici sono una terapia di supporto comune per la gestione delle tendinopatie. Anche se sono ampiamente diffusi, le nostre conoscenze sono ancora scarse, ma questo è un ottimo motivo per la continua ricerca. Lo scopo di questa revisione sistematica è analizzare i nutraceutici più comunemente usati e i loro effetti sui tendini. Metodi: sono stati considerati glucosamina e condroitina solfato, vitamina C, collagene di tipo 1 idrolizzato, arginina alfa-cheto-glutarato, bromelina, curcumina, acido boswellico e metil-sulfonil-metano. Durante l'ultima settimana di dicembre 2015 è stata effettuata una ricerca completa dei principali database per ciascuna sostanza in relazione alla tendinopatia. Sono stati esclusi articoli ripetuti, articoli non in lingua inglese o in italiano, nutraceutici non comuni e articoli non correlati a tendini o tenociti. La qualità degli articoli clinici è stata valutata in modo indipendente da due revisori utilizzando il punteggio della metodologia "Coleman" modificata.

¹⁴⁵ Papadopoulou SK. Rehabilitation Nutrition for Injury Recovery of Athletes: The Role of Macronutrient Intake. *Nutrients*. 2020 Aug 14;12(8):2449. doi: 10.3390/nu12082449. PMID: 32824034; PMCID: PMC7468744.

¹⁴⁶ Ganapathy A, Nieves JW. Nutrition and Sarcopenia-What Do We Know? *Nutrients*. 2020 Jun 11;12(6):1755. Doi: 10.3390/nu12061755. PMID: 32545408; PMCID: PMC7353446.

Risultati: sono stati analizzati i dati preclinici e clinici di 46 articoli di tutti i database. Tutti questi nutraceutici hanno dimostrato diversi effetti sui tendini normali e patologici. Studi preclinici e clinici hanno mostrato un possibile ruolo sulla sintesi del collagene, l'infiammazione, le proprietà meccaniche e la maturazione dei fasci di collagene, l'effetto antiossidante, l'edema ridotto e l'analgesia.

Nutraceutico	Effetto biologico
Glucosamina e condroitin solfato (GlcN-CS)	Aumentano la sintesi del collagene, migliorano le proprietà meccaniche, l'organizzazione dei fasci di collagene e la resistenza alla fatica, utili nella gestione del dolore.
Vitamina C (Vit C)	Stimola la sintesi di idrossiprolina del procollagene, migliora l'angiogenesi e la maturazione delle fibre di Col III a Col I, effetto antinfiammatorio e antiossidante.
Collagene I (Col I)	Aumenta le proprietà meccaniche, effetti benefici sui tessuti ricchi di collagene.
L-arginina- α -cheto-glutarato Substrato di NOS,	Aumenta i livelli di NO e la sintesi del collagene.
Curcumina	Inibitore della neoangiogenesi e dell'apoptosi, effetto antiossidante, stimola la sopravvivenza dei tenociti.
L'elastasi dell'acido boswellico	l'inibizione dell'attività 5-LO, riducono i livelli di TNF α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 e INF γ .
Metilsulfonilmetano (MSM)	Effetto analgesico, antinfiammatorio e antiossidante, riduce i livelli di MDA e GSSG.
Bromelina	Diminuisce il rotolamento dei linfociti, anti edema, effetti antiossidanti e immunosoppressivi, riduce i livelli di MDA.(stato della malattia).

Panoramica dei principali nutraceutici e loro proprietà. ¹⁴⁷

¹⁴⁷ Merolla G, Dellabiancia F, Ingardia A, Paladini P, Porcellini G. Co-analgesic therapy for arthroscopic supraspinatus tendon repair pain using a dietary supplement containing *Boswellia serrata* and *Curcuma longa*: a prospective randomized placebo-controlled study. *Musculoskeletal surgery*. 2015;99(Suppl 1):43–52.

Conclusione: i risultati preclinici sono molto incoraggianti, tuttavia non sono pienamente confermati dagli studi clinici. Esistono pochi articoli clinici sull'uso dei nutraceutici nelle patologie tendinee e la loro qualità metodologica è scarsa. Inoltre, nella maggior parte degli studi è stato somministrato più di un integratore contemporaneamente. Ciò può falsare i risultati e l'effetto di ogni singolo componente non può essere determinato. Inoltre, non sono state valutate le interazioni tra nutraceutici e farmaci, o altri integratori alimentari (soprattutto ad alte dosi), né i loro effetti sulle malattie croniche. Per questi motivi non è possibile trarre raccomandazioni definitive sull'uso della supplementazione nutraceutica nelle tendinopatie.¹⁴⁸

Il muscolo scheletrico svolge un ruolo indispensabile nella salute metabolica e nella funzione fisica. Una diminuzione della massa muscolare e della funzione con l'avanzare dell'età aggrava la probabilità di disturbi della mobilità, sviluppo della malattia e mortalità precoce. Pertanto, lo sviluppo di interventi non farmacologici per contrastare la sarcopenia meritano un'attenzione significativa. Attualmente, l'allenamento di resistenza fornisce i mezzi più efficaci ea basso costo con cui prevenire la sarcopenia, progredire e migliorare molteplici aspetti della salute generale. È importante sottolineare che l'impatto della resistenza l'allenamento sulla massa muscolare scheletrica può essere aumentato da specifici componenti dietetici (ad esempio proteine o integratori di altro genere come la creatina, vitamina D, acidi grassi polinsaturi omega-3 ecc.). (figura 34).¹⁴⁹

¹⁴⁸ Fusini F, Bisicchia S, Bottegoni C, Gigante A, Zanchini F, Busilacchi A. Nutraceutical supplement in the management of tendinopathies: a systematic review. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016 May 19;6(1):48-57. doi: 10.11138/mltj/2016.6.1.048. PMID: 27331031; PMCID: PMC4915461.

¹⁴⁹ McKendry J, Currier BS, Lim C, Mcleod JC, Thomas ACQ, Phillips SM. Nutritional Supplements to Support Resistance Exercise in Countering the Sarcopenia of Aging. *Nutrients.* 2020 Jul 10;12(7):2057. doi: 10.3390/nu12072057. Erratum in: *Nutrients.* 2021 Mar 23;13(3): PMID: 32664408; PMCID: PMC7399875.

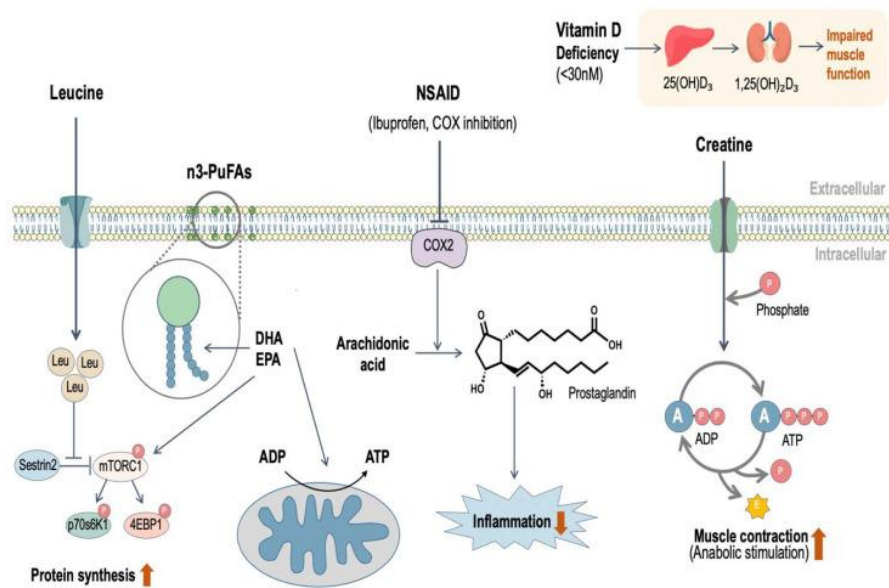


Figura 34. Illustrazione schematica dei meccanismi attraverso i quali i supplementi nutrizionali discussi nella presente revisione possono funzionare per promuovere l'adattamento del muscolo scheletrico. È stato dimostrato che la leucina attiva in modo indipendente il bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) favorendo la sintesi proteica e crescita cellulare.

L'eccesso di glucocorticoidi è un fattore critico che contribuisce all'atrofia muscolare. Sia i glucocorticoidi endogeni, che quelli esogeni, che influenzano negativamente la conservazione della massa e della funzione muscolare. Ad oggi, l'intervento più efficace per prevenire l'atrofia muscolare consiste nell'applicare un carico meccanico sotto forma di esercizio di resistenza. Tuttavia, l'atrofia del muscolo scheletrico indotta da glucocorticoidi provoca facilmente affaticamento nelle attività fisiche quotidiane, come salire le scale e camminare a passo sostenuto, e riduce i movimenti del corpo con la conseguente ridotta capacità di svolgere attività fisica. (Figura 35-36) Pertanto, fornire nutrienti adeguati in queste circostanze è un fattore chiave per limitare l'atrofia muscolare e migliorare il recupero della massa muscolare.¹⁵⁰

¹⁵⁰ Lee MK, Jeong HH, Kim MJ, Ryu H, Baek J, Lee B. Nutrients against Glucocorticoid-Induced Muscle Atrophy. *Foods*. 2022 Feb 25;11(5):687. doi: 10.3390/foods11050687. PMID: 35267320; PMCID: PMC8909279.

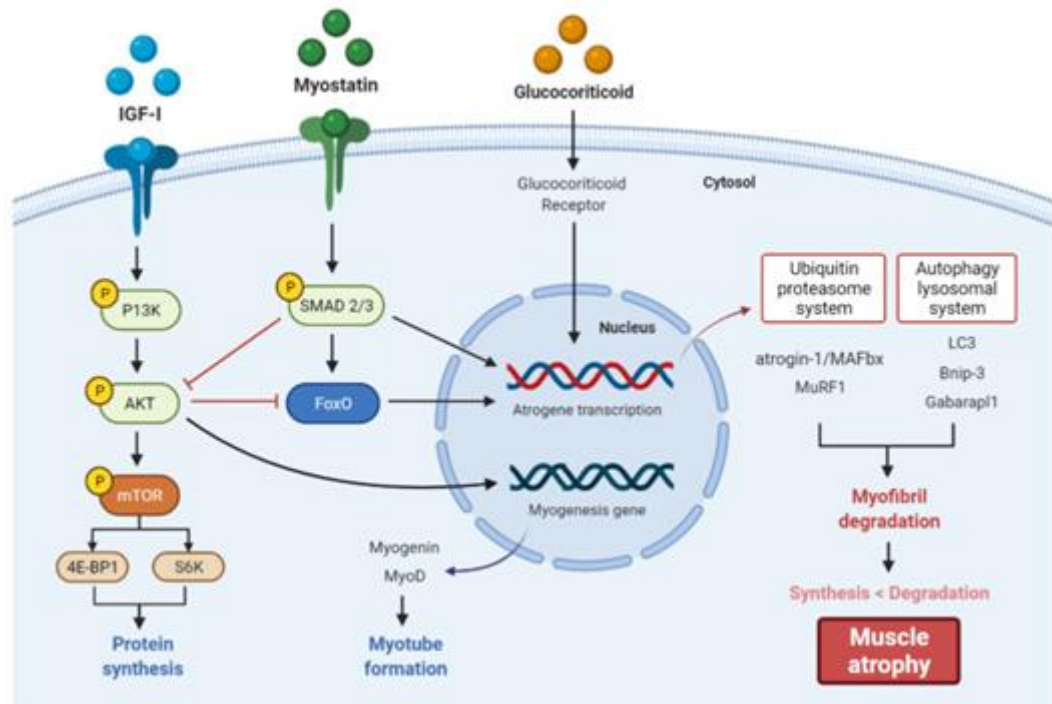


Figura 35. Meccanismi molecolari dell'atrofia muscolare indotta da glucocorticoidi. L'atrofia del muscolo scheletrico indotta da glucocorticoidi è associata all'espressione alterata di IGF-I e miostatina, due regolatori che svolgono un ruolo importante nella crescita e nello sviluppo del muscolo scheletrico, con conseguente riduzione della sintesi proteica e aumento della proteolisi.

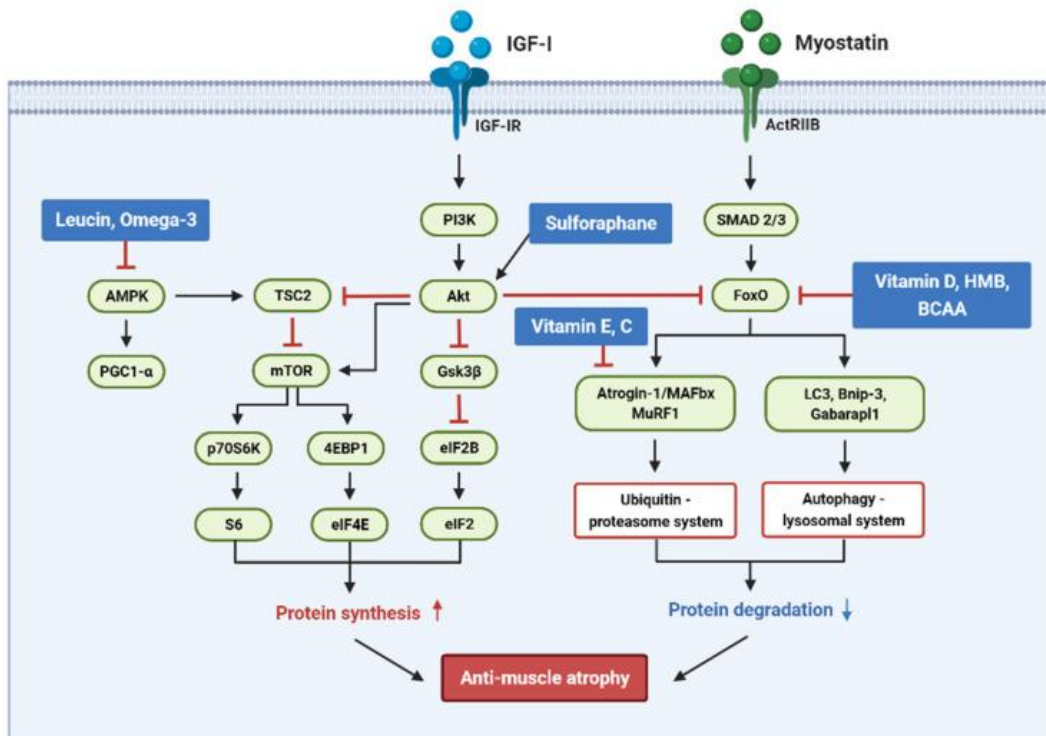


Figura 36. Via di segnalazione dell'atrofia anti-muscolare regolata da più nutrienti in un modello di atrofia muscolare indotta da glucocorticoidi. La figura mostra i principali percorsi che aiutano a mantenere il tasso di turnover proteico muscolare inducendo la sintesi proteica e inibendo la degradazione proteica. Vediamo la Leucina che agisce sulla via di segnalazione AMPK bloccandola. Lo stesso vale per la vitamina D, HMB e BCAA che bloccano la proteina FoxO, responsabile della morte cellulare. Vitamina E, vitamina C responsabili della inibizione del sistema Ubiquitina-proteasoma.

In sintesi, la seguente revisione suggerisce che un modello dietetico sano che includa il modello dietetico mediterraneo e giapponese potrebbe fornire protezione contro la sarcopenia a causa della maggiore assunzione di verdure, frutta, proteine di buona qualità e minore assunzione di grassi saturi, come avviene nella dieta occidentale. Constatato che sia più difficile selezionare pasti ricchi di proteine, è possibile affidarsi a integratori come proteine arricchite con alcuni micronutrienti chiave, che potrebbero essere utili a coloro che non sono in grado di seguire una dieta sana a causa di diversi fattori, tra cui declino cognitivo, incapacità di preparare un pasto,

difficoltà di masticazione o deglutizione, e in particolare modo ai soggetti che sono gravemente denutriti.¹⁵¹

Dunque un apporto proteico giornaliero più elevato di 1,0 g/kg/giorno-1,2 g/kg/giorno è importante per il mantenimento sano dei muscoli e fino a 1,2 g/kg/giorno-1,5 g/kg/giorno per gli anziani con malattie acute o croniche.¹⁵²

9) CONCLUSIONI

Arrivati questo punto possiamo trarre delle conclusioni molto più chiare e supportate da basi scientifiche rispetto al punto di partenza di questa tesi. Come visto in precedenza il collagene è una proteina di fondamentale importanza per il nostro organismo in grado di svolgere molteplici funzioni, tra cui assieme alla fascia e al tessuto muscolare ci permette compiere moltissimi gesti motori, dalla semplice camminata al sollevare un bilanciere o perfino correre una maratona. Sono state affrontate tutte le tematiche particolarmente legate al loro mantenimento e anche come contrastare l'invecchiamento precoce dei tessuti che riducono l'autonomia nei soggetti con particolari patologie o anziani più predisposti alla sarcopenia. Come riportato nei capitoli precedenti l'utilizzo degli integratori è sempre più presente nella società odierna tanto che la facilità di acquisto e prezzo nel web, hanno fatto aprire molti dibattiti, con conseguenti studi clinici a riguardo. Sebbene la loro "fama" sia ormai nota, tanto che oggi, nel 2023, il valore di mercato è di 39 milioni di dollari negli stati uniti, non per questo la loro efficacia o meglio la loro attività anabolica è in modo totalitario la soluzione definitiva. In particolar modo abbiamo visto l'efficacia degli integratori di collagene derivanti dal mondo marino a confronto con quello animale a terra, aprendo così due categorie. La prima è la sostenibilità e il prezzo del primo, anche definito collagene marino, molto più accessibile, solitamente un terzo più economico, ma con minor efficacia nella riparazione dei tessuti connettivi. D'altra parte il più efficace e con la più alta biodisponibilità per il nostro organismo, il collagene di tipo 2 derivante solitamente dalle frattaglie, ossa e articolazioni del pollo o del manzo, ha un costo più elevato e inoltre la sua reperibilità non è così sostenibile nel tempo, in particolar modo se si vuole limitare gli allevamenti intensivi e l'inquinamento terrestre.

Spostandoci infine sull'integrazione multipla, di più mediatori chimici, assunti sia in contemporaneo tra loro, sia in modo singolare è stato riscontrato un leggero miglioramento, non tanto in modo specifico nei tessuti sopracitati, vma quanto nella riduzione dell'infiammazione generale

¹⁵¹ Nazri NSM, Vanoh D, Soo KL. Natural Food for Sarcopenia: A Narrative Review. *Malays J Med Sci.* 2022 Aug;29(4):28-42. doi: 10.21315/mjms2022.29.4.4. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36101538; PMCID: PMC9438863.

¹⁵² Lim HS. Association of dietary variety status and sarcopenia in korean elderly. *J Bone Metab.* 2020;27(2):143-149. doi: 10.11005/jbm.2020.27.2.143

corporea. Questo si traduce in modo indiretto in una ridotta perdita delle masse muscolare e conservazione dei tessuti connettivi, e pertanto assegnare alle proteine idrolizzate il “primato” dell’integratore più funzionale per soggetti sportivi e per anziani, oltre a garantire le loro facilità di assunzione.

Nonostante ciò non è ancora possibile stabilire con certezza scientifica che la sola integrazione alimentare sia capace di risolvere o tenere sotto controllo l’intero apparato muscoloscheletrico e connettivo.

Dunque uno stile di vita composto da ridotto stress, dieta bilanciata e ricca di tutti i nutrienti di cui abbiamo a disposizione sulla terra, accompagnata da una moderata attività fisica quotidiana, tradotta nello stile di vita attivo, ci ha permesso negli anni di vedere questa, come la chiave del successo per prevenire la maggior parte di malattie legate alla deambulazione e l’autonomia quotidiana.

Si auspica che in futuro con il miglioramento delle tecniche di studio sia dei tessuti corporei sia della nutrizione e del suo potere nel nostro benessere riusciremo a trovare nuove vie metaboliche e senza dover preoccuparci dello scorrimento biologico per le nostre cellule.

Grazie per l’attenzione e per il vostro interesse.

10) SITOGRAFIA

<https://fdc.nal.usda.gov/index.html>

<https://fdc.nal.usda.gov/index.html>

chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://www.japsonline.com/ad
min/php/uploads/1466_pdf.pdf

chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://www.scielo.br/j/rbort/a/
wJhTBhfbFvPnjPD8bv8F9qt/?lang=pt&format=pdf

<https://academic.oup.com/ajcn/article/89/1/161/4598235>

<https://academic.oup.com/ajh/article/17/7/568/125784?login=false>

<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/70/1/57/2947642?login=false>

<https://academic.oup.com/jcem/article/98/6/2604/2537326?login=false>

<https://academic.oup.com/jn/article/132/10/3219S/4687074>

<https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x?sid=nlm%3Apubmed>

<https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0884533610385703>

https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/apnm-2018-0650?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/apnm-2021-0801?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

[https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577\(21\)01094-9/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577(21)01094-9/fulltext)

https://core.ac.uk/reader/53837578?utm_source=linkout

<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1432-1033.1987.tb13450.x?sid=nlm%3Apubmed>

<https://hal.science/hal-00433538>

<https://ieeexplore.ieee.org/document/6867740>

https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1968.31.2.301?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00213.2016>

https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00291.2004?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169731>

<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00236210>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-019-00581-6>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10439-013-0958-4>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12603-020-1313-8>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-013-0132-8#citeas>

<https://link.springer.com/article/10.14283/jfa.2019.10>

<https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-200724070-00005>

<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-12-109>

<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-016-0130-8>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bip.10201>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.33959>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.b.33959>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.4435>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-1716.1980.tb06695.x>

<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.12715>

<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/JP270699>

<https://profilbaru.com/article/Fascia>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704682/>

https://www.academia.edu/43890178/Anatomy_Trains_Myofascial_Thomas_W_Myers

https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.ne.15.030192.001303?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

[https://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592\(08\)00080-6/fulltext](https://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592(08)00080-6/fulltext)

<https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/protein-intake-per-day-and-at-each-daily-meal-and-skeletal-muscle-mass-declines-among-older-community-dwellers-in-japan/4561FDF88C085B49371AAE52305D002A>

[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)30018-8/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)30018-8/fulltext)

[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(17\)31340-7/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(17)31340-7/fulltext)

[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(19\)30002-0/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(19)30002-0/fulltext)

https://www.economist.com/science-and-technology/2017/08/26/leather-grown-using-biotechnology-is-about-to-hit-the-catwalk?utm_medium=cpc.adword.pd&utm_source=google&ppccampaignID=18151738051&ppcadID=&utm_campaign=a.22brand_pmax&utm_content=conversion.direct-response.anonymous&gclid=CjwKCAiAr4GgBhBFEiwAgwORrXfViuc-EGXVA_4t7-Nh9p1Dn0tUqoM1AFMXrijh41hW_xlcDYWHDRoCc54QAvD_BwE&gclsrc=aw.ds

<https://www.elsevier.com/books/fascia:-the-tensional-network-of-the-human-body/schleip/978-0-7020-7183-6>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.569270/full>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.569270/full>

<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/9641801/>

[https://www.iidsponline.org/article/S1087-0024\(15\)30505-0/fulltext](https://www.iidsponline.org/article/S1087-0024(15)30505-0/fulltext)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/geriatrics/57/3/57_57.291/article/-char/ja/

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/75/4/75_12-0240/article

[https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(14\)00134-0/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(14)00134-0/fulltext)

<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/16/2982>

<https://www.mdpi.com/1660-3397/18/12/622>

<https://www.mdpi.com/1660-3397/18/4/214>

<https://www.mdpi.com/1660-3397/19/7/396>

<https://www.mdpi.com/1660-3397/19/7/396>

<https://www.mdpi.com/1660-3397/20/1/61>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/360>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/379>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/552>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/635>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/11/5/1072>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1755>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2057>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2057>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2391>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2449>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2555>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/13/2663>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/7/1524>

<https://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/128>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1606623/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087749/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3102199/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4210903/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825888/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825888/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952928/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6399806/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566878/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584965/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086014/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086014/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297625/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700374/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886058/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8400217/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8909279/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9267994/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9408827/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9438863/>
<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.94.26.14930>
<https://www.researchgate.net/publication/276146615> Co-analgesic therapy for arthroscopic supraspinatus tendon repair pain using a dietary supplement containing Boswellia serrata and Curcuma longa a prospective randomized placebo-controlled study
<https://www.researchgate.net/publication/303401476> Nutraceutical supplement in the management of tendinopathies A systematic review
<https://www.researchgate.net/publication/334651612> Bioactives from culinary spices and herbs a review
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017200568255?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016372580200298X?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X08001446>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X08001446?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0531556505002548?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332202002561?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224408002252>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043452618300706?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043452618300706?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047847798939776?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047847798939661?via%3Dihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622089702?via%3Dihub>
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512215300414?casa_token=zjzBwj_znEwAAAAA:gUDNNV1cx24r8AI0Y3wj0K0RuXdMKDVI9J9HvzX_CCOasxAWF0vkTgDx5_TqOISRh9uy3lMQ
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493116315697?via%3Dihub>
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0940960217300833?casa_token=qA0zMehLy_wAAAAA:-tbM-rYFgSIPvv48DzSn4o9AxVvavSBFVP3cDvVfKOOocx9iTDwiLftvfi-Vd7cL3NUo4jov
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077007000432?casa_token=Me_v_ZV5ygAAAAA:YgMd2OntyTTQUNnYbjRrHz7pOsQrBXl4O4AWeUsvG56zx1ue4y2ff8ISrX8RG8ivEQtsnJ8R
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525861019306437>
<https://www.scirp.org/%28S%28351jmbntvnsjt1aadkposzje%29%29/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2977423>
<https://www.sebastianguzzetti.com/blog/?avia-element-paging=5>
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1163/092050609X12457418396658>

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10643389.2016.1202669>
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10643389.2016.1202669?scroll=top&needAccess=true&role=tab>
<https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781482279047/chemical-functional-properties-food-proteins-zdzislaw-sikorski>
<https://zenodo.org/record/894776#.ZACsJXbMK3A>