

OxInfiammazione nella prestazione sportiva

Giuseppe Valacchi^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e della Prevenzione, Università di Ferrara

²North Carolina State University, Plants for Human Health Institute, Department of Animal Science, NC Research Campus, Kannapolis, NC (USA)

L'infiammazione è una risposta sistemica complessa evolutasi per far fronte al danno cellulare, che può essere conseguente all'azione di agenti infettivi o, in generale, ad eventi sporadici che compromettono l'integrità e la funzione dei tessuti. Stabilita la sua complessità, una delle caratteristiche più evidenti della risposta infiammatoria è la generazione di un ambiente pro-ossidativo dovuto alla produzione di elevati livelli di specie pro-ossidanti come conseguenza del reclutamento di cellule immunitarie capaci di iniziare e perpetuare un "burst ossidativo" con rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Questa produzione inizia localmente, vicino ai siti di danno tissutale o di infezione, ma può evolvere in una condizione cronica e sistemica, quando la risposta infiammatoria non sia adeguatamente controllata da fini ed integrati meccanismi a feedback negativo. Questo tipo di risposta infiammatoria subclinica cronica di basso livello è stato recentemente definito come "OxInfiammazione" (1). Questo nuovo termine operativo descrive un fenomeno in cui uno stato pro-ossidativo permanente interagisce, in un circolo vizioso, con una risposta infiammatoria non ancora clinicamente rilevabile, portando a lungo termine (cronicamente) a danni sia locali che sistemici conseguenti all'interazione tra molecole reattive ossidanti e mediatori infiammatori (1).

L'OxInfiammazione è oggi al centro di un crescente interesse scientifico non solo per il suo coinvolgimento in patologie croniche, ma anche per il ruolo in condizioni infiammatorie transienti come dopo attività fisica intensa (2,3). Infatti, questa condizione si riscontra frequentemente nella pratica sportiva associata ad allenamenti intensi o esauritivi dove si ritiene possa contribuire, nel breve termine, alla compromissione delle prestazioni atletiche e, nel medio-lungo termine, all'insorgenza di alterazioni metaboliche e patologiche (2). In tal senso, l'esercizio ad alta intensità si contrappone all'effetto ormetico di un'attività fisica moderata e costante che, generando quantità relativamente basse di ossidanti, causa una risposta adattativa, che alla fine si traduce in un aumento della capacità di difesa antiossidante endogena associata anche all'induzione di enzimi riparatori del danno ossidativo (4).

Durante il corso di una stagione agonistica, il volume, l'intensità e la frequenza dell'esercizio fisico per alcuni atleti può superare le capacità di recupero, esaurendo la riserva adattativa del corpo o la capacità di rispondere positivamente a uno stimolo allenante, perciò non ormetica, e predisponendo gli individui a disfunzioni tissutali conseguenti all'innescamento del circolo vizioso oxInfiammatorio. Per questo, negli ultimi anni l'interesse di molti laboratori si è focalizzato nel valutare l'abilità della somministrazione di composti antiossidanti nel ridurre sia il danno tissutale indotto dall'esercizio fisico ai muscoli scheletrici che la disfunzione multiorgano indotta dalla risposta oxinfiammatoria sistemica (4).

Molte prove scientifiche accumulate finora hanno dimostrato che lo stesso esercizio fisico di intensità moderata e l'assunzione di alcuni nutrienti costituiscono una valida strategia per indurre le difese antiossidanti endogene piuttosto che cercare di aumentarle mediante l'integrazione con antiossidanti esogeni (4).

Numerosi interventi nutrizionali sono stati condotti allo scopo di mitigare lo stress oxinfiammatorio indotto dall'esercizio fisico di elevata intensità, con successo ed efficacia variabili, molto spesso legati alla scarsa affidabilità dei metodi analitici utilizzati. Per questo, prima di traslare i dati ottenuti da questi studi alla vita reale, deve essere fatta una seria valutazione delle metodiche usate per evitare un'errata interpretazione scientifica. Recentemente, l'impiego di approcci multiomici nell'ambito di studi clinici ha però permesso di meglio decifrare queste complesse interazioni, fornendo risultati più attendibili sull'influenza a livello di sistema di strategie nutrizionali prima e dopo carichi di lavoro stressanti. Inoltre, si è oramai reso essenziale l'uso di HPLC e spettrometria di massa per l'identificazione non solo dei principi nutritivi e dei loro metaboliti secondari, ma anche dei mediatori oxinfiammatori.

Corrispondenza a: Giuseppe Valacchi, Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e della Prevenzione, Università di Ferrara, E-mail: vlcggpp@unife.it

Ricevuto: 03.05.2024

Accettato: 03.05.2024

Pubblicato on-line: 09.05.2024

DOI: 10.19186/BC_2024.022

In tal senso, ad esempio, in uno studio clinico randomizzato, l'utilizzo di una metodica di cromatografia liquida abbinata alla spettrometria di massa ha permesso di dimostrare che l'ingestione per 2 settimane di 1 "tazza" di mirtilli al giorno aumentava i livelli plasmatici di composti fenolici di origine intestinale e contrastava gli aumenti dei livelli plasmatici di 10 ossilipine proinfiammatorie dopo una prova ciclistica a cronometro di 75 km (5). In un altro studio, l'integrazione con una miscela di flavonoidi prima di una prova ciclistica a cronometro sempre di 75 km si è dimostrata efficace nel mitigare lo stress ossidativo post-esercizio in un gruppo di 22 ciclisti (come la riduzione significativa dei livelli plasmatici di 4-idrossinonenale 21 ore dopo l'esercizio dopo supplementazione con flavonoidi rispetto al placebo) (3). Inoltre, l'assunzione di 1 "tazza" al giorno di mirtilli per 18 giorni rispetto al placebo è stata associata ad aumentati livelli plasmatici di ossilipine antinfiammatorie derivate dall'acido docosaesaenoico (DHA) ed eicosapentaenoico (EPA) in risposta a 90 minuti di intenso esercizio eccentrico in adulti non allenati (6).

Tali evidenze supportano l'idea che l'impiego di composti bioattivi contenuti in alcuni alimenti naturali sia il modo migliore per aumentare lo stato antiossidante delle cellule e prevenire gli effetti deleteri degli ossidanti. Come suggerito anche da Bolner et al. (7), nel lavoro pubblicato su questo numero del giornale, tali composti a causa della loro generale scarsa biodisponibilità agirebbero non tanto attraverso un meccanismo diretto a neutralizzare le specie reattive, prevenendo così la perdita del pool endogeno di antiossidanti, ma quanto piuttosto mediante l'attivazione di vie di segnalazione cellulari (sia dell'ospite che del suo microbiota), consentendo di ripristinare più velocemente il pool di antiossidanti endogeni e, quindi, l'omeostasi fisiologica ed evitando così l'instaurarsi di un processo oxInflammatorio.

In questo contesto ben si colloca l'abilità di molti supplementi naturali di modulare il crosstalk fra i fattori di trascrizione Nrf2 e NF-κB (8). Mentre Nrf2 conferisce protezione cellulare in risposta a specie reattive (ROS o RNS), l'attivazione di NF-κB, che avviene in risposta a stimoli simili, controlla la produzione di molecole pro-infiammatorie. Nrf2 e NF-κB si influenzano a vicenda per coordinare le risposte antiossidanti e infiammatorie, per cui tale interazione rappresenta un bersaglio promettente per regolare molte condizioni oxinflammatorie (9).

In tal senso, è esemplificativo un recente studio condotto su un gruppo di ciclisti in cui un'integrazione nutrizionale con una miscela di flavonoidi che includeva quercetina, catechine del tè verde e antociani del mirtillo si è dimostrata efficace nel mitigare l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, con una corrispondente diminuzione del rilascio della citochina pro-infiammatoria IL-1β dopo una ciclistica a cronometro di 75 km (10). E' probabile che tale effetto sia da imputare all'attivazione indotta dai flavonoidi della via di segnalazione di Nrf2 che agisce come repressore trascrizionale di NLRP3 e NF-κB con un meccanismo dipendente da HO-1, riducendo così le risposte infiammatorie (11).

In generale, anche se molti studi di supplementazioni con sostanze naturali o integratori hanno dimostrato un miglioramento delle prestazioni degli atleti, la mancanza di time points intermedi e di marcatori biochimici specifici rende questo campo di ricerca ancora pieno di aspetti che devono essere chiariti, rendendo il campo dell'oxinflammation negli atleti uno degli argomenti più stimolanti del campo biomedico sportivo.

A questo proposito, l'articolo di Bolner et al. (7) riporta alcuni interessanti dati sperimentali su un numero di marcatori biochimici misurabili con metodi affidabili, che possono costituire una base per ulteriori studi e valutazioni future.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

1. Valacchi G, Virgili F, Cervellati C, Pecorelli A. OxInflammation: from subclinical condition to pathological biomarker. *Front Physiol* 2018;9:858.
2. Bolner A, Berizzi C, Corradini G. Vantaggi dei marcatori di ox-inflammation nella valutazione dello stato di allenamento negli sport ad alta intensità: dati preliminari. *Biochim Clin* 2023;47:46-55.
3. Nieman DC, Valacchi G, Wentz LM, Ferrara F, Pecorelli A, Woodby B, et al. Mixed flavonoid supplementation attenuates postexercise plasma levels of 4-hydroxynonenal and protein carbonyls in endurance athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2020;30:112-9.
4. Viña J, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, De la Rosa A, Gomez-Cabrera MC. Modulating oxidant levels to promote healthy aging. *Antioxid Redox Signal* 2020;33:570-9.
5. Nieman DC, Gillitt ND, Chen GY, Zhang Q, Sha W, Kay CD, et al. Blueberry and/or banana consumption mitigate arachidonic, cytochrome p450 oxylipin generation during recovery from 75-km cycling: a randomized trial. *Front Nutr* 2020;7:121.
6. Nieman DC, Sakaguchi CA, Omar AM, Davis KL, Shaffner CE, Strauch RC, et al. Blueberry intake elevates post-exercise anti-inflammatory oxylipins: a randomized trial. *Sci Rep* 2023;13:11976.
7. Bolner A, Volpi P, Pincella M, Gentile N, Sprenger F, Berizzi C. Integrazione con antiossidanti negli atleti professionisti : il ruolo del laboratorio, *Biochim Clin* 2024;48:170-9.
8. Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF-κB response pathways. *Biochem Soc Trans* 2015;43:621-6.
9. Cuadrado A, Manda G, Hassan A, Alcaraz MJ, Barbas C, Daiber A, et al. Transcription Factor NRF2 as a Therapeutic Target for Chronic Diseases: A Systems Medicine Approach. *Pharmacol Rev* 2018;70:348-83.

10. Nieman DC, Ferrara F, Pecorelli A, Woodby B, Hoyle AT, Simonson A, et al. Postexercise inflammasome activation and IL-1 β production mitigated by flavonoid supplementation in cyclists. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2020;30:396-404.
11. Hennig P, Garstkiewicz M, Grossi S, Di Filippo M, French LE, Beer HD. The crosstalk between Nrf2 and inflammasomes. *Int J Mol Sci* 2018;19:562.

[Empty content area]