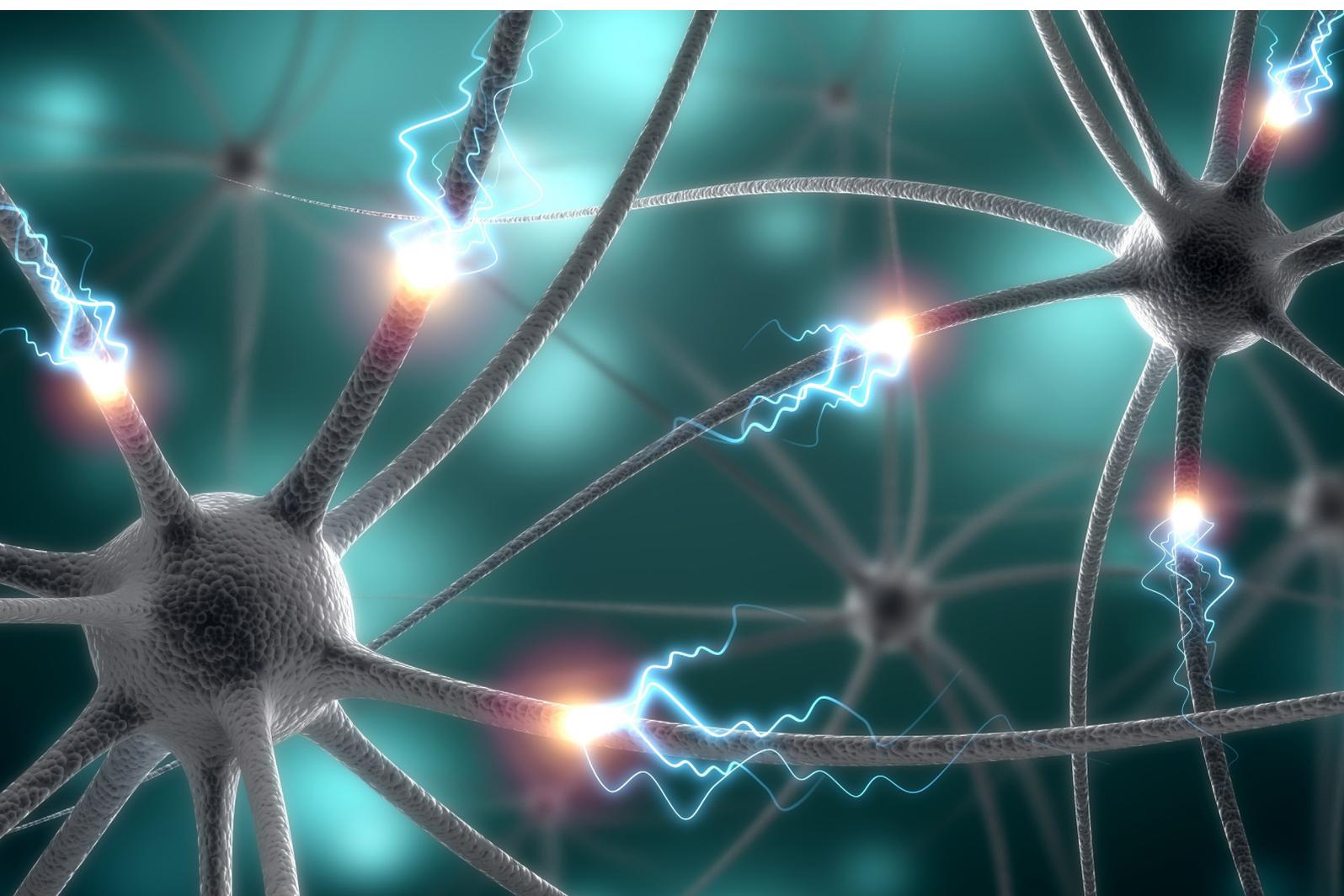


# Diagnostica del metaboloma

Disturbi da ansia e stress in seguito a pandemie o a crisi di livello mondiale



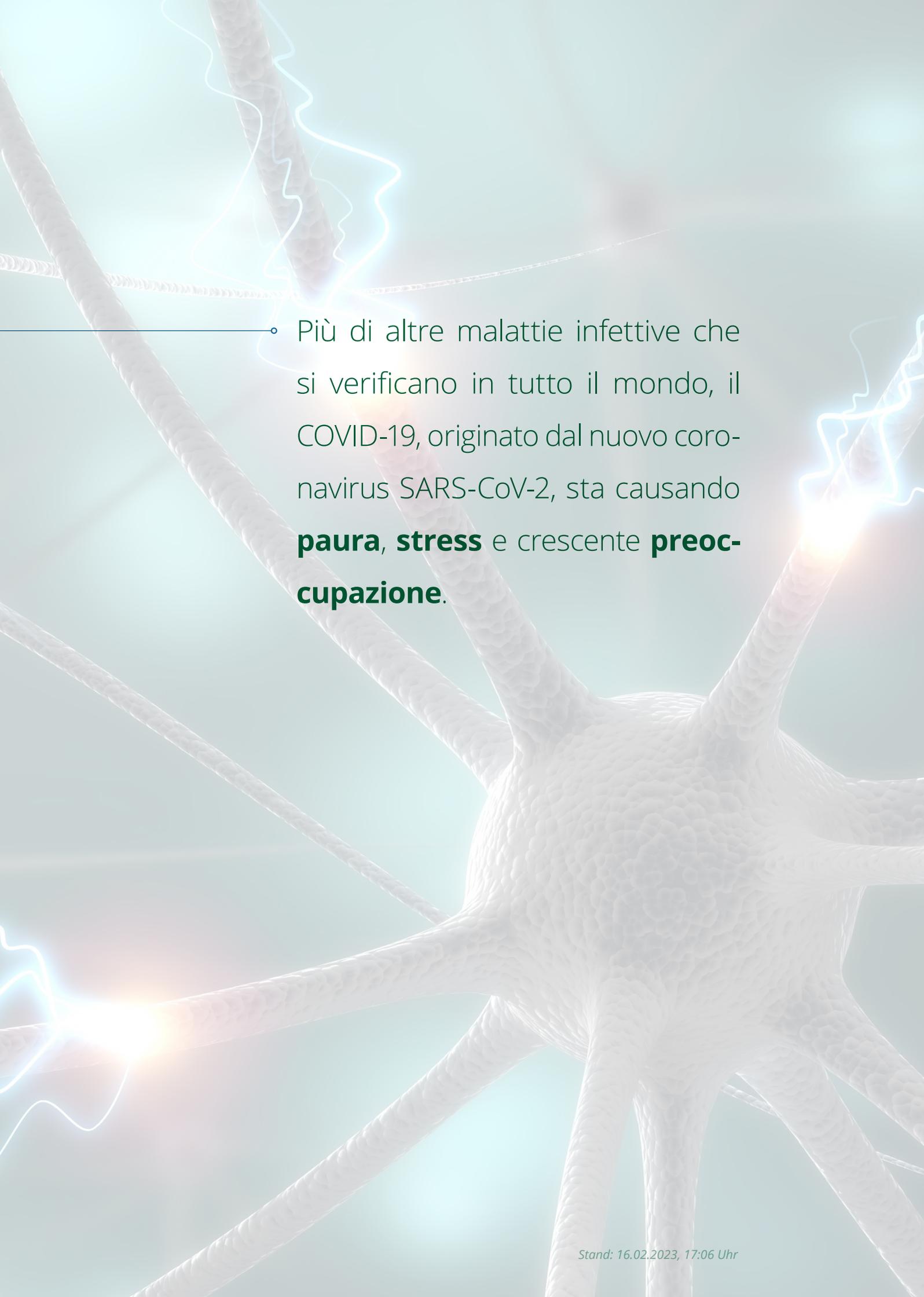
*Prof. Dr. med. Burkhard Schütz e Michelle Passarge, M.Sc.*



# Diagnostica del metaboloma

---

Disturbi da ansia e stress in seguito a pandemie o a crisi di livello mondiale

- 
- Più di altre malattie infettive che si verificano in tutto il mondo, il COVID-19, originato dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2, sta causando **paura, stress** e crescente **preoccupazione**.



## Malattie indotte dallo stress

Le pandemie non sono solamente un fenomeno medico; esse colpiscono gli individui e la società in molteplici forme causando disturbi psicologici. L'ansia e lo stress sono stati collegati all'insorgenza di malattie. Man mano che cresce la preoccupazione per la minaccia percepita, le persone cominciano ad accumulare farina, pasta, carta igienica, o anche maschere e altri materiali medici. Questa condotta è spesso seguita da comportamenti legati all'ansia, disturbi del sonno e, in generale, dal peggioramento della percezione del proprio stato di salute. Persone affette da malattie psichiche possono essere particolarmente vulnerabili agli effetti della paura e della sensazione di minaccia diffuse.

La malattia cronica è spesso associata a disturbi mentali [1, 2]. Anche i tassi di depressione aumentano notevolmente in seguito a infezioni [3, 4]. Sebbene l'impatto della pandemia di coronavirus sulla salute mentale non sia stato studiato sistematicamente, si prevede che il COVID-19, anche a causa della sua forte esposizione mediatica, avrà conseguenze per mesi. Il COVID-19 suscita paura a livello sociale. Sul piano individuale, può aggravare l'**ansia**, portare a **stress**, **depressione** o altri problemi di salute mentale non specifici. Si osservano

comunemente problemi di umore, disturbi del sonno e sintomi simili alla fobia o al panico, che portano a un aumento dell'eczema della mano, dell'**eczema della pelle** e delle **allergie** [5, 6].

Oltre ai problemi di salute dovuti alla pandemia, il grave crollo dell'economia globale, con l'aumento dei tassi di disoccupazione e numerosi fallimenti di aziende, avrà ripercussioni sulla salute delle persone. Uno studio di Ioannis Laliotis et al [7] in "The Lancet Public Health" ha esaminato le conseguenze sulla salute della crisi del debito sovrano in Grecia. Oltre all'aumento della mortalità per cause naturali, è stato osservato anche un netto aumento del **tasso di suicidio**. Le persone riferiscono di un maggiore **stress** dovuto al timore di licenziamenti, perdite di salario o cambiamenti nell'ambiente di lavoro [8]. L'ansia e i mutamenti nelle condizioni di lavoro portano spesso all'**insonnia** [9], ai sintomi del **burnout** [10] e a una maggiore incidenza di **depressione** [11].

Lo stress psicologico è un fattore importante nello sviluppo della **sindrome dell'intestino irritabile (SII)**. Le prove di studi clinici e sperimentali dimostrano che lo stress ha effetti rilevanti sulla motilità intestinale, la secrezione e la permeabilità. Le influenze indotte dallo stress condizionano l'asse intestino-cervello e spesso causano un aumento dei sintomi [12]. L'influsso dello stress nelle crisi e la preoccupazione che ne deriva non solo hanno un impatto nei pazienti affetti da SII, ma esercitano un'azione determinante anche sul decorso di malattie croniche complesse, come il **morbo di Crohn** o la **colite ulcerosa** [13].

Sperimentare una crisi, sia a causa della pandemia dovuta al COVID-19, sia a causa della conseguente grave crisi finanziaria o economica, produce effetti sulla nostra salute. Se siamo spaventati e stressati, l'equilibrio sensibile della psiche, del sistema nervoso e immunitario è sconvolto. Le persone diventano suscettibili a infezioni, infiammazioni e allergie. Lo sforzo emotivo e lo stress non solo gravano sulla mente, ma mettono anche a dura prova il sistema immunitario [14]. Si rileva un aumento sostenuto del rilascio di cortisolo e catecolamine con effetti negativi sull'organismo. Lo stress, il burnout o spesso la depressione sono accompagnati da un'infiammazione cronica subclinica, che condiziona poi importanti vie metaboliche [15]. Le conseguenze derivanti possono incidere in modo peculiare sullo sviluppo e sul decorso delle malattie.

# Influsso di paure e stress

Lo stress può essere provocato da una grande varietà di fattori: paura di un contagio, problemi di coppia o familiari a causa di divieti di contatto, così come paure esistenziali durante una crisi economica causate da una possibile imminente perdita del lavoro e quindi dello stipendio o da cambiamenti negativi nella vita lavorativa di tutti i giorni.

Tutto ciò produce stress e mette in moto un asse funzionale neuroendocrino, che porta a un aumento del rilascio di cortisolo e catecolamine.

**Il cortisolo** è senza dubbio il nostro ormone dello stress più importante. Si forma dal colesterolo e produce reazioni nell'organismo che dovrebbero permettere di affrontare situazioni di stress acuto. In cambio, il cortisolo fa aumentare il contenuto di zucchero e di trigliceridi nel sangue per fornire rapidamente al corpo grandi quantità di energia. Per ragioni evolutive, un rapido approvvigionamento di energia era un tempo importante per essere in grado di combattere o di fuggire dal pericolo. Tuttavia, i motivi attuali dello stress possono difficilmente essere gestiti con la lotta o la fuga. Le paure persistenti portano allo stress e quindi al rilascio di cortisolo, che logora il corpo [16].

Il corpo non può utilizzare l'improvviso approvvigionamento di energia, ma deve elaborarlo in modo diverso, ad esempio attraverso una maggiore secrezione di insulina. In caso di stress prolungato, anche altri effetti del cortisolo causano problemi. L'aumento della pressione sanguigna e l'incremento dei livelli di zucchero nel sangue ne sono esempi. Il ridotto afflusso di sangue alla pelle e all'intestino porta spesso a disturbi digestivi. Inoltre, il cortisolo inibisce la risposta immunitaria cellulare: sia le cellule killer naturali sia le cellule T-helper sono sopresse [17]. Questo rende le persone sotto stress suscettibili alle infezioni e favorisce la progressione del tumore.

Se lo stress cronico persiste per un lungo periodo di tempo, la produzione di ormoni dello stress nella corteccia surrenale si esaurisce [18]: la persona colpita diventa stanca, svogliata, presenta diversi disturbi fisici e le attività quotidiane sono percepite come sforzo eccessivo.

In seguito ad un evento stressante le catecolamine adrenalina, noradrenalina e dopamina vengono rilasciate entro pochi secondi. L'adrenalina prodotta nel midollo surrenale porta a un aumento della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e dell'attività mentale. Allo



stesso tempo, inibisce la difesa immunitaria cellulare [19]. La noradrenalina provoca anche un aumento della pressione sanguigna e promuove le prestazioni, la concentrazione, la motivazione e le capacità motorie. Tuttavia, come l'adrenalina, la noradrenalina ha un effetto inibitorio sulla risposta immunitaria cellulare. Infine, la dopamina è un importante neurotrasmettitore stimolante. Simile alla norepinefrina, ha un effetto positivo sulla funzione motoria, la concentrazione, lo slancio, la motivazione e le prestazioni cognitive [20]. Tutte e tre le catecolamine sono formate dalla tirosina, un amminoacido non essenziale, che a sua volta può essere sintetizzato dall'amminoacido essenziale fenilalanina. Le catecolamine, a differenza del cortisolo, sono scomposte molto rapidamente dal corpo. La loro emivita è di soli pochi minuti. Sotto stress, i livelli di catecolamina sono elevati [21]. Se il paziente soffre da tempo di stress intenso, sindrome da burnout o CFS (sindrome da affaticamento cronico), i risultati delle misurazioni sono spesso al di sotto del normale range. A causa della lunga durata dello stress le ghiandole surrenali e i neuroni si sono esauriti producendo neurotrasmettitori.

La **serotonina** è un importante neurotrasmettitore inibitore e precursore dell'ormone del sonno, la melatonina. Per la produzione di serotonina, il corpo richiede un sufficiente apporto di triptofano, che si trova negli alimenti contenenti proteine [22]. Importanti cofattori per la sintesi della serotonina sono le vitamine del complesso B, in particolare la vitamina B6 e l'acido folico così come la niacina. Infine, la serotonina contrasta lo stress, regola la pressione

sanguigna, il movimento intestinale, ha un effetto rilassante, rasserena l'umore, regola il sonno, agisce come antiansiolitico, antidepressivo e influenza positivamente numerose funzioni cerebrali [23, 24].

Lo stress prolungato, forti dolori o l'infiammazione cronica portano a una maggiore conversione del triptofano in L-chinurenina; il triptofano quindi non è più disponibile per la produzione di serotonina. La conseguenza può essere il deterioramento della vita emotiva fino alla depressione [25].

Oltre alla serotonina, il **GABA**, acido- $\gamma$ -amminobutirrico, è un altro importante neurotrasmettitore inibitore del sistema nervoso centrale. Contrasta le catecolamine eccitanti e allo stesso modo smorza la risposta allo stress mediata dal cortisolo [26]. Il GABA stabilizza la pressione sanguigna, regola l'appetito, allevia l'ansia e favorisce il sonno. È prodotto da acido glutammico, un amminoacido non essenziale che funziona come neurotrasmettitore eccitante nel sistema nervoso centrale e può essere considerato un antagonista del GABA. L'**acido glutammico** promuove l'attività motoria, l'apprendimento e la memoria [27].

## Metodi di analisi classici e nuovi

Oltre ai classici approcci diagnostici per la rilevazione di stress acuto o cronico derivate dalla determinazione di cortisolo nella saliva o di neurotrasmettitori nelle urine, vorremmo presentare anche nuovi metodi analitici, le cosiddette **analisi metabolomiche**. Esse si basano su una tecnologia estremamente moderna e permettono di avere una visione completamente nuova del complesso ma molto interessante mondo delle **malattie legate allo stress o all'ansia**.

## Metodi classici per la rilevazione di stress acuto e cronico

### Profilo giornaliero del cortisolo

Semplici test della saliva forniscono indicazioni sulla presenza di stress acuti o cronici nei vostri pazienti. In un **profilo giornaliero di cortisolo**, i livelli di cortisolo vengono misurati al mattino, a mezzogiorno e alla sera, ciascuno mediante un campione di saliva. Il decorso normale di un profilo giornaliero di cortisolo mostra un massimo al mattino, circa una o due ore dopo il risveglio. Nel corso della giornata i valori diminuiscono in modo continuativo. Nel primo pomeriggio può esserci un minimo aumento per poi raggiungere il livello più basso la sera (vedi fig. 1).



**Fig. 1**

*Decorso giornaliero dei valori del cortisolo nella saliva*

*Il grafico mostra come i livelli giornalieri di cortisolo differiscono tra persone sane, pazienti sotto stress acuto e pazienti con burnout.*

*(Fonte: illustrazione propria)*

Sotto stress acuto, i livelli di cortisolo aumentano temporaneamente. Nel profilo giornaliero ciò si evidenzia in uno, due o tutti e tre i valori.

In caso di effetti di stress cronico e prolungato, una fase di aumento dei livelli di cortisolo è seguita da un calo della concentrazione di ormoni salivari [18]. I valori misurati scendono al di sotto del range normale. All'inizio, valori diminuiti si rilevano spesso solo al mattino, in seguito anche gli altri valori giornalieri scendono al di sotto della norma. Livelli di cortisolo ridotti si riscontrano spesso in pazienti affetti da CFS o sindrome da burnout.

➔ **Profilo: O200 Cortisolo Profilo giornaliero saliva** **Testset Bio1**

### Profilo giornaliero cortisolo-DHEA

Un importante antagonista del cortisolo è il DHEA, che è in grado di eguagliare gli effetti negativi dello stress mediato dal cortisolo [28]. Influisce positivamente sui livelli di lipidi nel sangue (abbassando le LDL e aumentando le HDL), stimola la risposta immunitaria cellulare, ha un effetto antinfiammatorio e aumenta la sensibilità all'insulina [29]. Optando per un profilo esteso, il profilo giornaliero del cortisolo-DHEA, è possibile valutare gli effetti equilibratori del DHEA. Anche in questo caso sono necessari campioni di saliva. Il materiale per l'analisi corrispondente è fornito dal set per il test (Bio1).

➔ **Profilo: O220 Profilo giornaliero cortisolo-DHEA** **Testset Bio1**

## Profilo neurostress

In seguito ad un evento stressante, le catecolamine **adrenalina, noradrenalina e dopamina** vengono rilasciate in pochi secondi. La loro emivita è solamente di pochi minuti.

Per la diagnostica di catecolamine e **serotonina** è necessaria la **seconda urina del mattino**. Sotto stress acuto, i livelli di catecolamina sono elevati. Tuttavia, se il paziente soffre di forte stress perdurante o se è già presente la CFS o la sindrome da burnout, i valori misurati sono spesso al di sotto del normale range.

Lo stress prolungato porta anche a una diminuzione dei livelli di serotonina. Il triptofano è sempre più rapidamente convertito in L-chinurenina e non è più disponibile per la sintesi della serotonina. Il risultato può essere il deterioramento della vita emotiva fino allo sviluppo di depressioni. Nella fig. 2 un esempio di referto per il profilo F500.

→ **Profilo: F500 Neurotrasmettitori Basis** **Testset 908**  
Catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina), serotonina

Test	Ergebnis	Einheit	Normbereich	Vorwert	Probennormale Methode
<b>Endokrinologie</b>					
<b>Neurotransmitter Basis</b>					
Serotonin	108,40	µg/g Crea	80 - 190		U A) ELISA
<b>Katecholamine</b>					
Adrenalin	<b>1,86</b>	µg/g Crea	2,0 - 5,5		U A) ELISA
Noradrenalin	<b>41,15</b>	µg/g Crea	15 - 36		U A) ELISA
Dopamin	<b>256,64</b>	µg/g Crea	130 - 240		U A) ELISA
Noradrenalin/Adrenalin Quotient	<b>22,16</b>	Quotient	3 - 6		NA) RECHN
Kreatinin enzym. (Urin)	1254	mg/l	400 - 2780	1815	U A) ENZYM

**Fig. 2**

Esempio di referto per Profilo F500

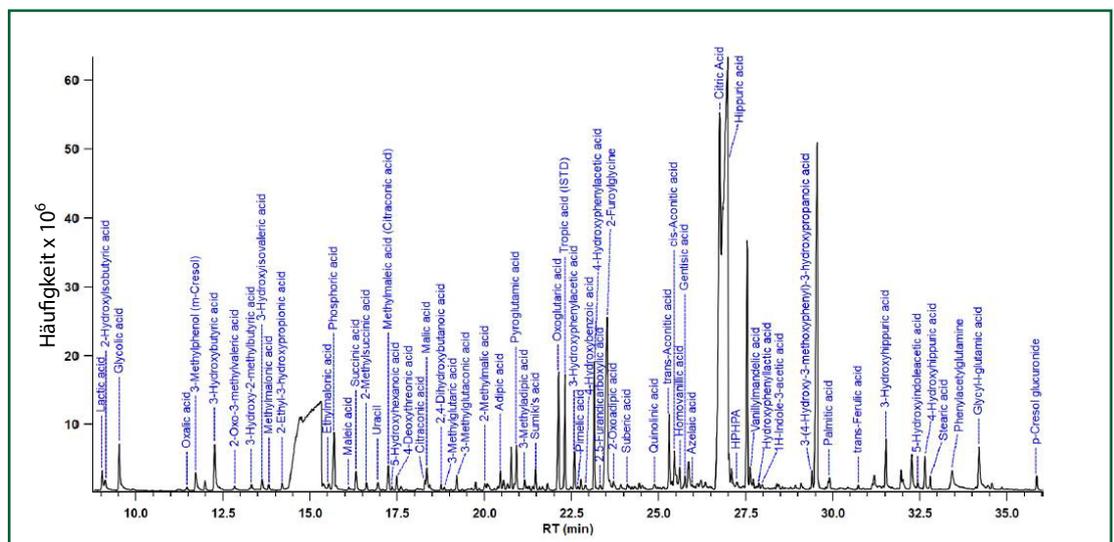
I valori della noradrenalina e della dopamina sono elevati, l'adrenalina è ridotta. La serotonina è normale. Indicazione di forte stress e disturbo della produzione di catecolamine.

(Fonte: illustrazione propria)

## Analisi del metaboloma - Nuovi percorsi per una diagnostica di laboratorio orientata al futuro

Oltre ai profili sopra descritti, che Biovis offre ormai da diversi anni, nell'ambito di un progetto sul metabolismo sono stati sviluppati altri profili molto più completi. Essi non solo esaminano l'andamento del cortisolo nel corso della giornata o alcuni neurotrasmettitori, bensì contemplano le vie metaboliche complete, inclusi importanti metaboliti, enzimi e cofattori. Ciò significa che i disturbi possono essere localizzati in modo molto più preciso mentre gli approcci terapeutici possono avvenire in forma più mirata ed efficiente.

Le **analisi del metaboloma** (v. fig. 3) rappresentano un nuovo approccio orientato al futuro nella diagnostica di laboratorio. Richiedono metodi analitici all'avanguardia e si basano per lo più sulla tecnologia LC-MS/MS (spettrometria di massa tandem LC). A differenza del passato, i singoli parametri non vengono analizzati e poi combinati in profili più piccoli. Le analisi del metaboloma permettono di analizzare simultaneamente **fino a 70 metaboliti** o analiti a basso peso molecolare, indipendentemente dal fatto che si tratti di aminoacidi, peptidi, lipidi, zuccheri o acidi organici. Le **vie metaboliche complete** possono essere mappate attraverso combinazioni specifiche degli analiti contenuti. A partire dagli amminoacidi, per esempio, si possono prendere in considerazione tutti i **metaboliti biologicamente attivi** che sono coinvolti nella regolazione delle reazioni immunitarie, delle funzioni neuronali o dei processi infiammatori. Quantificando i metaboliti dipendenti, si possono desumere attività enzimatiche o influenze di cofattori importanti. Sulla base di tre o quattro metaboliti misurati, eventuali conseguenze non sono più solo ipotizzate, così come avveniva in passato.



**Fig. 3**

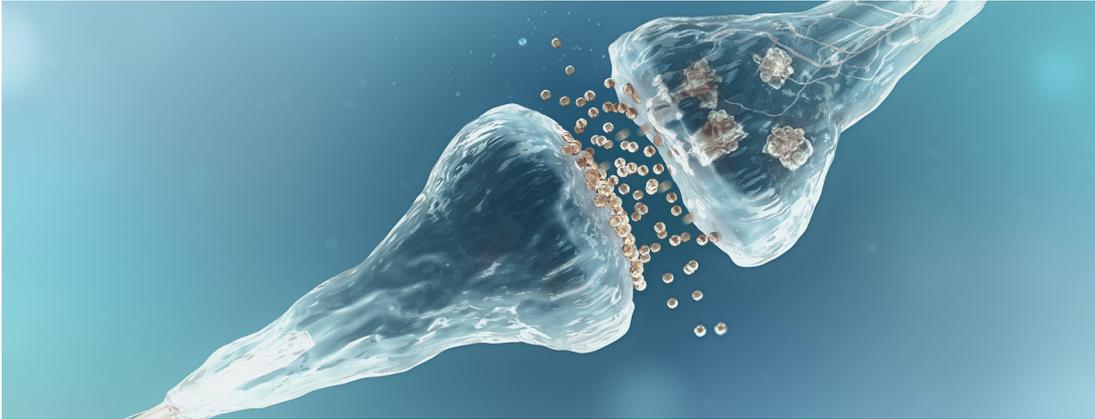
*Analisi del metaboloma: Analisi complessa del metabolismo anziché esami di singoli parametri.*

*Esempio di analisi metabolomica nelle urine mediante spettrometria di massa: sono rilevabili più di 100 picchi cromatografici e si possono identificare oltre 70 composti organici.*

*(Fonte: Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. Physiol Rev.2019;99(4):1819-1875. doi:10.1152/physrev.00035.2018)*

Con l'aiuto delle analisi metabolomiche, anche i prodotti finali delle vie metaboliche rilevanti vengono registrati come analiti, quindi **elementi concreti** al posto delle ipotesi formulate in passato.

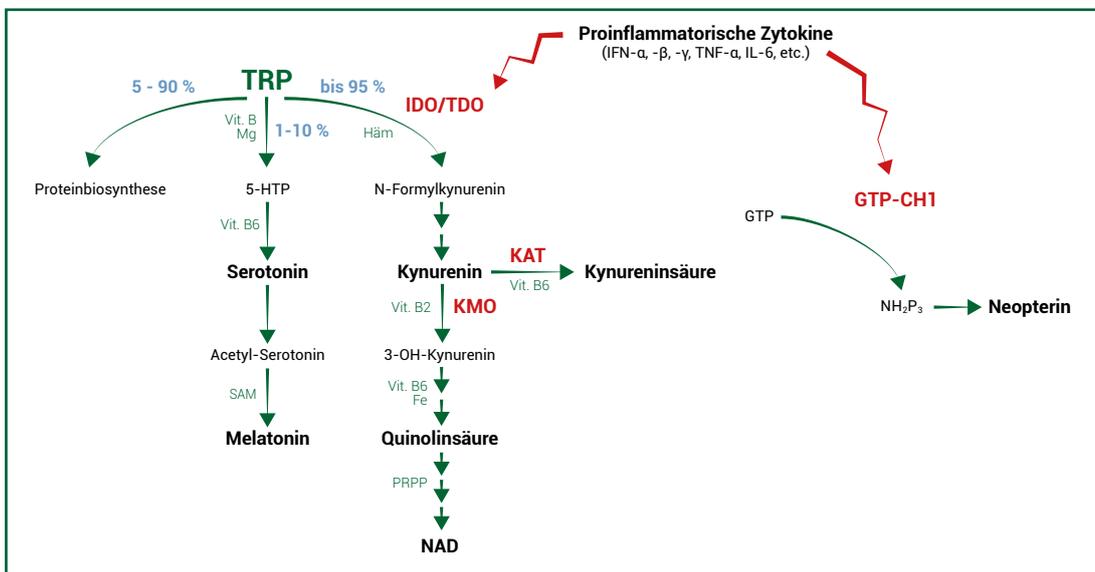
Nonostante i metodi di misurazione all'avanguardia, i nuovi approcci diagnostici non devono necessariamente sempre comportare un aumento dei prezzi. Questo vale anche per la nuova diagnostica metabolomica. Grazie ai nuovi metodi, profili composti da 25, 30 o più analiti possono essere eseguiti in modo **molto più economico** rispetto agli esami individuali convenzionali.



## Metabolismo NT-TRP

Il profilo del metabolismo NT-TRP non comprende solo l'esame delle catecolamine e della serotonina, ma fornisce anche una visione completa del metabolismo del triptofano (vedi fig. 4) con tutti i metaboliti importanti e le attività enzimatiche di rilievo.

Il metabolismo del triptofano è di basilare importanza per la salute umana. Regola fondamentali funzioni neurochimiche e parti del sistema immunitario [30].



**Fig. 4**

Metabolismo del triptofano

Legenda: **TRP** = Triptofano; **TDO** = Triptofano-2,3-diossigenasi (soprattutto fegato, cuore, polmoni, cervello); **IDO** = Indolamina-2,3-diossigenasi (altri tessuti); **5-HTP** = 5-idrossi-triptofano; **KMO** = Chinurenina-monoossigenasi; **KAT** = Chinurenina-ossoglutarato-transaminasi; **NAD** = nicotinammide adenina dinucleotide (equivalente di riducente, cofattore); **SAM** = S-Adenosilmetionina; **PRPP** = α-5'-fosforibosil-1-pirofosfato (Fonte: illustrazione propria)

Alterazioni del metabolismo del triptofano dovute ad ansia, stress o reazioni infiammatorie subcliniche causate da questi fattori possono influire negativamente sul decorso della malattia e sulle possibilità di guarigione.

Oltre all'analisi delle catecolamine e della serotonina, il profilo metabolismo NT-TRP contiene un esame completo del metabolismo del triptofano con tutti i principali metaboliti bioattivi e i relativi enzimi. Sono inclusi un totale di **13 parametri**:

- **Precursore:** *Triptofano*
- **Percorso Serotonina:** *Serotonina*
- **Percorso Chinurenina:** *L-chinurenina*  
*Acido chinurenico*  
*3-OH-chinurenina*  
*Acido chinolinico*  
*NAD (Nicotinammide adenina dinucleotide)*
- **Enzimi rilevanti:** *IDO (Indolamina-2,3-diossigenasi)*  
*KMO (Chinurenina-monoossigenasi)*
- **Cofattori importanti:** *Vitamina B3 (come NAD)*
- **Attivazione immunitaria:** *Neopterin (attivazione mediante citochine proinfiammatorie)*

Il triptofano (TRP) è noto da tempo come precursore della **serotonina**. Tuttavia, in circostanze normali, poco più del 2-4% del TRP viene convertito in serotonina. La quantità di gran lunga maggiore del TRP si aggiunge alla via metabolica della chinurenina. Si forma così la **L-chinurenina**, un metabolita che viene ulteriormente convertito primariamente nel fegato in 3-OH-chinurenina e **acido chinolinico** [31]. L'acido chinolinico produce NAD, necessaria per un'efficace produzione di energia nei mitocondri. Oltre il 90% del triptofano viene convertito in NAD, e circa il 4% viene convertito anche in **acido chinurenico**, un altro importante metabolita caratterizzato da effetti antinfiammatori, di protezione dallo stress ossidativo e, soprattutto, da proprietà neuroprotettive [32].

L'**ansia** porta allo stress, che induce un aumento del rilascio di **citochine infiammatorie** (p. es. IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6): esse condizionano notevolmente il metabolismo del triptofano tramite attivazioni enzimatiche nelle cellule immunitarie [33]. In particolare si attivano gli enzimi **IDO** e **KMO** con considerevoli conseguenze. Mediante L-chinurenina, essi convertono una quantità notevolmente maggiore di triptofano in acido chinolinico, che, tuttavia, non può essere ulteriormente convertito in NAD nelle cellule immunitarie, come accade nel fegato.

Questo si accumula nella circolazione e viene espulso attraverso i reni [34]. L'aumento dei livelli di **acido chinolinico** ha conseguenze negative: effetti neurotossici, pro-infiammatori e proossidativi [35]. Poiché non può essere convertito in NAD nelle cellule immunitarie, i **livelli di NAD** diminuiscono drasticamente di oltre il 90%. Ciò si ripercuote sui mitocondri: viene a mancare un importante cofattore e quindi in definitiva l'energia necessaria!

A causa dell'alterazione del metabolismo del triptofano indotta dall'infiammazione, non solo il NAD è carente, ma la conversione di triptofano in **serotonina** e **acido chinurenico** si riduce sensibilmente. Le quantità diminuiscono del 50-70% con conseguenze negative per la persona colpita [36].

## Conseguenze dell'ansia e dello stress prolungato sul metabolismo del triptofano umano

Che cosa succede in caso di ansia, stress cronico, sindrome da burnout indotto da stress o depressione? Quali effetti e conseguenze per la persona colpita possono derivare da un metabolismo del TRP alterato? Cos'è stato dimostrato dagli studi scientifici?

Il metabolismo del TRP può influenzare la fisiologia del corpo a vari livelli e intervenire profondamente nei processi funzionali. Disturbi e squilibri sono associati a numerose malattie. La regolazione è la base per approcci terapeutici efficaci.

Lo **stress** induce l'attivazione dell'IDO attraverso una maggiore espressione delle citochine proinfiammatorie (principalmente IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) [37]. Durante periodi di crisi lo stress cronico porta all'esaurimento del TRP disponibile attraverso la via delle chinurenine; il TRP raggiunge il cervello solo in quantità ridotta, compromettendo la sintesi della serotonina. L'accumulo di acido chinolinico promuove la disfunzione neuronale e danneggia la barriera emato-encefalica. Lo stress innescato da situazioni di preoccupazione può quindi causare, attraverso il metabolismo del TRP, malattie mentali [38]. Anche una grave depressione può essere associata ad alterazioni del metabolismo del TRP [39]. Caratteristico di questi casi è uno squilibrio dei metaboliti neurotossici e neuroprotettivi della chinurenina [40]. Elevati livelli di chinurenina, 3-OH-chinurenina e acido chinolinico si riscontrano spesso in pazienti affetti da gravi depressioni, così come livelli ridotti di acido chinurenico e soprattutto bassi livelli di NAD [25]. Non sorprende che, a causa della carenza di NAD, si osservi spesso un sensibile deterioramento della respirazione cellulare [41].



Ciò si presenta, osservando una misurazione del BHI (**BHI: Bioenergetic Health Index**), sotto forma di una respirazione massima decrescente (=>Diagnostica mitocondriale => BHI). Non è più possibile compensare una crescente richiesta di energia aumentando la respirazione cellulare. Le persone colpite si **indeboliscono** e sono **prive di forza**. I cambiamenti indotti dallo stress nel metabolismo del triptofano hanno profonde conseguenze. Un calo della formazione di serotonina nel SNC ha un effetto negativo sull'**umore**. Anche la capacità di apprendimento e di concentrazione diminuisce [23]. Quando i livelli di serotonina diminuiscono si produce meno melatonina; ne conseguono **disturbi del sonno** [42]. Il ritmo sonno-veglia è sempre più alterato con tutte le conseguenze che ne derivano. La serotonina e l'acido chinurenico sono di grande importanza anche per il controllo delle funzioni intestinali [24]. I cambiamenti indotti da ansia e stress nel metabolismo del TRP sono quindi regolarmente accompagnati da un aumento rilevante della sindrome dell'intestino irritabile, caratterizzata da **diarrea, costipazione** o concomitante **sintomatologia dolorifica** [43, 44]. Per essere in grado di trattare con successo questi diversi tipi di disturbi è necessario conoscere la loro causa e comprendere il metabolismo del triptofano.



## NT-TRP-Metabolismus-Plus

Il profilo più completo che Biovis offre attualmente è il profilo NT-TRP Metabolismus Plus (in breve NT-TRP Plus). È molto indicato per pazienti che soffrono di stress cronico, sintomi di burn-out, CFS o pazienti affetti da depressione. Contiene **34 parametri**. Oltre alle **catecolamine** e a un'analisi completa del **metabolismo del triptofano**, vengono presi in considerazione **molti fattori determinanti** che influenzano direttamente o indirettamente i processi metabolici in atto (vedi anche fig. 5):

### Ulteriori amminoacidi:

*Tirosina*

*Fenilalanina*

### ● Ulteriori Neurotrasmettitori:

*GABA*

*Glutammato*

### ● Ulteriori Cofattori:

*Vitamina B6 (Cistationina)*

*Vitamina B1 (Acido metilmalonico)*

*Vitamina B3 (Niacina, NAD, Nicotinammide)*

*Tetraidrobiopterina (BH4) - indiretto*

### ● Donatori gruppi metilici:

*SAM*

*Betaina*

*Colina*

### ● Stress NO/Mitocondri:

*Citrullina*

*Acido metilmalonico*

*Citrato*

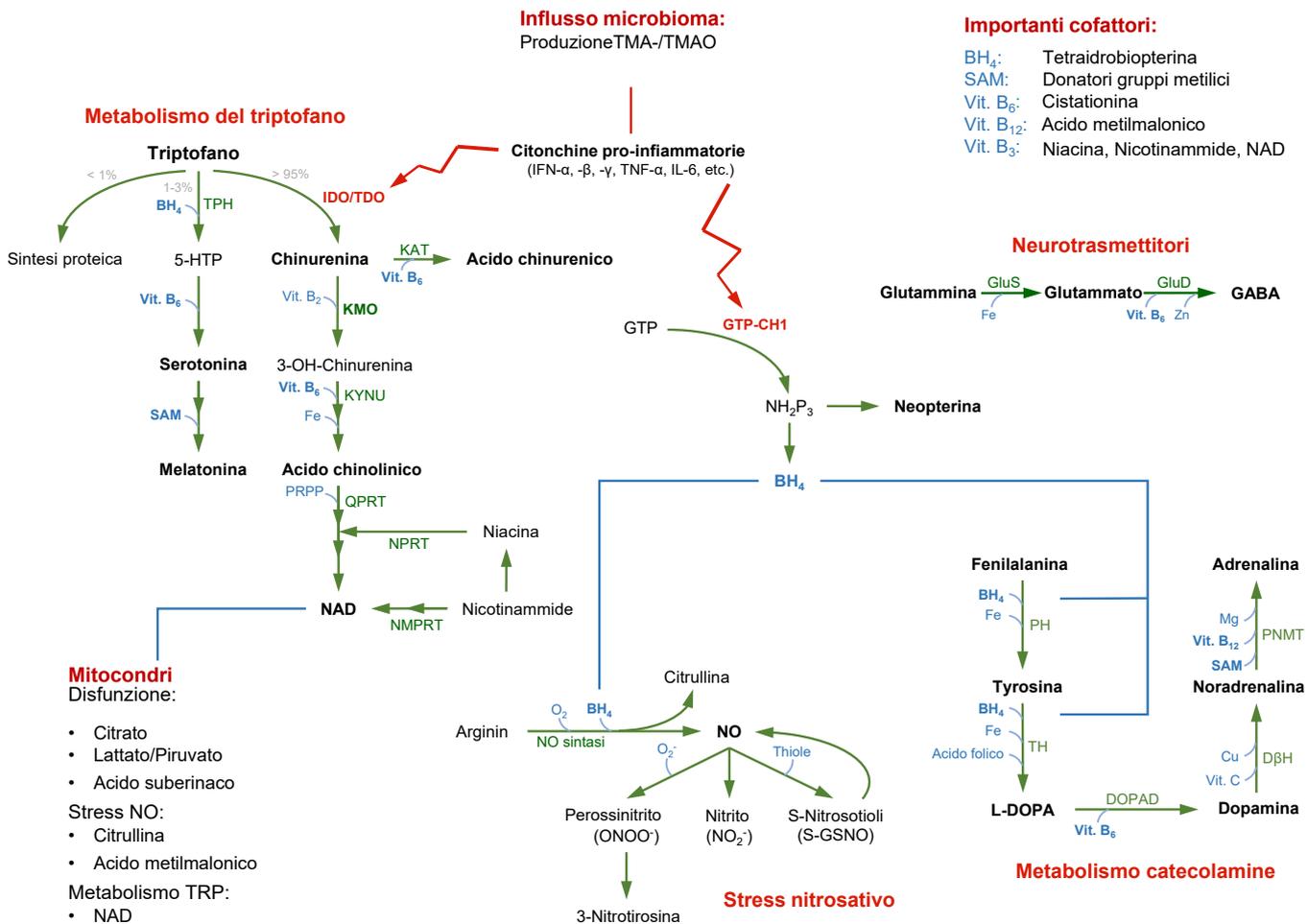
*Lattato/Piruvato*

### ● Ossidazione acidi grassi:

*L-Carnitina*

### ● Arteriosclerosi/Infiammazione

*TMAO, TMA*



**Fig. 5**

Relazione tra il metabolismo del triptofano e delle catecolamine e di altri processi metabolici. L'illustrazione mostra il contenuto del profilo aggiunto nel NT-TRP Metabolismus-Plus (cfr. fig. 3). (Fonte: illustrazione propria)

## NT-TRP-Plus – per quale motivo?

Perché i contenuti del profilo supplementare sono importanti e perché è vantaggioso includerli nell'ambito di un'analisi metabolomica? Gli **esami del metaboloma** permettono una **visione simultanea** di tutti i livelli rilevanti del metabolismo. La diagnostica tradizionale invece viene eseguita in più fasi, il completamento delle quali può richiedere giorni o settimane. Ciò comporta sempre il rischio che al momento degli esami di follow-up siano cambiati importanti fattori d'influenza per quanto riguarda l'epigenetica, la fisiologia degli organi o gli effetti esterni (ad es. l'alimentazione), cosicché costellazioni in precedenza rilevanti si confondono o non sono più riscontrabili. Gli esami del metaboloma rappresentano un'istantanea significativa, che tiene conto di tutti i **fattori di influenza rilevanti al momento**. Essi consentono un'eccellente delucidazione dei fattori causali, molto più accurata di quanto sia possibile attraverso l'analisi di singoli parametri o con approcci graduati.

Prendendo in considerazione i **costi**, in particolare, si è portati a lavorare con analisi di singoli parametri o esami in più fasi. Tuttavia, la selezione di parametri individuali adeguati per la rilevazione di processi complessi è spesso difficile, a volte addirittura quasi impossibile. Anche gli esami in più fasi spesso non funzionano per i motivi sopra menzionati. I nuovi test metabolomici si basano su metodi analitici all'avanguardia. Nel caso del profilo NT-TRP-Plus, essi includono **34 parametri** analizzati dall'urina ad un costo estremamente contenuto. Anche per quest'ultimo motivo essi rappresentano un'alternativa alla diagnostica classica.

## Fattori determinanti inclusi nel profilo NT-TRP-Plus

### → Altri aminoacidi

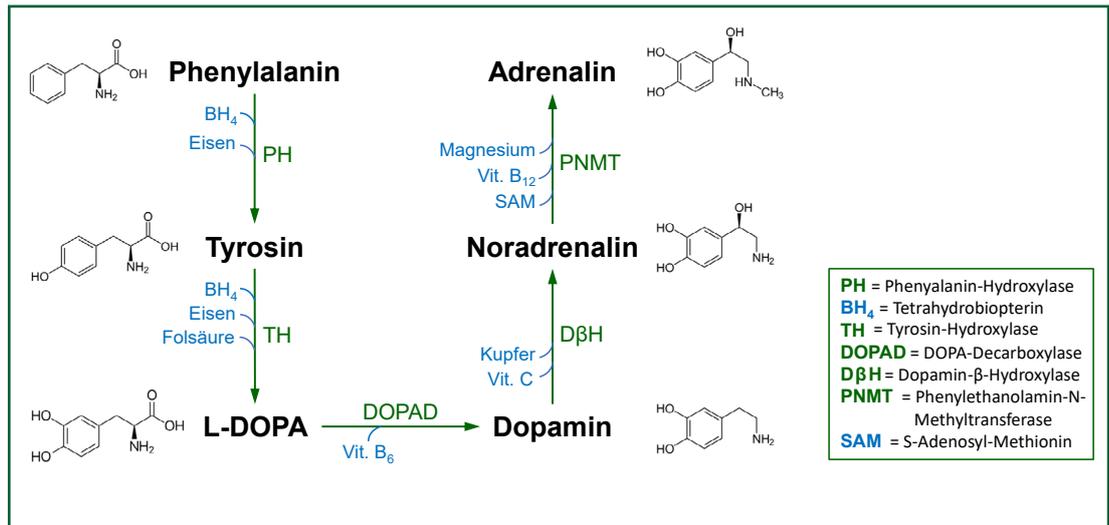
**Tirosina e fenilalanina:** l'amminoacido essenziale fenilalanina è il punto di partenza della sintesi della catecolamina. Sotto l'influenza dei cofattori tetraidrobiopterina (BH4) e ferro, la fenilalanina viene convertita per idrossilazione in tirosina, che viene ulteriormente metabolizzata tramite L-dopa in dopamina (vedi fig. 6). Da ciò si evince che l'amminoacido tirosina può essere utilizzato anche per la formazione di catecolamine. La fenilalanina può quindi essere parzialmente, ma non completamente, sostituita dalla tirosina. La fenilalanina può anche essere decarbossilata per formare la fenilettilamina, che ha effetti di miglioramento dell'umore, analgesici e stimolanti dell'attenzione.

### → Altri neurotrasmettitori

L'**acido  $\gamma$  aminobutirrico** (GABA) è il più importante neurotrasmettitore inibitore del sistema nervoso centrale nonché, dal punto di vista quantitativo, il più abbondante [26]. La sintesi endogena del GABA avviene con l'aiuto dell'enzima glutammato decarbossilasi partendo dal neurotrasmettitore eccitatorio glutammato. Le concentrazioni dei trasmettitori glutammato e GABA sono circa 1000 volte superiori a quelle della norepinefrina o della dopamina. Il glutammato è importante per l'apprendimento, la memoria e della funzione motoria [27].

### → Altri cofattori

La **vitamina B6** è un importante cofattore nella sintesi dei neurotrasmettitori e nel metabolismo del triptofano. In mancanza della vitamina, la L-dopa non può essere convertita in dopamina e di conseguenza in adrenalina. Nel metabolismo del triptofano, i passaggi di metabolizzazione da 5-HTP a serotonina, da chinurenina ad acido chinurenico, e da 3-OH-chinurenina ad acido chinolinico richiedono vitamina B6 come cofattore [45]. Il profilo non contiene vitamina B6 ma **cistationina**, un marcatore funzionale per l'apporto di **vitamina B6 bioattiva** [46].



**Fig. 6**

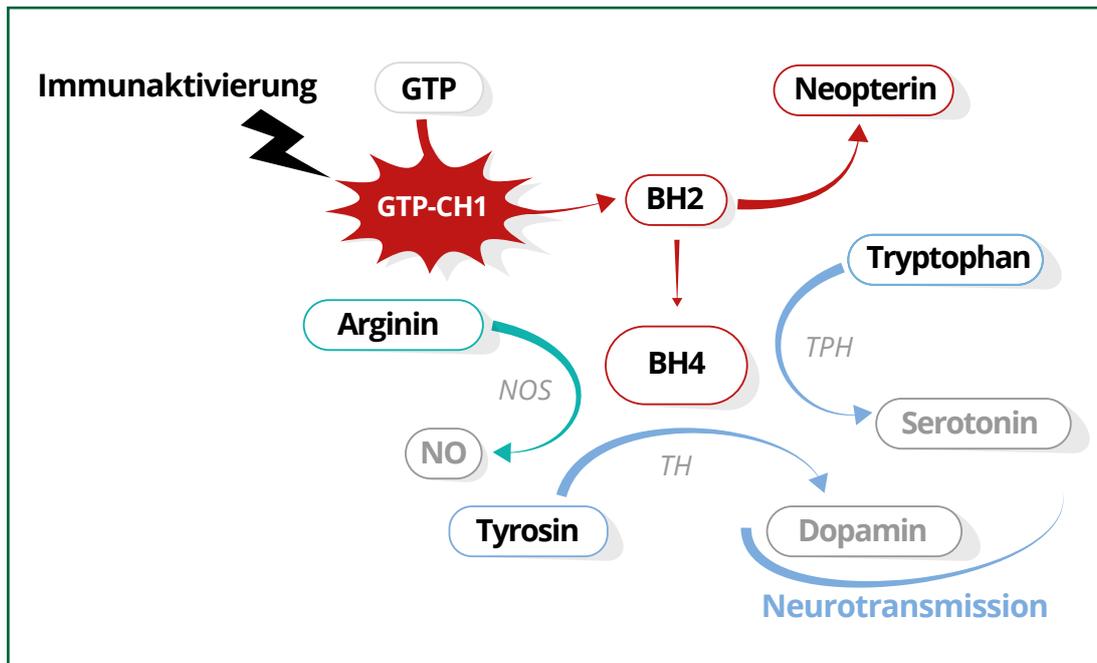
*Metabolismo delle catecolamine con cofattori di rilievo  
 (Fonte: illustrazione propria)*

La **vitamina B12** è un cofattore della metiltransferasi, che è responsabile della conversione della noradrenalina in adrenalina. Inoltre, la vitamina B12 non viene misurata direttamente, ma piuttosto l'**acido metilmalonico**, uno dei marcatori più sensibili della carenza preclinica di vitamina B12 [47].

La **vitamina B3** influisce sulla via metabolica della chinurenina. Un buon apporto di niacina porta a una riduzione della sintesi di L-chinurenina [48]. Tuttavia, il profilo include non solo la determinazione della niacina, ma anche della nicotinammide e della NAD. La nicotinammide è fornita principalmente dalla dieta. Il NAD, invece, che si forma dall'acido chinolinico, ha origine dal metabolismo del triptofano ed è indispensabile per una sufficiente produzione di ATP nei mitocondri [41].

La **tetraidrobioterina (BH4)** è un importante cofattore del metabolismo umano. A differenza della riboflavina o dell'acido folico, che sono coinvolti in reazioni di trasferimento di elettroni simili al BH<sub>4</sub>, la biopterina può essere sintetizzata dal corpo stesso. La biopterina (BH<sub>2</sub>) in sé non è biologicamente attiva, ma la tetraidroforma (**BH4**) può agire come cofattore nelle reazioni redox. Le principali reazioni metaboliche in cui il BH<sub>4</sub> appare come cofattore del trasferimento di elettroni sono indicate nella fig. 7. Le reazioni metaboliche comprendono la **sintesi di catecolamina e serotonina** e la conversione di arginina in **monossido di azoto (NO)** e citrullina. In mancanza di BH<sub>4</sub>, i processi enzimatici in corso vengono inibiti.

- Modifica di **fenilalanina** → **tirosina** (Enzima: Fenilalaninidrossilasi)
- Trasformazione di **tirosina** → **L-Dopa** (Enzima: Tirosina idrossilasi, TH)
- Trasformazione di **arginina** → **NO + citrullina** (Enzima: NO-Sintasi, NOS)
- Ossidazione di **triptofano** → **5-HTP** (Enzima: Triptofano idrossilasi, TPH)



**Fig. 7**

Gli effetti dell'attivazione immunitaria sulla disponibilità di BH4

L'attivazione immunitaria si traduce in un aumento della produzione di neopterina invece di BH4, che riduce importanti reazioni metaboliche come la serotonina, la dopamina e la sintesi di NO.

**GTP-CH1**: Guanosina trifosfato cicloidrolasi 1; **BH4**: Tetraidrobiopterina; **BH2**: Diidrobiopterina

(Fonte mod. secondo: Castanon N et al. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci.* 2015;9:229. doi:10.3389/fnins.2015.00229)

## → Donatori gruppi metilici

La **metilazione** è il trasferimento di gruppi metilici da una molecola a un'altra all'interno di una reazione chimica. La **S-adenosilmetionina (SAM)** è uno dei più importanti donatori di gruppi metilici nelle reazioni di disintossicazione e di sintesi. Ad esempio, i gruppi metilici di **adrenalina** derivano principalmente dalla SAM. Altri importanti donatori del gruppo metilico sono la **betaina** e la **colina**. Se i donatori del gruppo metilico non sono presenti in quantità sufficiente, ciò ha conseguenze sulla sintesi dell'adrenalina. I livelli diminuiscono.

### **Notizie utili:**

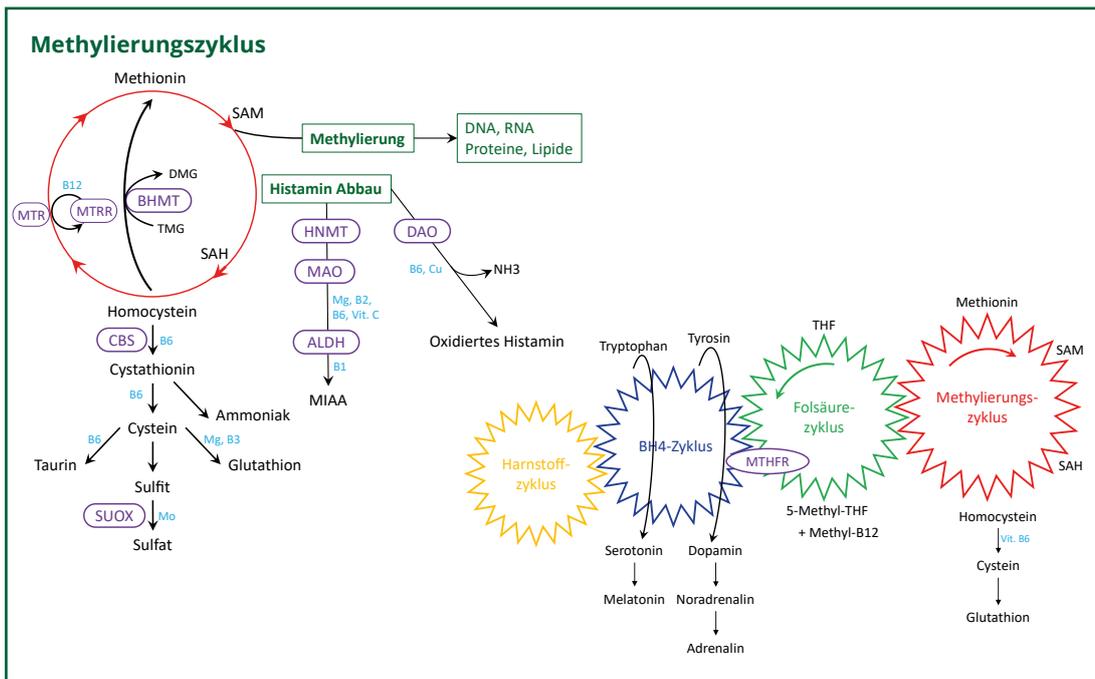
Le metilazioni influenzano anche il DNA, l'RNA, le proteine e i lipidi. Le metilazioni del DNA hanno importanti funzioni biologiche. Essi fanno parte del codice epigenetico e rappresentano il fattore più importante che influenza i **cambiamenti epigenetici**. L'importanza delle metilazioni nel contesto delle reazioni di disintossicazione è già stata sottolineata. La conversione dell'omocisteina tossica in metionina o la **metilazione dell'istamina** dall'enzima HNMT (istamina N-metiltransferasi) ne sono esempi ben noti (vedi fig. 8).

### **→ Stress NO/Mitocondri**

L'infiammazione dovuta all'ansia o allo stress cronico colpisce la sintesi di serotonina e catecolamina attraverso l'errato direccionamento del metabolismo del triptofano e del ciclo BH4. L'aumento del consumo di neurotrasmettitori sotto stress e l'alterazione della nuova sintesi causano un aumento dell'esaurimento dei neuroni. Il paziente si sente esausto, stanco e privo di energie.

Il **neurostress** descritto non è la sola causa di questi sintomi. La mancanza di energia può anche avere **origini mitocondriali**, come la mancanza di NAD dovuta all'attivazione o alla rottura del percorso delle chinurenine. Ciò si traduce in una sintesi dell'ATP alterata. La disfunzione mitocondriale può anche essere dovuta a **stress ossidativo** o **nitrosativo**, che porta a una diminuzione dell'efficienza di accoppiamento attraverso il danneggiamento delle membrane mitocondriali interne (perdita di protoni). Questo induce anche una notevole diminuzione della produzione di ATP mitocondriale.

Se si vuole comprendere l'impatto dello stress cronico e della conseguente infiammazione silente sulla salute della persona per essere poi in grado di intraprendere misure specifiche in aiuto del paziente, non è sufficiente esaminare il metabolismo della catecolamina e del triptofano. Devono essere inclusi anche i **marcatori mitocondriali** iniziali, che completano la panoramica sulla funzione mitocondriale.



**Fig. 8**

Ciclo di metilazione e il suo legame con i cicli di acido folico, BH4 e urea.

(Fonte: All Natural Advantage. Methylation. URL: <http://www.allnaturaladvantage.com.au/home/wp-content/uploads/2014/10/Methylation.pdf>. [Status: 10.09.2020.]

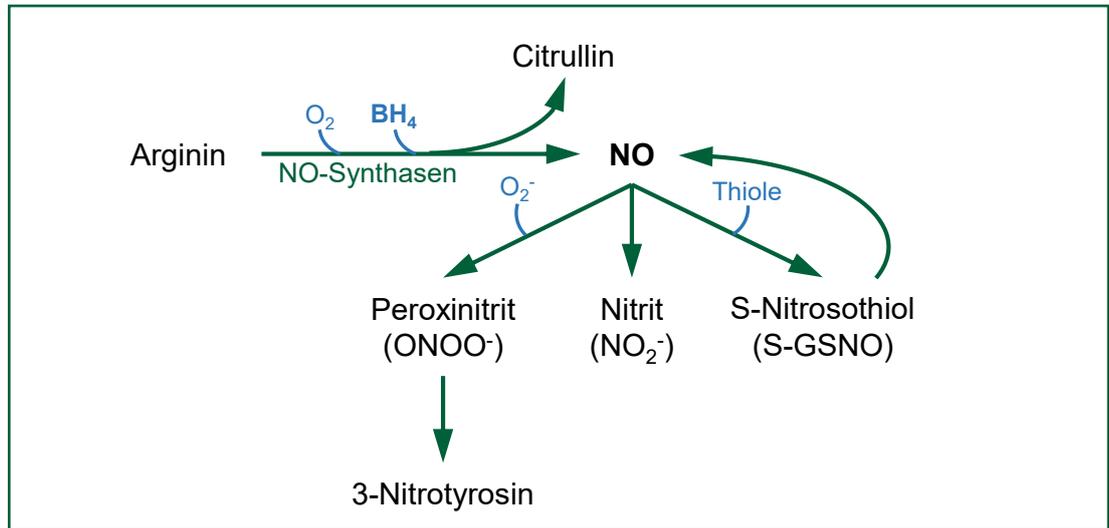
VidaAid Professional Therapeutics. 2016. Methyl-Cycle & Its Collateral Pathways - Addressing the Whole Picture. URL: [https://www.vitaaid.com/main/FTF\\_info.asp?ID=70](https://www.vitaaid.com/main/FTF_info.asp?ID=70). [Status: 10.09.2020.]

### Stress nitrosativo e marcatori di orientamento della funzione mitocondriale

La **citrullina** e il citrato permettono di interpretare più dettagliatamente lo **stress nitrosativo**. Un aumento della citrullina indica un aumento della sintesi di NO dall'arginina (vedi fig. 9), mentre l'aumento dei valori del citrato suggerisce una disfunzione mitocondriale. L'affinità di NO per gli enzimi contenenti Fe inibisce l'aconitasi nel ciclo di Krebs. L'ulteriore conversione del citrato in isocitrato è quindi compromessa. L'**acido metilmalonico** è un marcatore funzionale di una carenza di vitamina B12; quest'ultima, in qualità di antagonista NO, è in grado di sbloccare gli enzimi contenenti Fe mediante NO.

Gli acidi organici **lattato** e **piruvato** contenuti nel profilo indicano disturbi mitocondriali. Una carenza aggiuntiva di **L-carnitina** dovuta a fattori nutrizionali causa un mancato apporto di acidi grassi a catena lunga da  $\beta$ -ossidazione alla produzione di energia mitocondriale. La L-carnitina rifornisce i mitocondri con combustibile trasportando gli acidi grassi dal citosol ai mitocondri. La mancanza di L-carnitina può quindi aumentare i deficit di energia e i sintomi a questi associati.

In caso di un disturbo di  $\beta$ -ossidazione o di mancanza di L-carnitina, gli acidi grassi vengono degradati mediante  $\alpha$ -ossidazione in acidi dicarbossilici a catena media, che vengono escreti nelle urine. Tra di essi si annovera p. es. l'**acido suberico**. Un aumento di questo marcatore nel profilo indica quindi i disturbi sopra citati.



**Fig. 9**

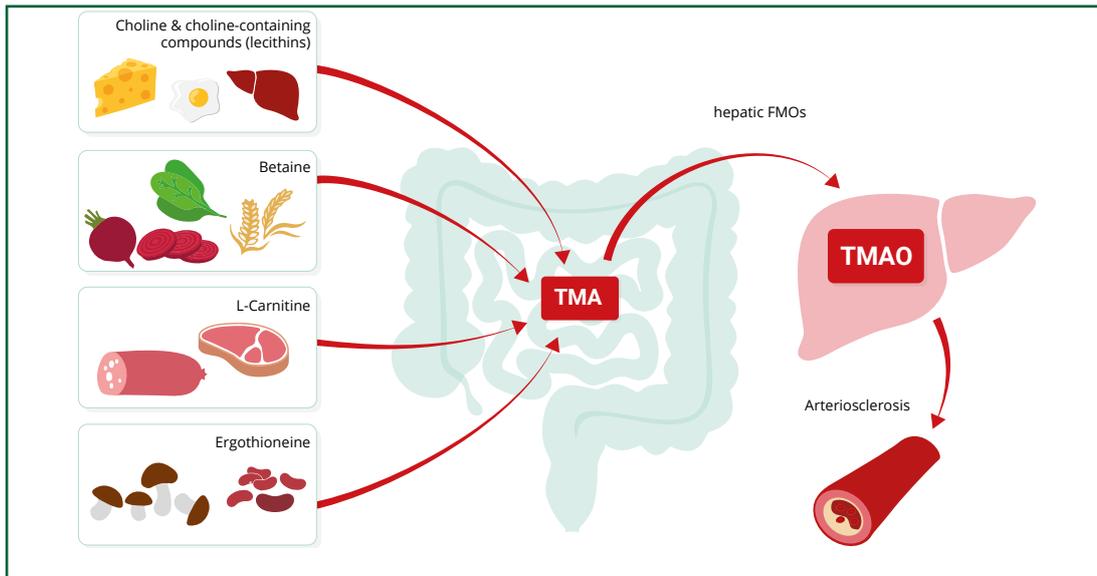
Conversione di arginina e O<sub>2</sub> tramite NO-sintasi in monossido di azoto (NO) e citrullina. Ulteriore metabolizzazione in perossinitrito e 3-nitrotirosina, o acido 3-nitrofenilacetico (NPE), tra gli altri.

(Fonte: Illustrazione propria)

### → TMAO (Trimetilammina-N-ossido)

Alcuni batteri intestinali sono in grado di metabolizzare colina, betaina o L-carnitina per produrre TMA (trimetilammina), che viene ulteriormente degradata in TMAO nel fegato [4, 5]. TMAO è stato associato a **infiammazioni**, aterosclerosi e, più in generale, a malattie cardiovascolari [1, 2]. È stato incluso nel profilo principalmente a causa delle sue **proprietà pro-infiammatorie**, che influenzano il metabolismo del triptofano attraverso l'aumento del rilascio di citochine pro-infiammatorie. La **serotonina** e la **sintesi di NAD** diminuiscono. Allo stesso tempo, la formazione della catecolamina è ostacolata anche da un'alterazione del ciclo del BH<sub>4</sub>.

L'infiammazione subclinica indotta da ansia e stress può essere amplificata da fattori concomitanti. I **cambiamenti nel microbioma intestinale** rappresentano un fattore importante e soprattutto frequente.



**Fig. 10**

Formazione di TMAO. Colina, betaina e L-carnitina da vari alimenti sono enzimaticamente convertite in TMA nell'intestino da alcuni batteri e successivamente convertite in TMAO nel fegato. Il TMAO è associato a infiammazione, arteriosclerosi/malattie cardiovascolari. (mod. secondo M. H. Janeiro et al., 2018)  
(Fonte: illustrazione propria)

### Una questione di quantità

**Colina, betaina e L-carnitina** sono **micronutrienti semi-essenziali** che vengono assunti con il cibo. Hanno proprietà protettive, rappresentano i donatori del gruppo metilico (betaina e colina) o sono necessari per il trasporto degli acidi grassi nei mitocondri (L-carnitina). La colina o i composti contenenti colina aiutano a stabilizzare le membrane cellulari o a mantenere i livelli di acetilcolina (neurotrasmettitore) [5]. Quantità elevate di colina, betaina o L-carnitina possono causare infiammazioni o arteriosclerosi in persone che presentano batteri produttori di TMAO; livelli bassi possono far sì che le proprietà positive e protettive sopra descritte non abbiano effetto (vedi fig. 10).

È quindi indispensabile una **misurazione della concentrazione** per differenziare tra effetti protettivi ed effetti potenzialmente dannosi. Anche questa analisi è inclusa nel nuovo profilo metabolico.

## Stress – causa frequente della sindrome dell'intestino irritabile

Lo stress influisce negativamente sull'asse intestino-cervello, una via neurologica bidirezionale che collega il cervello e l'apparato digerente. I fattori indotti dallo stress hanno un impatto significativo sullo sviluppo di SII [49]. Lo stress cronico può disturbare i **circuiti centrali del**

**dolore**, oltre a influire sulla motilità e permeabilità in tutto il tratto gastrointestinale [50]. Se sono presenti disturbi legati allo stress, come l'ansia o la depressione, il rischio di sviluppare una SII è raddoppiato [51, 52].

I pazienti affetti da ansia e depressione devono quindi essere sottoposti a screening per la sindrome dell'intestino irritabile. Gli studi hanno dimostrato che il trattamento dei disturbi gastrointestinali può avere un effetto molto positivo sui disturbi psichiatrici [53, 54].

**Maggiori approfondimenti sulla connessione tra stress e sviluppo dell'intestino irritabile sono contenute nel nostro opuscolo informativo di prossima pubblicazione. Per ulteriori informazioni è possibile anche rivolgersi al nostro servizio scientifico esterno.**

## *Bibliografia:*

- [1] L. Van Den Heuvel et al., "Frequency and correlates of anxiety and mood disorders among TB- and HIV-infected Zambians," *AIDS Care - Psychol. Socio-Medical Asp. AIDS/HIV*, vol. 25, no. 12, pp. 1527–1535, May 2013, doi: 10.1080/09540121.2013.793263.
- [2] V. Kuan et al., "A chronological map of 308 physical and mental health conditions from 4 million individuals in the English National Health Service," *Artic. Lancet Digit. Heal.*, vol. 1, pp. 63–77, 2019, doi: 10.1016/S2589-7500(19)30012-3.
- [3] S. D. Gale, A. N. Berrett, L. D. Erickson, B. L. Brown, and D. W. Hedges, "Association between virus exposure and depression in US adults," *Psychiatry Res.*, vol. 261, pp. 73–79, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.037.
- [4] B. W. Mason, "Acute psychological effects of suspected bioterrorism," *J Epidemiol Community Heal.*, vol. 57, pp. 353–354, 2003, doi: 10.1136/jech.57.5.353.
- [5] M. A. Gupta and A. K. Gupta, "Self-induced dermatoses: A great imitator," *Clin. Dermatol.*, vol. 37, no. 3, pp. 268–277, May 2019, doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.006.
- [6] U. Gieler et al., "Self-inflicted lesions in dermatology: Terminology and classification - A position paper from the European Society for dermatology and psychiatry (ESDaP)," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 93, no. 1, pp. 4–12, 2013, doi: 10.2340/00015555-1506.
- [7] I. Laliotis, J. P. A. Ioannidis, and C. Stavropoulou, "Total and cause-specific mortality before and after the onset of the Greek economic crisis: an interrupted time-series analysis," *Lancet Public Heal.*, vol. 1, no. 2, pp. e56–e65, Dec. 2016, doi: 10.1016/S2468-2667(16)30018-4.
- [8] F. J. Tsai and C. C. Chan, "The impact of the 2008 financial crisis on psychological work stress among financial workers and lawyers," *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 84, no. 4, pp. 445–452, Apr. 2011, doi: 10.1007/s00420-010-0609-0.
- [9] E. Nena, P. Steiropoulos, N. Papanas, D. Kougkas, P. Zarogoulidis, and T. Constantinidis, "Greek financial crisis: From loss of money to loss of sleep?," *Hippokratia*, vol. 18, no. 2, p. 135, 2014.
- [10] J. Wray, "The impact of the financial crisis on nurses and nursing," *J. Adv. Nurs.*, vol. 69, no. 3, pp. 497–499, Mar. 2013, doi: 10.1111/jan.12031.
- [11] A. Belke, "Depression and grief as a result of economic and financial crises: the example of Greece and some generalizations," *Econ. Chang. Restruct.*, vol. 53, no. 1, pp. 139–149, Feb. 2020, doi: 10.1007/s10644-019-09249-5.
- [12] H. Y. Qin, C. W. Cheng, X. D. Tang, and Z. X. Bian, "Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 39, WJG Press, pp. 14126–14131, Oct. 21, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
- [13] E. M. Szigethy et al., "White Paper AGA: The Impact of Mental and Psychosocial Factors on the Care of Patients With Inflammatory Bowel Disease," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no. 7, pp. 986–997, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.037.

- [14] J. N. Morey, I. A. Boggero, A. B. Scott, and S. C. Segerstrom, "Current directions in stress and human immune function," *Current Opinion in Psychology*, vol. 5. Elsevier, pp. 13–17, Oct. 01, 2015, doi: 10.1016/j.copsyc.2015.03.007.
- [15] R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, and K. W. Kelley, "From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, no. 1. Nature Publishing Group, pp. 46–56, Jan. 2008, doi: 10.1038/nrn2297.
- [16] J. Gaab, N. Rohleder, U. M. Nater, and U. Ehlert, "Psychological determinants of the cortisol stress response: The role of anticipatory cognitive appraisal," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 30, no. 6, pp. 599–610, Jul. 2005, doi: 10.1016/j.psychneuen.2005.02.001.
- [17] E. Tonnesen, N. J. Christensen, and M. M. Brinklov, "Natural killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers," *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 17, no. 6, pp. 497–503, Dec. 1987, doi: 10.1111/j.1365-2362.1987.tb01148.x.
- [18] K. E. Hannibal and M. D. Bishop, "Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation," *Phys. Ther.*, vol. 94, no. 12, pp. 1816–1825, Dec. 2014, doi: 10.2522/ptj.20130597.
- [19] C. Pellicano, F. E. Pontieri, A. Fanciulli, and F. R. Buttarelli, "The Dopaminergic System in Peripheral Blood Lymphocytes: From Physiology to Pharmacology and Potential Applications to Neuropsychiatric Disorders," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 9, no. 2, pp. 278–288, Jun. 2011, doi: 10.2174/157015911795596612.
- [20] M. O. Klein, D. S. Battagello, A. R. Cardoso, D. N. Hauser, J. C. Bittencourt, and R. G. Correa, "Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases," *Cell. Mol. Neurobiol.*, vol. 39, no. 1, pp. 31–59, Jan. 2019, doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
- [21] D. J. Lodge and A. A. Grace, "Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia," *Int. J. Dev. Neurosci.*, vol. 29, no. 3, pp. 207–213, May 2011, doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.08.002.
- [22] N. Le Floch, W. Otten, and E. Merlot, "Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications," *Amino Acids*, vol. 41, no. 5, pp. 1195–1205, Nov. 2010, doi: 10.1007/s00726-010-0752-7.
- [23] D. Š. Štrac, N. Pivac, and D. Mück-Šeler, "The serotonergic system and cognitive function," *Translational Neuroscience*, vol. 7, no. 1. De Gruyter Open Ltd, pp. 35–49, Jan. 01, 2016, doi: 10.1515/tnsci-2016-0007.
- [24] J. M. Gostner, S. Geisler, M. Stonig, L. Mair, B. Sperner-Unterweger, and D. Fuchs, "Tryptophan Metabolism and Related Pathways in Psychoneuroimmunology: The Impact of Nutrition and Lifestyle," *Neuropsychobiology*, pp. 1–11, Feb. 2019, doi: 10.1159/000496293.
- [25] A. M. Myint, "Kynurenines: From the perspective of major psychiatric disorders," *FEBS Journal*, vol. 279, no. 8, pp. 1375–1385, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08551.x.
- [26] R. B. Lydiard, "The role of GABA in anxiety disorders," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 64, no. SUPPL. 3, pp. 21–27, 2003.
- [27] G. Daoudal and D. Debanne, "Long-Term Plasticity of Intrinsic Excitability: Learning Rules and Mechanisms," *Learn. Mem.*, vol. 10, no. 6, pp. 456–465, Nov. 2003, doi: 10.1101/lm.64103.
- [28] H. S. Kamin and D. A. Kertes, "Cortisol and DHEA in development and psychopathology," *Hormones and Behavior*, vol. 89. Academic Press Inc., pp. 69–85, Mar. 01, 2017, doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018.
- [29] E. P. Weiss, D. T. Villareal, L. Fontana, D. H. Han Dong-Ho, and J. O. Holloszy, "Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans," *Aging (Albany, NY)*, vol. 3, no. 5, pp. 533–542, 2011, doi: 10.18632/aging.100327.
- [30] R. Schwarcz and T. W. Stone, "The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises," *Neuropharmacology*, vol. 112, pp. 237–247, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.003.
- [31] L. Palego, L. Betti, A. Rossi, and G. Giannaccini, "Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans," *J. Amino Acids*, vol. 2016, pp. 1–13, Jan. 2016, doi: 10.1155/2016/8952520.
- [32] Y. Chen and G. J. Guillemin, "Kynurenine Pathway Metabolites in Humans: Disease and Healthy States," *Int. J. Tryptophan Res.*, vol. 2, p. 1, 2009, Accessed: Sep. 23, 2019. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195227/>.
- [33] I. Cervenka, L. Z. Agudelo, and J. L. Ruas, "Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health," *Science (80-. )*, vol. 357, no. 6349, Jul. 2017, doi: 10.1126/science.aaf9794.
- [34] G. J. Guillemin, "Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin," *FEBS Journal*, vol. 279, no. 8, pp. 1356–1365, Apr. 2012, doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08485.x.
- [35] V. P.-D. La Cruz, P. Carrillo-Mora, and A. Santamaria, "Quinolinic Acid, an Endogenous Molecule Combining Excitotoxicity, Oxidative Stress and Other Toxic Mechanisms," *Int. J. Tryptophan Res.*, vol. 5, p. IJTR.S8158, Jan. 2012, doi: 10.4137/IJTR.S8158.
- [36] Q. Wang, D. Liu, P. Song, and M.-H. Zou, "Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation," *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, vol. 20, pp. 1116–43, Jun. 2015, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961549>.
- [37] K. O'Farrell and A. Harkin, "Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders," *Neuropharmacology*, vol. 112, pp. 307–323, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.004.
- [38] E. Höglund, O. Overli, and S. Winberg, "Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 10, p. 158, Apr. 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00158.

- [39] M. C. Wichers and M. Maes, "The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- $\alpha$ -induced depression," *J. Psychiatry Neurosci.*, vol. 29, no. 1, pp. 11–17, Jan. 2004.
- [40] E. Won and Y.-K. Kim, "Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression," *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 14, no. 7, pp. 665–673, Sep. 2016, doi: 10.2174/1570159x14666151208113006.
- [41] L. R. Stein and S. I. Imai, "The dynamic regulation of NAD metabolism in mitochondria," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 9, pp. 420–428, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.tem.2012.06.005.
- [42] R. Hardeland, "Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction," *Sci. World J.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1100/2012/640389.
- [43] T. O. C. Kilkens, A. Honig, M. A. Van Nieuwenhoven, W. J. Riedel, and R. J. M. Brummer, "Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls," *Gut*, vol. 53, no. 12, pp. 1794–1800, Dec. 2004, doi: 10.1136/gut.2004.041657.
- [44] P. Fitzgerald et al., "Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon- $\gamma$ , severity of symptoms and psychiatric co-morbidity," *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 20, no. 12, pp. 1291–1297, Dec. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01195.x.
- [45] M. Majewski, A. Kozłowska, E. Lepiarczyk, and W. Grzegorzewski, "Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health and diseases," *Artic. J. Physiol. Pharmacol. an Off. J. Polish Physiol. Soc.*, 2016, Accessed: Jan. 17, 2020. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/284717312>.
- [46] S. Singh, P. Madzellan, and R. Banerjee, "Properties of an unusual heme cofactor in PLP-dependent cystathionine  $\beta$ -synthase," *Nat. Prod. Rep.*, vol. 24, no. 3, pp. 631–639, May 2007, doi: 10.1039/b604182p.
- [47] P. Vashi, P. Edwin, B. Popiel, C. Lammersfeld, and D. Gupta, "Methylmalonic acid and homocysteine as indicators of Vitamin B-12 deficiency in cancer," *PLoS One*, vol. 11, no. 1, Jan. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0147843.
- [48] A. A.-B. Badawy, "Tryptophan Metabolism: A Versatile Area Providing Multiple Targets for Pharmacological Intervention," *Egypt. J. Basic Clin. Pharmacol.*, vol. 9, 2019, doi: 10.32527/2019/101415.
- [49] H. Y. Qin, C. W. Cheng, X. D. Tang, and Z. X. Bian, "Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 39, pp. 14126–14131, Oct. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
- [50] R. D. Moloney, A. C. Johnson, S. M. O'Mahony, T. G. Dinan, B. Greenwood-Van Meerveld, and J. F. Cryan, "Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome," *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 22, no. 2, pp. 102–117, Feb. 2016, doi: 10.1111/cns.12490.
- [51] A. Sibelli, T. Chalder, H. Everitt, P. Workman, S. Windgassen, and R. Moss-Morris, "A systematic review with meta-analysis of the role of anxiety and depression in irritable bowel syndrome onset," *Psychol. Med.*, vol. 46, no. 15, pp. 3065–3080, Nov. 2016, doi: 10.1017/S0033291716001987.
- [52] S. M. O'Mahony, G. Clarke, T. G. Dinan, and J. F. Cryan, "Irritable bowel syndrome and stress-related psychiatric co-morbidities: Focus on early life stress," *Handb. Exp. Pharmacol.*, vol. 239, pp. 219–246, Jan. 2017, doi: 10.1007/164\_2016\_128.
- [53] M. Zamani, S. Alizadeh-Tabari, and V. Zamani, "Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 50, no. 2, pp. 132–143, Jul. 2019, doi: 10.1111/apt.15325.
- [54] A. C. Ford, B. E. Lacy, L. A. Harris, E. M. M. Quigley, and P. Moayyedi, "Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 114, no. 1. Wolters Kluwer Health, pp. 21–39, Jan. 01, 2019, doi: 10.1038/s41395-018-0222-5.

**Saremo lieti di rispondere a ulteriori domande, contattateci!**

**Biovis'** Diagnostik MVZ GmbH

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

**info@Biovis.de**

## Fonti iconografiche:

- © adimas - stock.adobe.com
- © BillionPhotos.com - stock.adobe.com
- © Fokussiert - stock.adobe.com
- © Goffkein - stock.adobe.com
- © Rawpixel.com - stock.adobe.com
- © taa22 - stock.adobe.com
- © Thomas Reimer - stock.adobe.com
- © vchalup - stock.adobe.com
- © biovis' Diagnostik MVZ GmbH

***biovis'***

**Diagnostik MVZ GmbH**

Justus-Staudt-Straße 2

65555 Limburg

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de