

La supplementazione con substrati pro-energetici nel soggetto astenico

Supplementation with ergogenic substrates in asthenic people

Summary

Generalised fatigue or tiredness or *asthenia* is a nonspecific symptom, with a prevalence ranging from 5% to 10% in general population and women about two times more affected than males. Incidence is higher in adolescents and older people. Despite extensive screening, tiredness frequently remains the only symptom to be diagnosed and a clinical dilemma for the physician. Functional impairment, psychological symptoms, and disturbed sleep often accompany fatigue. When other diseases have been excluded, alteration in energy metabolism can be advocated. In *asthenia* the supplementation with ergogenic and antioxidant ingredients ameliorates the utilization of the body's energy and improves quality of life.

Averna M. Supplementation with ergogenic substrates in asthenic people. *Trends Med* 2009; 9(2):69-84.

© 2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Maurizio Averna

Dipartimento di Medicina Clinica e delle Malattie Emergenti
Università di Palermo
Via del Vespro 141
90127 Palermo
e-mail: avernam@unipa.it

L'affaticamento è uno dei sintomi accompagnatori di molte malattie fisiche (anemia, ipotiroidismo, cancro, etc), mentali (depressione, disturbo affettivo stagionale, etc) e neurologiche (sclerosi multipla, Parkinson, etc). Quando la malattia di fondo è nota il trattamento del sintomo può essere mirato e risolutivo. In altri casi la fatica è il sintomo prevalente di stili di vita errati o conseguenti ad esagerato dispendio energetico, per esempio negli atleti agonisti: anche in questi casi il ripristino di abitudini corrette ed un adeguato riposo fisico consentono il *recupero delle energie* perse.

Esistono infine numerose circostanze nelle quali l'affaticamento non si associa ad altre patologie o a situazioni di alterato dispendio energetico. In questi casi la patogenesi del *sintomo stanchezza* rimane ambigua, sfugge ad ogni ten-

tativo di diagnosi e tuttavia il soggetto è limitato nello svolgimento delle sue attività. Si tratta spesso dell'unico sintomo riferito, o del sintomo prevalente insieme ad altri, quasi sempre di natura psichica (deficit di attenzione, perdita della memoria recente, irritabilità) che, complessivamente, configurano un quadro clinico aspecifico definito *astenia* o *sindrome astenica* (SA), una condizione di difficile inquadramento ed un vero rompicapo per il clinico^{1,2}. Il complesso puzzle di eventi biochimici sotteso all'astenia, parte noti e parte ipotizzati, costituisce l'oggetto della presente rassegna.

Classificazione e dimensioni del problema

Tutti gli individui sani sperimentano in alcuni periodi della vita stati di stanchezza, intesa sia in senso *fisico* che *psi-*

Key words:

fatigue
tiredness
energetic substrate*
oxidative stress
antioxidant*
free radical*

chico, sensazione che non interferisce con le attività quotidiane e che può essere risolta con un adeguato periodo di riposo. Questa *stanchezza fisiologica* ha durata limitata e si verifica in coincidenza di picchi di aumentata domanda di lavoro. Nella pratica clinica si osservano però stati di stanchezza persistenti per lunghi periodi, presenti in condizioni di usuale dispendio energetico, poco o per nulla migliorati dal riposo. In questi soggetti la stanchezza è destinata inevitabilmente ad interferire con le attività quotidiane. Quando ciò si verifica, e non è possibile associare il sintomo ad altra malattia evidente o a circostanze favorevoli, il sintomo stesso diventa la condizione da indagare e trattare. Questa stanchezza è descritta nella letteratura anglosassone come *tiredness*, termine che distingue (parzialmente) questa forma da *fatigue*, la stanchezza associata alle malattie organiche³⁻⁵. Sono usuali anche i sinonimi di *astenia*, *surmenage* e *stress psicofisico*, che enfatizzano maggiormente l'aspetto mentale del sintomo⁶⁻⁸. In generale, i termini *astenia* e *sindrome astenica* appaiono, nell'uso comune, quelli più appropriati alla condizione psicofisica che intendiamo qui descrivere, e traducono meglio l'omologo anglosassone *tiredness*⁹⁻¹².

Una definizione di astenia sufficientemente esaustiva e abbastanza aderente alla condizione che qui trattiamo è la seguente: "percezione soggettiva di possedere scarse energie fisiche e mentali, e comunque in quantità così modesta da interferire con le attività lavorative usuali o che si desidererebbe compiere, senza evidenti cause

scatenanti e per periodi protratti". Questa definizione presenta alcune aree di sovrapposizione con la definizione di Sindrome da Fatica Cronica (CFS) e con la fatica secondaria ad altre patologie¹³⁻¹⁶. Appare a questo punto necessario definire in modo più accurato chi è il *soggetto astenico*.

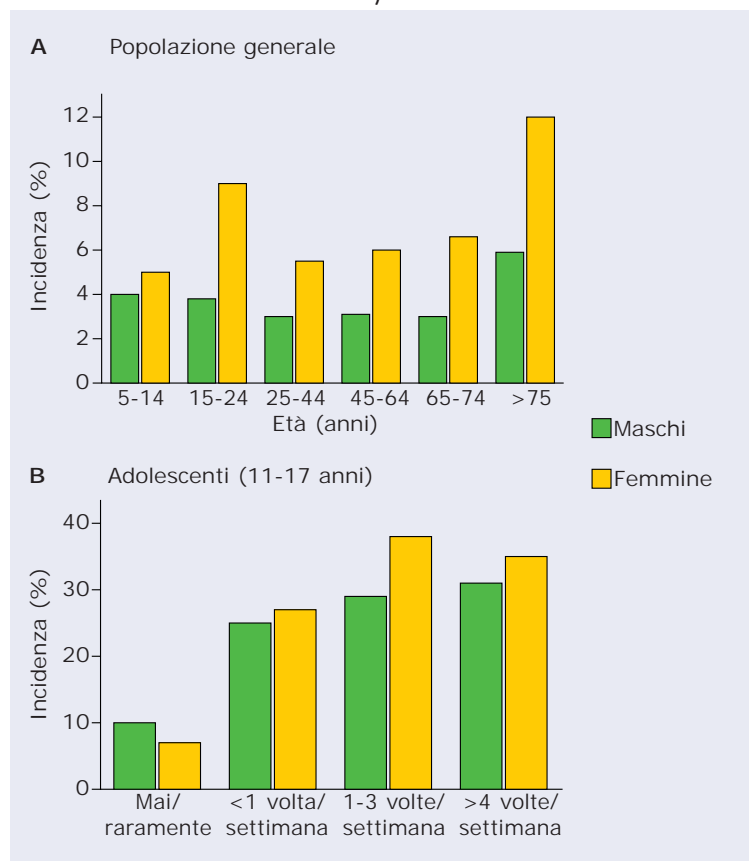
Il soggetto astenico: chi è esattamente?

Gli studi epidemiologici sulla sindrome astenica sono relativamente recenti e descrivono un soggetto coinvolto in attività sedentarie, di sesso più

spesso femminile, che non risparmia alcuna fascia di età ma con un'incidenza più elevata nell'adolescenza (14-20 anni) ed un secondo picco nella maturità (figura 1). Si tratta di soggetti sostanzialmente "sani" che, sottoposti ad accertamenti diagnostici anche accurati (ematocrito, emoglobinememia, ormoni tiroidei etc) risultano privi di alterazioni di sorta¹⁷⁻¹⁹.

Nella maggior parte dei casi la stanchezza è presente già al risveglio (*sonno non ristoratore*), permane durante il giorno e può attenuarsi nelle ore

Figura 1. In (A) incidenza di visite in medicina generale motivate da una condizione di persistente di stanchezza non meglio precisata. I soggetti esaminati (n°=12.292) sono stati estrapolati da una popolazione complessiva di 168.550 assistiti dal servizio sanitario nazionale e monitorati per 4 anni. In (B) prevalenza di episodi di astenia misurati nell'anni scolastico 1997-1998 in una popolazione di adolescenti (11-17 anni) di varie regioni europee (Dati da Kenter EGH et al 2003²⁰ e Calverton MD 2002²¹).



pomeridiane, seguendo in parte il ritmo circadiano del cortisolo. Una caratteristica distintiva dell'astenia aspecifica è la **facile esauribilità psicofisica: il soggetto raggiunge la soglia di stanchezza, o percepisce precocemente il senso di fatica, già svolgendo le attività quotidiane abituali.** L'adolescente è frequentemente interessato (4% dei maschi e 9% delle femmine), *forse a causa del rapido accrescimento corporeo che può determinare un oggettivo deficit energetico*, o a causa della domanda di elevate performance psicofisiche che si richiedono in questa fase della vita. Non sono esenti i bambini: in una indagine condotta da pediatri su una popolazione di 1.115 bambini delle scuole elementari (6-13 anni), episodi di astenia significativa sono stati riportati sporadicamente (< 1 volta a settimana) in oltre il 25% e quasi *tutti i giorni* nel 30% del campione. Alla stanchezza fisica erano associati anche sintomi psichici, soprattutto *irritabilità* e deficit di concentrazione, evidenziando una stretta relazione fra *stanchezza mentale e stanchezza fisica*²²⁻²⁵. Nell'adulto i sintomi accompagnatori sono gli stessi, ma quelli muscolari assumono un ruolo maggiore (tabella 1).

Mentre nell'uomo la prevalenza rimane pressoché costante,

Benché apparentemente "banale" la sindrome astenica può condizionare sensibilmente la vita del soggetto, con assenze dal lavoro, scarso rendimento scolastico ed evitamento sociale.

per aumentare solo dopo i 75 anni di età, secondo un andamento che segue il declino fisiologico delle riserve d'organo, nella donna l'incidenza di fatica aumenta progressivamente a partire dai 25-30 anni²⁰.

Benché la SA possa in apparenza sembrare una condizione banale, in un recente studio sulla prognosi ad un anno di soggetti con diagnosi di astenia, essa si è rivelata *invalidante* in una discreta percentuale di soggetti (20-25%) e *limitante* in una quota assai maggiore: il 58% era affetto dal disturbo da oltre 6 mesi e il 65% era recidivante; il 38% di questi ultimi si era assentato dal lavoro nell'ultimo mese per 1-5 giorni ed il 56% si asteneva dalle attività sociali prima praticate e ritenute appaganti²⁶. La relazione fra componente psichica e fisica dell'astenia è risultata in questo studio evidente dopo aver osservato i trattamenti adottati: benché la quota di soggetti trattati sia risultata irrilevante (~8%), *indicando la scarsa attenzione posta dal medico di famiglia alle richieste di assistenza*, i farmaci più utilizzati in medicina

generale dopo i *supplementi energetici* erano le benzodiazepine e gli antidepressivi.

Alla ricerca delle cause

Allo stato delle conoscenze non esiste un modello esaustivo in grado di spiegare l'origine dell'astenia. Non vi sono dubbi tuttavia che qualunque sia il modello ipotizzato esso debba tener conto del **rappor- to fra sistema nervoso centrale (SNC) ed apparato muscolare**, sia perché l'astenia si presenta come un amalgama di fattori fisici e psichici sia perché nelle ultime due decadi numerosi studi hanno confermato l'esistenza di una fitta rete di **segnali generati sia a monte (SNC) sia a valle (apparato muscolare)**, e di possibili errori da parte del SNC di decodificare tali segnali, per esempio amplificandoli (*body-mind cross talking*)^{7,27-30}.

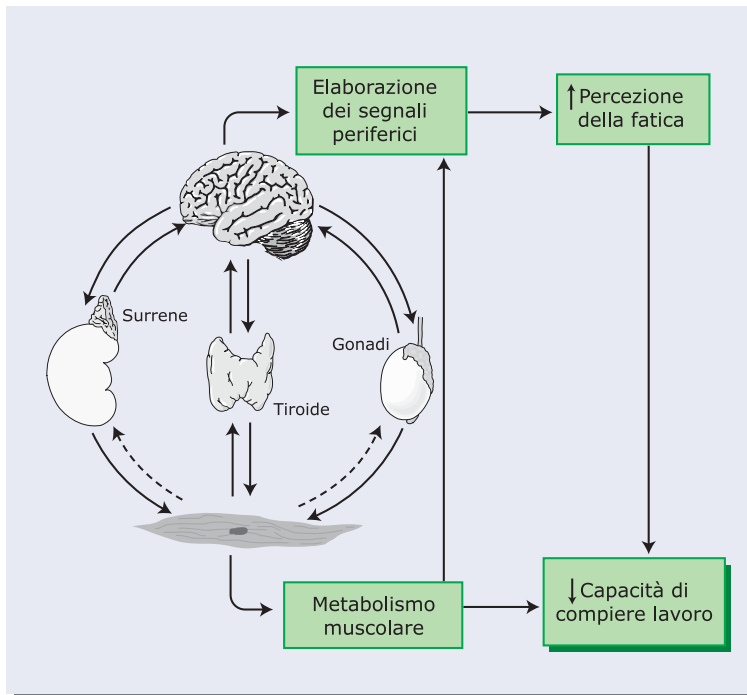
Il modello mente ↔ corpo

Un'acquisizione recente riguarda la natura chimica dei segnali stessi: vari studi sperimentali suggeriscono che alcuni dei substrati energetici del

Tabella 1. Sintomi più frequentemente associati all'astenia nell'adulto. (Dati da Kenter EGH et al 2003²⁰).

Comorbilità/Sintomo	Frequenza (%)
Muscoloscletrici (dolore, crampi, tensione)	16.7
Dermatologiche (eruzioni, acne, etc)	13.4
Respiratori (apnea notturna, postumi bronchiali)	12.8
Non determinati	10.7
Psicologici (umore depresso, evitamento di situazioni spiacevoli)	5.2

Figura 2. Relazione fra sistema nervoso centrale, apparato muscolare e sistemi di elaborazione, decodifica e regolazione dei segnali.



muscolo striato (carnitina, creatina, taurina) ed alcuni micronutrienti (zinco), sono utilizzati anche in specifiche aree cerebrali e contribuiscono a creare la rete di segnali fra SNC e periferia³¹⁻³⁴. In figura 2 sono ipotizzate, in modo semplificato, le relazioni fra SNC ed apparato muscolare. Vi sono numerosi esempi di coinvolgimento diretto del sistema nervoso centrale nell'induzione di stati assai simili alla SA, per esempio l'*anergia muscolare e psichica* presente nei soggetti con disturbo depressivo o nel disturbo affettivo stagionale^{35,36}. Questi soggetti rispondono prontamente agli inibitori della ricaptazione della dopamina (DA), un neurotrasmettitore sintetizzato a partire dall'amminoacido *fenilalanina*, le cui concentrazioni sono modulate dalle concentrazioni muscolari di creatina, con un mecca-

simo di controllo a feed-back simile a quello che si ha durante il lavoro muscolare massimale, quando la creatina è coinvolta nella decodifica del segnale di innalzamento della temperatura corporea conseguente al lavoro muscolare e nel successivo invio di segnali di stanchezza muscolare, segnale mediato dalla modulazione dei livelli cerebrali di DA³⁷.

Il metabolismo energetico muscolare

Il metabolismo energetico muscolare si realizza attraverso varie tappe, semplificabili in: 1) **trasporto di acidi grassi e glucosio nel mitocondrio**; 2) **produzione di energia sotto forma di adenosintrifosfato (ATP) attraverso la loro combustione ossigeno-mediata, con produzione di anidride carbonica, acqua**

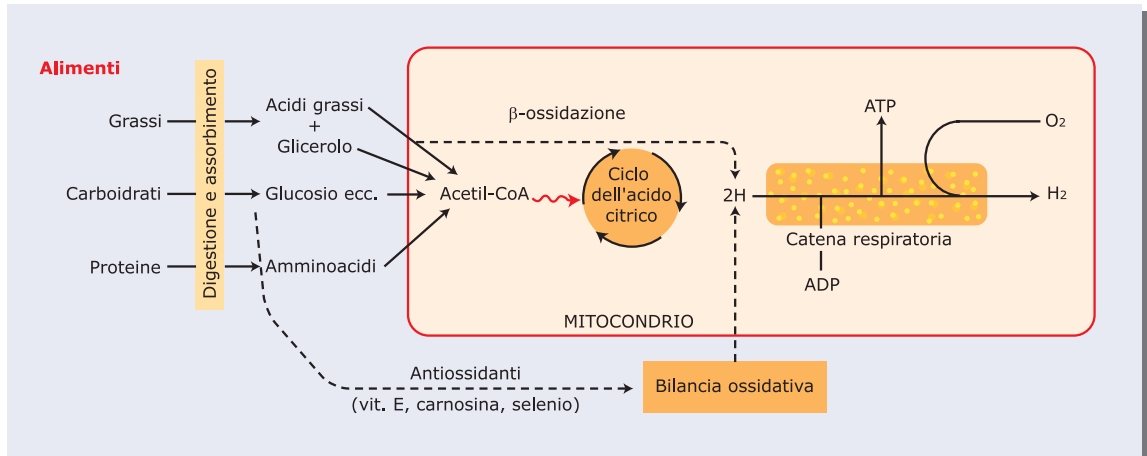
e radicali liberi (RL), in particolare dell'ossigeno (ROS); 3) **trasferimento ed immagazzinamento dell'ATP nel muscolo**; 4) **corretta utilizzazione dell'energia da parte del muscolo**; 5) **invio al SNC di segnali di stanchezza quando il soggetto si avvicina alla soglia di sforzo massimale**.

Produzione, trasporto ed immagazzinamento dell'energia

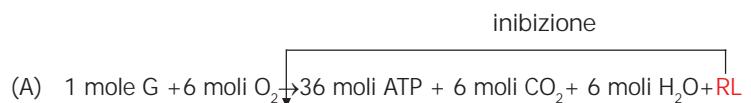
Qualunque alterazione di una di queste tappe può comportare o un deficit reale nella capacità di compiere lavoro o in alternativa, grazie al *cross-talking* SNC ↔ periferia, l'elaborazione di **segnali precoci di superlavoro** o, erroneamente, interpretati come tali. Si può, per esempio, verificare un'*alterazione a monte*: il caso tipico è quello di una sufficiente disponibilità di substrati energetici (nessuna carenza alimentare in atto), che però non sono trasportati adeguatamente nel mitocondrio per *carezza del trasportatore*. Viceversa può verificarsi un'*alterazione a valle*, per esempio l'*inadeguata rimozione di RL, ammoniaca o acido lattico* che, accumulandosi, inviano un prematuro segnale di superlavoro (*riduzione dei meccanismi defaticanti*).

Utilizzazione dell'energia e stress ossidativo

Negli ultimi anni il ruolo dei RL nella generazione dei segnali di stanchezza prematura ha acquisito importanza crescente e l'aumento dello stress ossidativo dopo infezioni virali, in particolare la mononucleosi nell'adolescenza, è stato per esempio implicato

Figura 3. Produzione di energia a partire dalle fonti alimentari e meccanismi di controllo energetico.

nella patogenesi della Sindrome da Fatica Cronica^{1,15}. L'incapacità dell'organismo di rimuovere alcuni prodotti della combustione dell'ossigeno (acido lattico, ammoniaca o perossido di idrogeno - H_2O_2 -) riduce quindi l'efficienza energetica della cellula. L'efficienza termodinamica della cellula indica la capacità di produrre una certa quantità di energia (ATP), e quindi di compiere lavoro (muscolo, organi interni, trasmissione nervosa etc) a partire da un determinato substrato (principalmente glucosio ed acidi grassi) introitati con la dieta (figura 3). Tale processo avviene inizialmente nel citoplasma (glicolisi) e, per la maggior parte, nella centrale termica della cellula (il mitocondrio) dove da una mole di glucosio (G), contenente energia pari a 2.840 KJ (668 Kcal) si estraggono 36 molecole di ATP pari a 1.960,8 KJ (461 Kcal) di energia, con un rendimento teorico prossimo al 70% ed un rendimento effettivo pari al 35-40% che, nel soggetto allenato può arrivare al 50%^{38,39}. L'equazione che descrive il processo è la seguente:



Un rendimento ancora maggiore si ha dall'ossidazione degli acidi grassi: l'ossidazione completa dell'acido palmitico (16 atomi di C) produce 2.340 Kcal/mole, ma nel metabolismo energetico di un soggetto sano esso produce ATP per complessive 975 Kcal, con una resa reale del 42%.

L'elevata efficacia della cellula nel produrre energia è evidente se si considera che in un motore diesel di ultima generazione il rendimento reale non supera il 25%. È evidente però che un rendimento cellulare così elevato può essere garantito solo se le varie tappe del processo di produzione e distribuzione dell'energia sono efficienti, dall'assorbimento dei nutrienti con una dieta sufficientemente varia, al mantenimento della *bilancia ossidativa*, condizione necessaria per rimuovere l'eccesso di RL derivanti dal metabolismo aerobio (ciclo di Krebs).

Supplementi nel soggetto astenico: approccio integrato

Per tali ragioni, i supplementi nutrizionali studiati per migliorare la performance muscolare, fino a pochi anni fa contenenti solo substrati pro-energetici, sono oggi arricchiti con sostanze antiossidanti e coenzimi per la neutralizzazione dei radicali liberi e con altre molecole fisiologiche implicate nel cross-talking muscolo ↔ SNC.

La produzione di energia non dipende solo da adeguate quantità di substrati ossidabili (carburante), ma anche dalla presenza di sostanze capaci di trasportare tali substrati nel mitocondrio (sistema di distribuzione) e dalla rimozione continua dei prodotti dell'ossidazione, in particolare l'ammoniaca e l'acido lattico (sistema di defaticamento).

Tabella 2. Principali substrati pro-energetici direttamente (produzione ed accumulo) o indirettamente (percezione della stanchezza) coinvolti nell'astenia.

Nutriente	Sito prevalente	Attività
Acetil-L-carnitina taurinato	Muscolo (striato e cardiaco)	Carrier trans-membrana mitocondriale; la carnitina è cofattore essenziale nel catabolismo degli acidi grassi.
Acido pantotenico	Ubiquitario	Precursore del Coenzima A; attivazione surrenalica.
Asparagina	Ubiquitario	Precursore dell'acido ossalacetico, metabolita intermedio indispensabile nel metabolismo energetico e nel ciclo di Krebs; ciclo dell'urea e rimozione dell'ammoniaca (defaticante).
Aspartato	Ubiquitario	Precursore dell'acido ossalacetico, metabolita intermedio indispensabile nel metabolismo energetico e nel ciclo di Krebs; risparmio del glicogeno nel lavoro estremo.
Carnosina	Muscolo (striato e cardiaco) Cervello	Tampone chimico e modulazione del volume cellulare; antiossidante; segnali neurochimici; modulazione del rilascio di Ca ⁺⁺ dal sarcolemma.
Creatina	Fegato Rene	Protezione cellulare da RL; inibizione della glicosilazione proteica (azione antiaging); precursore lipofuscina (?); miglioramento combustione energetica.
Magnesio	Ubiquitario	Gradienti osmotici; cofattore enzimatico; modulazione della soglia di fatica.
Potassio	Ubiquitario	Eccitabilità cellulare; gradienti osmotici.
Selenio	Eritrociti Muscolo (striato e cardiaco) Tiroide	Co-fattore enzimi antiossidanti; aumento del metabolismo ossidativo con incremento numero e superficie mitocondriale.
Taurina (dopo liberazione da ALC)	Colecisti (Sali biliari)	Assorbimento e trasporto dei grassi; detossificazione; modulatore della pompa del calcio.
Vitamina E	Membrane cellulari Membrane mitocondriali	Protezione cellulare da RL; inibizione perossidazione lipidica su membrane cellulari; mantenimento bilancia ossidativa.
Zinco	Plasma (libero) Linfociti Albumina ed enzimi Surrenali Prostata	Co-fattore enzimatico fosfatasi alacalina, carbossipeptidasi A etc; metabolismo melatonina, neurotrasmettitori, dopamina (ADHD). Depositi insulina in forma cristallina (zinco/insulina) (?).

In tabella 2 è riportata la composizione di un supplemento multicomponente che rispetta il concetto di approccio integrato, con intervento sia a monte (soglia e percezione della fatica) che a valle (produzione e trasporto dell'energia, invio dei segnali di fatica, etc). Un approccio di questo tipo rende possibile trattare più efficacemente l'astenia, *quale che sia la sintomatologia prevalente*. Nella pratica clinica l'assunzione di un complesso di questo tipo risulta utile nei soggetti con:

1. **ridotta capacità di produrre ed immagazzinare energia;**
2. **ridotta capacità di utilizzare energia;**
3. **ridotta capacità dei meccanismi defaticanti (ammoniaca, acido lattico).**

Alcuni componenti sono coinvolti in tutte e tre le tappe del metabolismo energetico: per esempio la **carnitina**, necessaria a produrre energia, è coinvolta anche nella regolazione della *soglia di stanchezza*.

za; altri componenti agiscono prevalentemente o esclusivamente su un singolo stadio: la **vitamina E** è quasi esclusivamente coinvolta nella rimozione dei RL. L'effetto complessivo è quindi di tipo additivo e talvolta sinergico. Nei successivi paragrafi si riportano alcuni esempi del ruolo svolto a diversi livelli da alcune di queste sostanze.

Ridotta capacità di produrre/utilizzare energia

La minore capacità di produrre energia può essere correlata sia a oggettiva carenza di alcuni nutrienti per *ridotto assorbimento intestinale* (o a causa di una *dieta povera*), sia a ridotta capacità di produrre energia per deficit di alcuni mediatori.

Acetil-L-Carnitina (ALC)

Il deficit di acetil-L-carnitina e della sua forma deacetilata (L-carnitina), determina disregolazione del flusso di gruppi acetile nella membrana mitocondriale con impatto diretto sul ciclo di Krebs, come dimo-

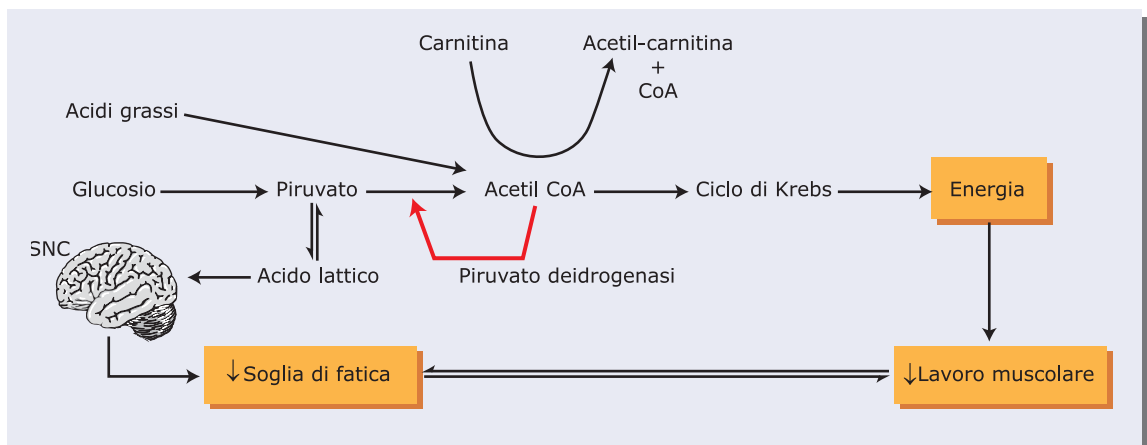
strato dal ridotto consumo di ossigeno (-25%) in presenza di deficit di carnitina⁴⁰.

Le conseguenze del deficit di carnitina nei soggetti dializzati sono state ampiamente dimostrate sia come riduzione della capacità contrattile sia come atrofia muscolare, un fenomeno reversibile dopo supplementazione esogena di ALC, con incremento del diametro delle fibre muscolari di tipo I e II del 7%⁴¹. La L-carnitina costituisce anche l'esempio tipico di doppia azione: produzione dell'energia e controllo dell'intero processo energetico (funzione di sensore). In figura 4 è ben rappresentato il possibile coinvolgimento della carnitina nel rilevare e regolare la soglia di fatica.

Creatina: effetti muscolari

Oltre il 95% di tutta la creatina corporea si trova nel muscolo, per la maggior parte (60-65%) nella forma fosforilata, come *fosfocreatina* (F-Cr). Le conoscenze sul ruolo cruciale di questo derivato aminoaci-

Figura 4. Produzione di energia e controllo dei processi energetici: ruolo della carnitina. Se la generazione di Acetil-CoA eccede le possibilità di utilizzo del ciclo di Krebs, per esempio a causa del deficit di carnitina, la sua produzione è conseguentemente regolata verso il basso inibendo la piruvato deidrogenasi (freccia rossa). L'inibizione di questo enzima determina eccesso di piruvato, che viene convertito in acido lattico, un potente segnale di fatica per il SNC.



dico nel metabolismo energetico si sono rapidamente accumulate a partire dalla metà degli anni '90, quando fu dimostrato che la supplementazione con creatina faceva incrementare le concentrazioni muscolari di F-Cr di oltre il 20%⁴². Poiché la fosfocreatina cede un gruppo fosfato all'adenosin-difosfato (ADP) per formare ATP secondo l'equazione $F-Cr + ADP \rightarrow Cr + ATP$, è ipotizzabile che la creatina sia la forma più comoda di immagazzinamento dell'energia nel muscolo perché prontamente disponibile e reintegrabile. Nei soggetti a dieta vegetariana totale, la supplementazione con creatina induce un rapido ed impressionante aumento della performance muscolare⁴³. Risultati importanti sono stati anche ottenuti nella riabilitazione di soggetti con atrofia muscolare da disuso⁴⁴. In un recente trial clinico la supplementazione con creatina ha dimostrato di ridurre la debolezza muscolare in soggetti con miopatie infiammatorie idiopatiche non responsivi ad altro trattamento⁴⁵.

Creatina: effetti centrali

Assai interessanti sono anche gli studi più recenti sul ruolo della creatina a livello centrale. Già nel 1999 era stato osservato che la supplementazione con creatina determinava incrementi della molecola in specifiche aree cerebrali⁴⁶. Successivamente è stato dimostrato che la supplementazione con creatina è in grado di abrogare gli effetti della privazione forzata del sonno (dismetria, umore, capacità di compiere operazioni mentali)⁴⁷. In un precedente studio Watanabe e collaboratori avevano dimostrato che la supple-

mentazione con creatina era in grado di prevenire la fatica mentale migliorando il coefficiente di ossigenazione cerebrale⁴⁸. Un altro recente studio ha dimostrato che il metilfenidato, un potente stimolatore centrale utilizzato per contrastare la stanchezza e la sonnolenza associata ad alcune patologie o ad alcuni trattamenti aumenta l'attività della creatin-chinasi cerebrale, suggerendo che un deficit di enzima o di substrato (creatina) può essere implicato nella stanchezza psicofisica che caratterizza queste condizioni⁴⁹.

Acido pantotenico

L'acido pantotenico è direttamente coinvolto nella produzione di energia, essendo substrato necessario alla sintesi di CoA di cui costituisce la porzione centrale, e la sua azione si esprime quindi più a monte della carnitina. In carenza di acido pantotenico si riduce quindi la disponibilità di CoA. Di conseguenza, il deficit di acido pantotenico comporta la ridotta utilizzazione degli acidi grassi per ridotta disponibilità di CoA. La condizione che si sviluppa si caratterizza per ridotta tolleranza allo sforzo muscolare e parallelo incremento dei corpi chetonici nel fegato, a conferma del viraggio metabolico⁵⁰.

Aspartato e asparagina

Effetti ergogeni. L'asparagina origina dall'acido aspartico per deamidazione. L'acido aspartico, a sua volta, costituisce, attraverso la via delle transaminasi, il precursore dell'acido ossalacetico, metabolita cruciale del ciclo di Krebs. La supplementazione con questi due aminoacidi

aumenta la capacità muscolare submassimale del 20-50% nell'uomo, allungando il tempo di esaurimento energetico⁵¹. Questi risultati sono stati confermati successivamente da altri Autori, rilevando una capacità di tollerare lo sforzo durante esercizio intermedio per un tempo maggiore (+40%) dopo supplementazione con asparagina, aspartato e carnitina⁵².

Effetti defaticanti. Questi due aminoacidi potrebbero tuttavia agire anche regolando la tolleranza allo sforzo attraverso meccanismi di regolazione centrale: nello studio appena citato, Lancha e collaboratori notarono che il tempo di esaurimento delle riserve energetiche era mediato dalle concentrazioni plasmatiche di triptofano, un neurotrasmettore precursore della dopamina⁵².

Un altro sistema di controllo della fatica psicofisica sembra essere mediato dal coinvolgimento dell'aspartato nel ciclo dell'urea, abbassando i livelli di ammoniaca, le cui concentrazioni tissutali indicano l'avvenuta saturazione da sforzo muscolare^{53,54}.

Taurina

Effetti ergogeni. La taurina, sintetizzata nel fegato a partire dalla cisteina, svolge nume-

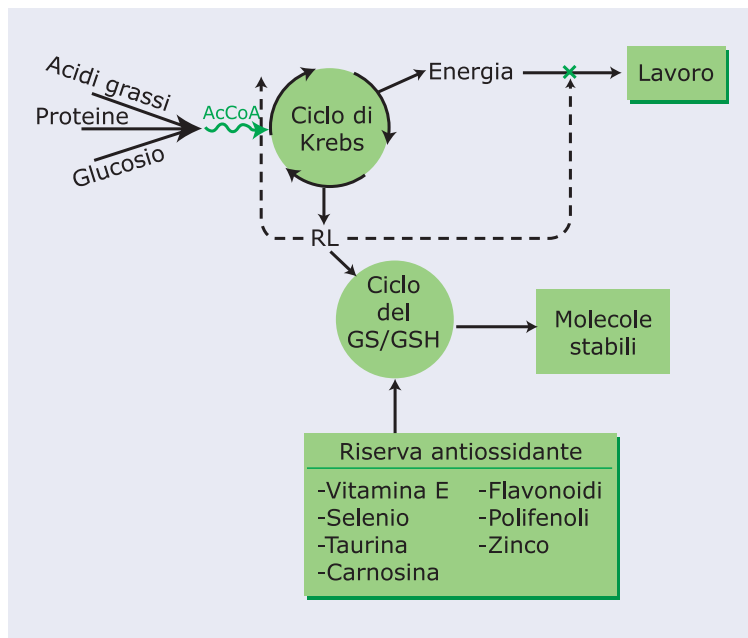
La somministrazione di un supplemento multicomponente consente un approccio multimodale all'astenia, fornendo sia i substrati ergogeni sia quelli coinvolti nella modulazione della soglia di fatica.

rose funzioni fisiologiche, parte a supporto del metabolismo energetico e parte dirette a ridurre lo stress ossidativo. Per quanto riguarda gli aspetti energetici, è stato dimostrato che supplementi di taurina (0.5 g/kg/die) per due settimane a ratti adulti inducono maggior resistenza allo sforzo compiuto su tappeto rotante⁵⁵. In uno studio clinico la supplementazione con taurina ha migliorato la sintomatologia anginosa e l'insorgenza del dolore da claudicatio in soggetti aterosclerotici⁵⁶.

Effetti antiossidanti/antinfiammatori. La taurina è in grado di neutralizzare l'acido ipocloroso (Cl-OH), un ossidante di numerose proteine strutturali ed enzimatiche. Il rilascio di acido ipocloroso nei capillari venosi del muscolo dai leucociti determina gravi effetti tossici sia sull'intima che sulle emazie circolanti. Tali effetti sono controbilanciati dalla taurina che potrebbe migliorare la deformabilità eritrocitaria ed il ritorno venoso, accelerando il flusso dei prodotti del catabolismo muscolare (meccanismi defaticanti).

Effetti centrali. Studi recenti hanno dimostrato che la taurina è presente anche in alcune regioni del SNC (*nucleus accumbens*, ipotalamo, etc), dove funge da neurotrasmettitore, attivando il recettore per l'acido γ -amminobutirrico (GABA) coinvolto nella decodifica di molti segnali neurochimici, compresi il tono dell'umore e l'aggressività^{31,57}. Non si può escludere il suo coinvolgimento anche sulla regolazione della soglia del dolore muscolare (crampi) e di affaticamento.

Figura 5. Meccanismi defaticanti: la neutralizzazione dei radicali liberi con la formazione di molecole stabili permette al ciclo di Krebs di non "ingolfarsi" e continuare a produrre energia con elevata resa termodinamica.



Magnesio (Mg^{++})

Per quanto riguarda questo catione le sue funzioni nei meccanismi contrattili del muscolo, nella trasmissione nervosa e nell'omeostasi salina sono note da decenni. Deficit di Mg^{++} si accompagna a precoce stanchezza muscolare, con **rapida insorgenza di crampi**. Si tratta di uno ione *facilmente depleto dall'esercizio fisico, poiché l'introito alimentare è spesso inadeguato, in particolare nella donna in post-menopausa*: in questi soggetti è stato dimostrato che supplementi di Mg^{++} possono indurre replezione dello ione nelle emazie e nel muscolo striato e che il ripristino di concentrazioni adeguate si associa a maggior consumo di O_2 e ad una più elevata frequenza cardiaca durante sforzo submassimale, con aumento significativo della performance muscolare⁵⁸. Il consumo di lat-

te e derivati caseari è suggerito proprio per aumentare le concentrazioni di Mg^{++} e Ca^{++} nei soggetti a rischio di carenza alimentare.

Potassio (K^+)

Per quanto riguarda lo ione K^+ non esiste processo cellulare nel quale non sia coinvolto, dal mantenimento dei potenziali elettrici trans-membrana al bilancio elettrolitico (pressione arteriosa). I due ioni (Mg^{++} e K^+) sono fra loro interdipendenti, in quanto l'organismo non è in grado di trattenere il potassio in assenza di adeguate concentrazioni di magnesio.

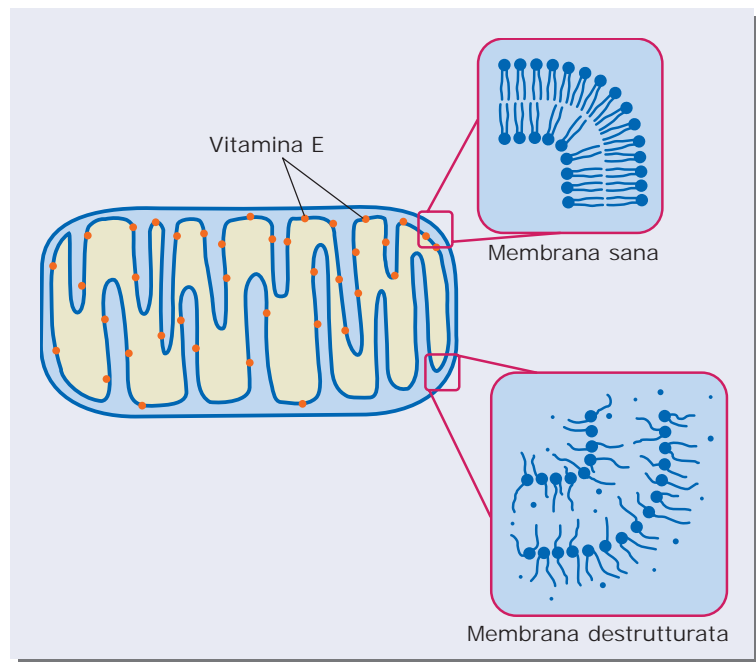
Fatica e stress ossidativo: i meccanismi defaticanti

Come precedentemente riportato, la produzione di energia è O_2 -dipendente per circa l'80% del processo energetico. I fattori di regolazione dello

sforzo sono numerosi ed agiscono in varie fasi: in assenza di O_2 lo sforzo muscolare è regolato precocemente dalle concentrazioni di **acido lattico**, mentre in aerobiosi il processo è regolato da alcuni radicali liberi (RL) dell'ossigeno e dell'azoto, per esempio perossido di idrogeno (H_2O_2) ed **ammoniaca** (NH_3). Se non neutralizzati, il loro accumulo rallenta la combustione (ciclo di Krebs), inviando segnali di avvenuta saturazione (stanchezza muscolare). Questo meccanismo di controllo a feed-back è stato descritto in figura 4 per quanto riguarda l'acido lattico, ma sistemi analoghi coinvolgono anche l'ammoniaca ed altri cataboliti. Tali prodotti della combustione devono quindi essere continuamente neutralizzati e ciò si verifica attraverso vari sistemi di ossido-riduzione, fra

loro complementari e/o vicarianti, il più importante dei quali è quello del glutatione ridotto (GSH). L'eccedenza di RL determina uno squilibrio, definito *stress ossidativo*. L'equilibrio fra specie prodotte e specie neutralizzate è mantenuto dalla bilancia ossidativa, un complesso sistema nel quale le sostanze antiossidanti sia direttamente che indirettamente, neutralizzano i radicali prodotti formando molecole stabili (figura 5). Il pool di sostanze antiossidanti, la *riserva antiossidante*, è quindi continuamente depauperata dal rilascio di RL, e va quindi reintegrata. Le sostanze naturali con proprietà antiossidanti sono molteplici, ma la vitamina E (alfa-tocoferolo) è certamente quella più nota. Altri antiossidanti naturali sono i polifenoli, i flavonoidi, il selenio, la carnosina e lo zinco.

Figura 6. Ruolo della vitamina E (•) nella neutralizzazione dei radicali liberi dell'ossigeno: la molecola è concentrata sulla membrana mitocondriale interna. Nel dettaglio sono visibili una porzione di membrana "sana" ed una distrutturata dall'eccesso di radicali liberi non neutralizzati prodotti durante il ciclo di Krebs.



Vitamina E

È una vitamina liposolubile, presente in elevate quantità sulla membrana mitocondriale interna, ove neutralizza *sul nascere* i RL prodotti dal ciclo di Krebs, come dimostrato dalla deplezione della molecola dopo poche ore dallo svolgimento di un esercizio intenso⁵⁹. Per quanto la vitamina E sia presente in numerosi vegetali, non è insolito trovare bassi livelli della molecola in alcuni soggetti (fumatori, etilisti, etc) probabilmente depleta proprio dall'esaltato stress ossidativo presente in queste condizioni cliniche. Ridotte concentrazioni di vitamina E sulla membrana interna facilitano la perossidazione lipidica della membrana mitocondriale, che diventa meno fluida e perde importanti proprietà biologiche^{60,61}. In figura 6 è schematizzato l'effetto deleterio dei RL sulla membrana mitocondriale.

Deplezione muscolare di vitamina E è stata osservata in roditori non supplementati e sottoposti ad intenso esercizio fisico rispetto agli animali supplementati, nei quali non solo le concentrazioni tissutali della vitamina erano più elevate ma erano anche inversamente proporzionali a quelle di malondialdeide (MDA), un marker di stress ossidativo, definendo una *relazione diretta fra consumo di vitamina E e neutralizzazione dei RL*⁶².

Nei soggetti anziani è stata osservata ridotta densità di vitamina E sulla membrana mitocondriale interna e, a tale deficit, si associa disfunzione della catena respiratoria, la sede di sintesi dell'ATP⁶¹. Gli effetti deleteri della deplezione di vitamina E sulla performance muscolare sono stati

I meccanismi defaticanti fisiologici sono prevalentemente associati alla capacità dell'organismo di "rimuovere" molecole del metabolismo ossidativo che inviano segnali di avvenuta saturazione enzimatica. La capacità di rimozione è garantita dall'equilibrio della bilancia ossidativa.

verificati in una popolazione di anziani (>75 anni) sia sedentari che sottoposti a training; supplementati con vitamina E o placebo per la durata di 16 settimane⁶³. Al termine dello studio i soggetti supplementati con vitamina E hanno evidenziato una migliore performance cardiovascolare, con aumento del VO_2 max (tolleranza allo sforzo) e riduzione della perossidazione lipidica.

Carnosina

La carnosina è un dipeptide proveniente dalla coniugazione della β -alanina con l'istidina, presente in elevate concentrazioni nel muscolo striato ed in alcune aree del SNC; esercita effetti neuro- e muscolo-protettivi con varie modalità, in particolare attraverso la neutralizzazione di RL dell'ossigeno e del cloro (ipoclorito)⁶⁴⁻⁶⁶.

Rimozione dei RL. Il ruolo della carnosina nel ritardare la fatica è stato dimostrato misurando le concentrazioni muscolari della molecola dopo esercizio ripetuto⁶⁷. Quando le concentrazioni di carnosina nel muscolo scendevano al di sotto di un valore soglia (-14% rispetto al basale) compariva stanchezza, che poteva essere annullata dopo reple-

zione del dipeptide. Che l'effetto anti-fatica si realizzi attraverso meccanismi antiossidanti, si deduce dall'osservazione che il suo consumo muscolare correla con la riduzione dei marker di ossidazione. Un altro effetto defaticante è stato recentemente ipotizzato e sembrerebbe correlato alla neutralizzazione del perossido di idrogeno generato a livello muscolare: la formazione di H_2O_2 riduce infatti la *deformabilità eritrocitaria*, rendendo le emazie incapaci di attraversare i capillari di calibro minore, riducendo quindi la perfusione con comparsa di fatica precoce⁶⁸.

Studi recenti suggeriscono inoltre che la molecola possa essere implicata anche nella protezione dagli effetti secondari dell'iperglicemia nel diabete, una condizione caratterizzata da elevato stress ossidativo. Nel diabete la carnosina sembra proteggere, con meccanismi simili (riduzione dello stress ossidativo), sia le lipoproteine e le membrane cellulari dalla glicosilazione, sia i podociti e le cellule mesangiali, rallentando quindi la progressione verso la nefropatia⁶⁹⁻⁷¹.

Effetti centrali. Proprietà antiossidanti sono espresse dalla carnosina anche nei neuroni, dove lo stress ossidativo è minore rispetto al muscolo ma concentrazioni anche basse di RL possono procurare danni rilevanti^{72,73}. E' sulla base degli effetti antiossidanti che alcuni Autori hanno recentemente ipotizzato possibili benefici della carnosina nella malattia di Alzheimer, nell'autismo ed in alcune forme di distrofia muscolare⁷⁴⁻⁷⁶. Gli effetti a livello centrale della

carnosina non sono ad oggi completamente noti, ma l'azione antiossidante sembra essere quella prevalente, stabilizzando enzimi chiave nei processi ossidoriduttivi⁷³. E' probabile che tali meccanismi possano modulare anche la soglia alla fatica o la percezione della stessa.

Selenio

Il selenio (Se) è un minerale traccia, utilizzato da molte vie metaboliche e dotato di elevata attività antiossidante. Esso è prevalentemente legato alla cisteina come selenocisteina ed esprime la sua attività riducente prevalentemente come cofattore della glutatione-perossidasi, una seleno-glicoproteina fondamentale nel sistema del glutatione⁷⁷⁻⁷⁹. Le concentrazioni di selenio negli alimenti dipendono dalla presenza del minerale nel terreno e quindi nel foraggio utilizzato per l'alimentazione animale, con carenze nutrizionali severe in alcune aree rurali della Cina e della Russia, dove sono stati riscontrati sia casi di cardiomiopatia di Keshan che di cretinismo endemico mixedematoso^{80,81}. In soggetti con deficit di selenio è stata riportata alterata biochimica muscolare, con fatica, debolezza prossimale ed incremento della creatin-chinasi sierica⁸². Tali effetti sembrano essere riconducibili alla ridotta capacità di rimuovere i radicali liberi e sono abrogati dalla supplementazione esogena di selenio.

Il coinvolgimento del selenio nei processi di ossidoriduzione è stato dimostrato in un elegante esperimento nel quale 12 soggetti sani, supplementari con Se e sottoposti a training muscolare per 10 settime-

ne, sono stati comparati a 12 soggetti non supplementati⁸³. Le biopsie muscolari esaminate al microscopio elettronico hanno rilevato un incremento dell'apparato mitocondriale, sia in estensione complessiva sia come superficie occupata dal singolo mitocondrio (figura 7).

Poiché il selenio non può essere metabolizzato per produrre energia, l'incremento dell'apparato mitocondriale può essere attribuito solo ad una migliore combustione dei substrati esistenti.

Ai fini dell'anergia muscolare tipica della sindrome astenica non va però sottovalutato il ruolo svolto dal selenio nella sintesi degli ormoni tiroidei, direttamente coinvolti nella regolazione del metabolismo basale^{84,85}. La stanchezza muscolare è infatti il sintomo di esordio dell'ipotiroidismo (carenza di tri-iodotirosina -

T3-) che, a livello metabolico si traduce in un ridotto consumo di grassi e glicogeno, con parallelo incremento dei lipidi plasmatici. La T3 è prodotta principalmente per deiodinazione dell'anello esterno della tetraiodotirosina (T4), conversione catalizzata dalla deiodinasi III, un enzima Se-dipendente⁸⁶. In studi clinici è stato dimostrato che la supplementazione con selenio *non solo accelera il metabolismo energetico, determinando maggiore utilizzazione degli acidi grassi liberi, ma migliora anche il tono muscolare, l'umore e le capacità cognitive, tutte funzioni compromesse nell'astenico*^{85,87}.

Zinco

Lo zinco (Zn) è un metallo essenziale per la sintesi di enzimi e coenzimi implicati nella sintesi e nel metabolismo di varie ammine biogene (anidra-

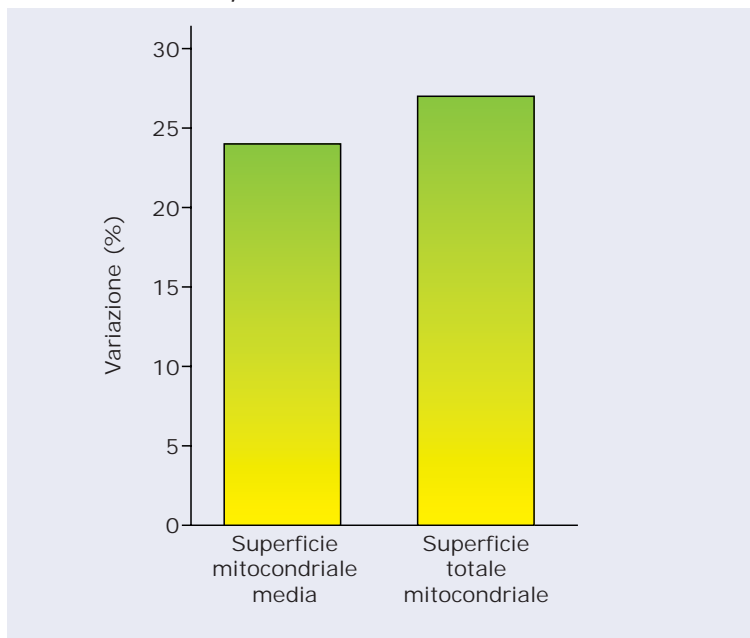
si carbonica, carbossipeptidasi, superossidodismutasi citosolica, etc), di vari neurotrasmettitori (glutammato ed acido γ -amminobutirrico) e proteine preposte alla repressione-derepressione di geni di controllo (recettori per vitamina D, steroidi, acido retinoico)⁸⁸⁻⁹⁰. Nel plasma e nel testicolo lo Zn è legato a proteine prevalentemente enzimatiche, mentre come ione (Zn^{++}) è implicato nella trasmissione nervosa. Nel SNC oltre il 10% di tutto lo zinco si trova nelle vescicole sinaptiche dei neuroni glutamatergici, soprattutto nell'ippocampo e nel nucleo paraventricolare, sedi di elaborazione dei segnali provenienti dalla periferia⁹¹.

Gli effetti antiossidanti dello zinco sono stati recentemente valutati in 1.108 soggetti, per una quota dei quali (n=108), è stato possibile verificare le concentrazioni plasmatiche di Zn e l'attività di 3 enzimi Zn-dipendenti coinvolti nella bilancia ossidativa, sia prima che dopo supplementazione: 1) superossidodismutasi plasmatica; 2) catalasi; 3) glutatione-perossidasi⁹². Dopo supplementazione sono state registrate sia concentrazioni plasmatiche maggiori di Zn rispetto al basale sia aumentata attività dei tre enzimi, suggerendo possibili effetti benefici sullo stress ossidativo anche in soggetti apparentemente sani.

Conclusioni

La sindrome astenica, pur considerata banale, interessa soggetti di tutte le fasce di età, con impatto rilevante sulla qualità di vita e sul rendimento professionale. La patogenesi

Figura 7. Aumento della superficie media di ciascun mitocondrio e della superficie complessiva mitocondriale per fibra muscolare dopo training per 10 settimane e supplementazione di selenio. (Dati da Zamora et al 1995⁸³).



non è totalmente nota, ma sembrano giocare un ruolo rilevante vari meccanismi di controllo, sia a livello centrale sia a livello periferico, nonché errori nella decodifica dei segnali di stanchezza. La somministrazione di sostanze ergogene per una migliore produzione ed utilizzazione dell'energia, insieme ad adeguate quantità di antiossidanti necessari per mantenere effi-

ciente il metabolismo energetico grazie alla neutralizzazione dei prodotti della combustione (meccanismi defaticanti), costituisce una opportunità, sia perché tutti i soggetti astenici possono beneficiare di tale misura sia per l'assenza di effetti avversi. La variazione di alcune abitudini e stili di vita con altre più sane è inoltre condizione essenziale per migliorare la sin-

tomatologia. La supplementazione con un integratore multicomponente, che contenga sia precursori energetici sia sostanze antiossidanti, consente di perseguire più facilmente gli obiettivi fissati. E' auspicabile il disegno di studi controllati e randomizzati per valutare l'efficacia delle sostanze ergogene, secondo le regole della evidence-based medicine. **UIM**

Bibliografia

1. Working Group of the Royal Australasian College of Physicians. Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines—2002. *Med J Aust* 2002; 176 (Suppl):S23-S56.
2. Moncrieff G, Fletcher J. Tiredness. *BMJ* 2007; 334:1221-1222.
3. Bultmann U, Kant I, Kasl SV, *et al.* Fatigue and psychological distress in the working population: psychometrics, prevalence, and correlates. *J Psychosom Res* 2002; 52:445-452.
4. Cathebras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, *et al.* Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med* 1992; 7:276-286.
5. Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, *et al.* Patients with fatigue in general practice: a prospective study. *BMJ* 1993; 307:103-106.
6. Lavidor M, Weller A, Babkoff H. How sleep is related to fatigue. *Br J Health Psychol* 2003; 8(Pt 1):95-105.
7. Lipowski ZJ. Somatization: the concept and its clinical application. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1358-1368.
8. Neu D, Mairesse O, Hoffmann G, *et al.* Sleep quality perception in the chronic fatigue syndrome: correlations with sleep efficiency, affective symptoms and intensity of fatigue. *Neuropsychobiology* 2007; 56:40-46.
9. Avlund K, Rantanen T, Schroll M. Factors underlying tiredness in older adults. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19:16-25.
10. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:372-379.
11. Cullen W, Kearney Y, Bury G. Prevalence of fatigue in general practice. *Ir J Med Sci* 2002; 171:10-12.
12. Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, *et al.* Patients who consult with tiredness: frequency of consultation, perceived causes of tiredness and its association with psychological distress. *Br J Gen Pract* 1994; 44:413-416.
13. Komaroff AL, Fagioli LR, Dolittle TH, *et al.* Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med* 1996; 101:281-290.
14. Tait P. Tiredness in general practice. *Aust Fam Physician* 2003; 32:870.
15. Wessely S. Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 134 (9 Pt 2):838-843.
16. Servaes P, van der WS, Prins J, *et al.* Fatigue in disease-free cancer patients compared with fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Support Care Cancer* 2001; 9:11-17.
17. Avlund K, Damsgaard MT, Sakari-Rantala R, *et al.* Tiredness in daily activities among nondisabled old people as determinant of onset of disability. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:965-973.
18. Hickie IB, Hooker AW, Hadzi-Pavlovic D, *et al.* Fatigue in selected primary care settings: sociodemographic and psychiatric correlates. *Med J Aust* 1996; 164:585-588.
19. Huibers MJ, Bultmann U, Kasl SV, *et al.* Predicting the two-year course of unexplained fatigue and the onset of long-term sickness absence in fatigued employees: results from the Maastricht Cohort Study. *J Occup Environ Med* 2004; 46:1041-1047.
20. Kenter EG, Okkes IM, Oskam SK. Tiredness in Dutch family practice. Data on patients complaining of and/or diagnosed with "tiredness". *Fam Pract* 2003; 20:434-440.
21. Calverton MD. Health behaviour in school-aged children, 1997-1998. *Macro International Report* 2002.
22. Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, *et al.* Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ* 1994; 308:763-766.
23. Perros P. A 69-year-old female with tiredness and a persistent tan. *PLoS Med* 2005; 2:e229.
24. Petersen S, Bergström E, Bruhlin C. High prevalence of tiredness and pain in young schoolchildren. *Scand J Public Health* 2003; 31:367-374.
25. Simon G, Gater R, Kisely S, *et al.* Somatic symptoms of distress: an international primary care study. *Psychosom Med* 1996; 58:481-488.

26. Nijrolder I, Van der Horst HE, Van der Windt DAWM. Prognosis of fatigue. A systematic review. *J Psychosom Res* 2008; 64:335-349.
27. Balon R. Mood, anxiety, and physical illness: body and mind, or mind and body? *Depress Anxiety* 2006; 23:377-387.
28. O'Connell E. Mood, energy, cognition, and physical complaints: a mind/body approach to symptom management during the climacteric. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34:274-279.
29. Koga Y, Takahashi H, Oikawa D, *et al.* Brain creatine functions to attenuate acute stress responses through GABAergic system in chicks. *Neuroscience* 2005; 132:65-71.
30. Nakao M, Barsky AJ. Clinical application of somatosensory amplification in psychosomatic medicine. *Biopsychosom Med* 2007; 1:17.
31. Albrecht J, Schousboe A. Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: an update. *Neurochem Res* 2005; 30:1615-1621.
32. Brouwers FM, Van Der Werf S, Bleijenberg G, *et al.* The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM* 2002; 95:677-683.
33. Koh JY. Zinc and disease of the brain. *Mol Neurobiol* 2001; 24:99-106.
34. Streck EL, Amboni G, Scaini G, *et al.* Brain creatine kinase activity in an animal model of mania. *Life Sci* 2008; 82:424-429.
35. Pae CU, Lim HK, Han C, *et al.* Fatigue as a core symptom in major depressive disorder: overview and the role of bupropion. *Expert Rev Neurother* 2007; 7:1251-1263.
36. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, *et al.* Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatr* 2006; 60:1350-1355.
37. Newsholme E, Acworth IN, Blomstrand E. Aminoacids, Brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise. In *Advances in Biochemistry*. Edited by Benzi G. John Libby Eurotext 1987:127-138.
38. Livesey G. Metabolizable energy of macronutrients. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(5 Suppl):1135S-1142S.
39. Huso ME, Hampl JS, Johnston CS, *et al.* Creatine supplementation influences substrate utilization at rest. *J Appl Physiol* 2002; 93:2018-2022.
40. Farinella Z, Fiumara A, Bianciardi P, *et al.* Effects of carnitine and acetylcarnitine isomers on mitochondrial respiration. *Int J Tissue React* 1984; 6:141-143.
41. Giovenali P, Fenocchio D, Montanari G, *et al.* Selective trophic effect of L-carnitine in type I and IIa skeletal muscle fibers. *Kidney Int* 1994; 46:1616-1619.
42. Kraemer WJ, Volek JS. Creatine supplementation. Its role in human performance. *Clin Sports Med* 1999; 18:651-666.
43. Burke DG, Chilibeck PD, Parise G, *et al.* Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in vegetarians. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1946-1955.
44. Hespel P, Eijnde BO, Van Leemputte M, *et al.* Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alter the expression of muscle myogenic factors in humans. *J Physiol* 2001; 536: 625-633.
45. Chung YL, Alexanderson H, Pipitone N, *et al.* Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 57:694-702.
46. Dechent P, Powels PJW, Wilken B, *et al.* Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine monohydrate. *Regul Integra Comp Physiol* 1999; 46:R698-R704.
47. McMorris T, Harris RC, Swain J, *et al.* Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology* 2006; 185:93-103.
48. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res* 2002; 42:279-285.
49. Scaini G, Fagundes AO, Rezin GT, *et al.* Methylphenidate increases creatine kinase activity in the brain of young and adult rats. *Life Sci* 2008; 83:795-800.
50. Smith CM, Narrow CM, Kendrick ZV. The effect of pantothenate deficiency in mice on their metabolic response to fast and exercise. *Metabolism* 1987; 36:115-121.
51. Ahlberg B, Ekelund LG, Nilsson CG. Effect of potassium-magnesium-aspartate on the capacity for prolonged exercise in man. *Acta Physiol Scand* 1968; 74:238-245.
52. Lancha AH Jr, Recco MB, Abdalla DS, *et al.* Effect of aspartate, asparagine, and carnitine supplementation in the diet on metabolism of skeletal muscle during a moderate exercise. *Physiol Behav* 1995; 57:367-371.
53. Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, *et al.* Role of the glutamate dehydrogenase reaction in furnishing aspartate nitrogen for urea synthesis: studies in perfused rat liver with 15N. *Biochem J* 2003; 376 (Pt 1):179-188.
54. Gebhardt R, Beckers G, Gaultz F, *et al.* Treatment of cirrhotic rats with L-ornithine-L-aspartate enhances urea synthesis and lowers serum ammonia levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283:1-6.
55. Yatabe Y, Miyakawa S, Miyazaki T, *et al.* Effects of taurine administration in rat skeletal muscles on exercise. *J Orthop Sci* 2003; 8:415-419.

56. McCarthy MF. The reported clinical utility of taurine in ischemic disorders may reflect a down-regulation of neutrophil activation and adhesion. *Med Hypotheses* 1999; 53:290-299.
57. Olive MF, Mchmert KK, Hodge CW, *et al.* Modulation of extracellular neurotransmitter levels in the nucleus accumbens by a taurine uptake inhibitor. *Eur J Pharmacol* 2002; 409:291-294.
58. Lukaski HC, Nielsen FH. Dietary magnesium depletion affects metabolic responses during submaximal exercise in postmenopausal women. *J Nutr* 2002; 132:930-935.
59. Schneider M, Niess AM, Rozaario F, *et al.* Vitamin E supplementation does not increase the vitamin C radical concentration at rest and after exhaustive exercise in healthy male subjects. *Eur J Nutr* 2003; 42:195-200.
60. Berthiaume JM, Oliveira PJ, Fariss MW, *et al.* Dietary vitamin E decreases doxorubicin-induced oxidative stress without preventing mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* 2005; 5:257-267.
61. Rafique R, Schapira AH, Cooper JM. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in ageing; influence of vitamin E deficiency. *Free Radic Res* 2004; 38:157-165.
62. Asha Devi S, Prathima S, Subramanyam MV. Dietary vitamin E and physical exercise: II. Antioxidant status and lipofuscin-like substances in aging rat heart. *Exp Gerontol* 2003; 38:291-297.
63. Jessup JV, Horne C, Yarandi H, *et al.* Effects of endurance exercise and vitamin E on oxidative stress in the elderly. *Biol Res Nurs* 2003; 5:47-55.
64. Klebanov GI, Teselkin YuO, Babenkova IV, *et al.* Effect of carnosine and its components on free-radical reactions. *Membr Cell Biol* 1998; 12:89-99.
65. Chan KM, Decker EA. Endogenous skeletal muscle antioxidants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1994; 34:403-426.
66. Wang AM, Ma C, Xie ZH. Use of carnosine as a natural anti-senescence drug for human beings. *Biochemistry* 2000; 65:869-871.
67. Dupin AM, Stvolinskii SL. Changes in carnosine levels in muscles working in different regimens of stimulation. *Biokhimiya* 1986; 51:160-164.
68. Aydogan S, Yapislar H, Artis S. Impaired erythrocytes deformability in H(2)O(2)-induced oxidative stress: protective effect of L-carnosine. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39(1-4):93-98.
69. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkotter P, *et al.* Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNDP1. *Diabetes* 2005; 54:2320-2327.
70. Reddy VP, Garrett MR, Perry G, *et al.* Carnosine: a versatile antioxidant and antiglycating agent. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005; 2005:pe12.
71. Rashid I, van Reyk DM, Davies MJ. Carnosine and its constituents inhibit glycation of low-density lipoproteins that promotes foam cell formation in vitro. *FEBS Lett* 2007; 581:1067-1070.
72. Kohen R, Yamamoto Y, Cundy KC. Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain. *Proc Natl Acad Sci US* 1988; 85:3175-3179.
73. Stvolinskii SL, Fedorova TN, Yuneva MO, *et al.* Protective effect of carnosine on Cu, Zn-superoxide dismutase during impaired oxidative metabolism in the brain in vivo. *Bull Exp Biol Med* 2003; 135:130-132.
74. Hipkiss AR. Could carnosine or related structures suppress Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2007; 11:229-240.
75. Chez MG, Buchanan CP, Aïmovitc MC, *et al.* Double blind placebo controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2002; 17:833-837.
76. Stuerenburg HJ. The roles of carnosine in aging of skeletal muscle and in neuromuscular diseases. *Biochemistry* 2000; 65:862-865.
77. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001; 4:593-599.
78. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:391-402.
79. Takahashi K, Avissar N, Whittin J, *et al.* Purification and characterization of human plasma glutathione peroxidase a selenoglycoprotein distinct from the known cellular enzyme. *Arch Biochem Biophys* 1987; 256:677-686.
80. Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, *et al.* Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:1288-1294.
81. Levander OA and Beck MA. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56:5-21.
82. Chariot P, Bignani O. Skeletal muscle disorders associated with selenium deficiency in humans. *Muscle Nerve* 2003; 27:662-668.
83. Zamora AJ, Tessier F, Marconnet P, *et al.* Mitochondria changes in human muscle after prolonged exercise, endurance training and selenium supplementation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1995; 71:505-511.
84. Köhrle J, Jakob F, Contempré B. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev* 2005; 26:944-984.
85. Hawkes WC, Keim NL. Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *J Nutr* 2003; 133:3443-3448.
86. Ramage M, Pallud S, Esfandiari A, *et al.* Evidence that type III iodothyronine deiodinase in rat astrocyte is a selenoprotein. *Endocrinology* 1996; 137:3021-3025.
87. Sher L. Role of thyroid hormo-

- nes in the effects of selenium on mood, behavior, and cognitive function. *Med Hypotheses* 2001; 57:80-83.
88. **Turner AJ.** Exploring the structure and function of zinc metallopeptidases: old enzymes and new discoveries. *Biochem Soc Trans* 2003; 31 (Pt 3):723-727.
89. **Takeda A, Minami A, Seki Y.** Differential effects of zinc on glutamatergic and GABAergic neurotransmitter systems in the hippocampus. *J Neurosci Res* 2004; 75:225-229.
90. **Takeda A.** Zinc homeostasis and functions of zinc in the brain. *Biometals*. 2001; 14:343-351.
91. **Huntington CE, Shay NF, Grouzmann E, et al.** Zinc status affects neurotransmitter activity in the paraventricular nucleus of rats. *J Nutr* 2002; 132:270-275.
92. **Mariani E, Mangialasche F, Feliziani FT, et al.** Effects of zinc supplementation on antioxidant enzyme activities in healthy old subjects. *Exp Gerontol* 2008; 43:445-451.