

## STRESS ED AUTOIMMUNITÀ (RUOLO DEL TIMO E DELLA CORTISOLO-INSULINO RESISTENZA)

Vincenzo Aloisantoni\*

Le patologie autoimmuni sono fenomeni biologici in cui si producono, attraverso una disadeguata collaborazione interlinfocitica, anticorpi in quantità attiva contro molecole self normalmente tollerate creando disfunzioni all'organo bersaglio. In realtà ciò che provoca il danno non è l'anticorpo in sé, bensì l'attivazione consequenziale del complemento che porta inesorabilmente all'attivazione ed alla chemiotassi dei macrofagi; ecco quindi che l'attivazione del macrofago arrabbiato, il suo *firing* o *detonation*, è il collo dell'imbuto del processo autoimmune; quindi la stimolazione dell'attività macrofagica non fagocitica ma proteolitica è alla base del danno autoimmune.

Negli stress psicofisici noi possiamo avere, a seconda del soggetto, due tipi di risposta neuroendocrina:

1) la prima è di tipo reattivo aggressivo, mediata da dopamina ed androgeni attivi, tipica degli animali meno tolleranti agli stimoli stressogeni, e tendente a non far attivare l'asseHPA; questa è proattiva, non associata ad attivazione simpatica, con scarsa midriasi, spesso con comportamento aggressivo di tipo predatorio, non bellicoso ma strumentale, conscio, premeditato e pianificato, di tipo territoriale competitivo; mira alla vittoria sull'evento stressante.

2) la seconda è mediata da un basso livello di dopamina ed alto di catecolamine, con enfasi al tono oppiaceo centrale e serotoninico, ed attivazione dell'asseHPA, di tipo sottomissivo rinunciatario; questa provoca una liberazione dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo di prolattina e somatostatina, e dalla neuroipofisi di crh, dinorfina e ossitocina; questo quintetto mette il soggetto in condizioni di sottomissione. Ebbene nella prima reazione, il testosterone ed altri androgeni deboli ostacolano l'effetto catabolizzante del cortisolo prodotto dallo stress cronico, parimenti amplificandone l'effetto antiinfiammatorio, poiché abbassano la sua proteina legante transcortina rendendolo quindi libero e più attivo al mattino ed accelerandone il suo catabolismo serale; nella seconda reazione invece l'attivazione dell'asse HPA provoca aumento del cortisolo specie serale ed un'iperglicemia reattiva; questa iperglicemia serale però creando una risposta insulinica notturna genera un iperinsulinismo con insulino resistenza muscolare ed epatica. Ecco quindi che il soggetto stressato perde muscoli e mette grasso prevalentemente addominale viscerale; si creano quindi circoli viziosi mediati dall'impennamento di singoli ormoni che trascinano poi tutti gli altri come una combriccola di amici.

\* Specialista in medicina interna, responsabile e docente ai corsi di aggiornamento (OMCeO ROMA), ricercatore qualificato in farmacologia molecolare, comitato scientifico di REGENERA RESEARCH GROUP.

## **L'iperinsulinismo e l'insulino resistenza da stress cronico**

L'insulina, come risposta all'aumento di cortisolo, di catecolamine e di aldosterone proveniente dall'attivazione del surrene sotto stress cronico, crea delle conseguenze catastrofiche ormonali; infatti stimola il surrene a produrre ulteriore cortisolo ed aldosterone creando un circolo perfido vizioso, aumenta la secrezione di prolattina attraverso il rilascio del peptide intestinale vip, ed infine incrementa la produzione di estrogeni tissutali (aromatizzazione) a partire dagli androgeni surrenali; inoltre l'insulina stimola il nucleo arcuato nonché i macrofagi a produrre il neuro peptide  $\gamma$  che aumenta la fame ed aggrava l'iperinsulinismo.

## **L'iperprolattinemia nello stress cronico**

La prolattina stimola la secrezione di insulina, aumenta la fame di zuccheri semplici perché upregola i recettori al dolce sul dorso linguale, non più *down* regolati perché già insulino resistenti, gettando le basi per un'obesità addominale che di per sé alimenta il circolo vizioso; stimola ulteriormente il surrene in tutte le sue linee ormonali e attiva l'aromatasi periferica macrofagica ed epatica con massiva produzione di estrogeni tissutali proliferativi ed infiammatori.

## **L'aldosterone nello stress cronico**

L'insulina, l'acth, la prolattina e l'attivazione del sistema simpatico indotti tutti dallo stress cronico, stimolano la secrezione di aldosterone di derivazione sia surrenale (tipo1) che macrofagico adipocitario (tipo 2). L'aldosterone aumenta l'infiammazione macrofagica e svincola l'angiotensina; quest'ultima attiva il locus coeruleus e l'area tegmentale laterale cerebrali (uniche strutture simpatiche intracraniche) con conseguente ipertono simpatico e iperglicemia, stimola direttamente il nucleo paraventricolare a produrre prolattina, *down* regola i recettori all'insulina creando insulino resistenza; attiva infine l'aromatasi periferica aumentando la produzione di estrogeni tissutali. A livello psicologico l'aldosterone dà ansia, malessere ed irritabilità, attacchi di panico ed atteggiamenti ossessivi e compulsivi, aggravando la risposta psicologica allo stress cronico. Ecco quindi una catastrofe ormonale a ciclo vizioso, autoalimentata, a genesi psicostressogena cronica.

## **L'ipercortisolemia da stress (l'inganno scientifico dell'ultimo secolo)**

La risposta allo stress cronico implica un aumento del cortisolo, ma se andiamo a

V. Aloisantoni - Stress ed autoimmunità (ruolo del timo e della cortisolo-insulina resistenza)

vedere la quantità prodotta totale nelle 24 ore non troveremo delle grosse differenze con un soggetto non stressato; quella, che invece appare evidente è un'inversione della curva circadiana di cortisolo, con picco basso anomalo mattutino, e alto paradosso serale; questa inversione non è dovuta ad aumentata produzione serale, bensì al rallentato catabolismo; ci aspetteremo quindi che il soggetto per l'aumento di cortisolo sarà completamente esente da infiammazioni ma non è così; ecco quindi l'instaurarsi della cortisolo resistenza cioè dell'incapacità del cortisolo di esplicare azione antiinfiammatoria.

### **La cortisolo resistenza nelle patologie autoimmuni nello stress**

Il cortisolo diventa abbondante ma inattivo, infatti l'insulina e gli estrogeni da stress sia stimolano la produzione epatica della proteina trascortina che sequestra il cortisolo, sia aumentano la *clearance* epatico- renale del cortisolo attivando l'enzima alfa reduttasi ed 11 idrossi-steroido deidrogenasi 2. Ecco quindi che il soggetto stressato cronicamente appare alle analisi del sangue con tanto cortisolo (*pseudocushing*) ma in realtà questo cortisolo non funziona (*pseudoaddison*); la conseguenza diretta di questo è l'attivazione selvaggia dei macrofagi e l'iperproduzione anticorpale dei linfociti. Gli anticorpi in generale sono dei buoni a nulla, sbagliano bersaglio frequentemente, ed è per questo che devono essere prodotti in alta quantità solo quando servono per il tempo che servono; il cortisolo libero è un freno all'attivazione del linfocita e del macrofago.

### **Il macrofago e lo stress e l'autoimmunità**

I linfociti nello stress non sono quindi più frenati dal cortisolo, sia direttamente, sia perché il cortisolo attiva l'enzima indolamina diossigenasi che produce acido quinolinico e kinurenico, entrambi immuno-arteifici della tolleranza immunitaria; quindi i linfociti producono anticorpi che raggiungono sia le molecole bersaglio, sia le molecole contigue geometricamente al bersaglio, sia le molecole con determinanti antigenici e peso molecolare simile al bersaglio; questa promiscuità degli anticorpi che si manifesta sopra un certo *cut off* quantitativo, indica la poca specificità della reazione; dal complesso anticorpo-bersaglio si attiva il complemento che attira ed attiva i macrofagi, in complicità con lo squilibrio ormonale creato dallo stress; i macrofagi subiscono la triade macrofagica maledetta (Aloisantoni) cioè la produzione di nitrossido vasodilatatorio, di citochine infiammatorie e di radicali liberi; tutto questo attira ed attiva ulteriormente altri macrofagi creando un circolo vizioso che porta alla distruzione del tessuto; la cosa più importante però è che le citochine hanno

delle caratteristiche intrinseche che aggravano il tutto; infatti godono delle caratteristiche biologiche della promiscuità (si legano a recettori non propri attivandoli o inibendoli) e della prostituzione (si legano ai recettori promiscui che più espongono interesse numerico). Questo fenomeno studiato dal sottoscritto, aggrava l'insulino resistenza recettoriale e l'attivazione dei recettori alla prolattina ed all'aldosterone; in pratica le citochine sono pleiotropiche, fanno tutto dappertutto, modulando tutti i recettori agli ormoni a loro interesse ed obiettivo che è rendere i tessuti sani insulino resistenti e mandare il glucosio e gli aminoacidi interamente al macrofago per poter potenziare la risposta infiammatoria. Riassumendo, stress cronico = attivazione asse HPA = più crh = più aldosterone e cortisolo e catecolamine = più insulina con insulino resistenza = più prolattina e più estrogeni tissutali = più trascortina e meno cortisolo attivo = più infiammazione; ecco quindi che in presenza di molecole antigeniche normalmente tollerate dal sistema immune, anche se danneggiate da meccanismi epigenetici (chimici o virali), eventi stressanti possono slatentizzare l'aggressività immunitaria verso tali molecole e la cortisolo-resistenza ed insulino-resistenza sono il link stress-autoimmunità.

## Le analisi del sangue

Vanno valutate non in base ai limiti standard di laboratorio, ma in base ai valori ottimali, cioè quei valori di una popolazione che gode di ottima salute e che non ha fattori di rischio per nessuna patologia. L'insulina basale mattutina deve obbligatoriamente essere al di sotto di 5 mUI/l, infatti a 7,8 comincia a diventare resistente l'endotelio, sopra ad 8 comincia lo stimolo al surrene, ai macrofagi periferici, alla prolattina ecc.; l'iperinsulinismo quindi è il collo dell'imbuto per accedere all'infiammazione che è anche la figlia dell'autoimmunità. L'aldosterone mattutino basale ha un *range* ottimale di 180-250pg/ml; essendo l'aldosterone sempre libero perché non ha una globulina legante, piccole sue variazioni danno grossi effetti metabolico immunitari. La prolattina ha un *range* ottimale di 2-7,8ng/ml, l'estradiolo nell'uomo 21-31pg/ml, il testosterone libero maschile 20-25 pg/ml ed il totale 5-10ng/ml, la glicemia basale rigorosamente sotto 100mg/dl, meglio ancora sotto 90mg/dl, trigliceridi sotto 100 mg/dl, colesterolo intorno a 180mg/dl; il miglior modo invece per valutare quanto lo stress, via insulina e cortisolo-resistenza, ci sta infiammando, è misurare la proteina c reattiva (PCR); questa è stabile durante la giornata, viene prodotta da macrofagi e cellule apparentate, e non ha un *cut off* di valore minimo; infatti vale la regola meno è e meglio è (*less is better*), in cui il valore 0 ng/ml è auspicabile e comunque mai sopra a 3; la PCR associata alla VES, alla ferritinemia, alle alfa 2 globuline seriche ed alla piastrinosi, ci dà l'immagine di come la patologia autoimmune sta evolvendo; ricordiamoci che una VES sotto 20 indica una patologia autoimmune (ad es. lupus) sotto controllo, quindi pcr e ves ed altri *marker* macro-

*V. Aloisantoni - Stress ed autoimmunità (ruolo del timo e della cortisolo-insulino resistenza)*

fagici sono molto più importanti della presenza o del dosaggio degli anticorpi nel monitoraggio di una patologia autoimmune; ricordiamoci infine che i processi infiammatori autoimmuni sono spesso accompagnati da anemia, e che gli eritrociti trasportano l'ormone tiroideo in periferia per essere ceduto alle cellule insieme all'ossigeno; ecco quindi che l'infiammazione autoimmune è sempre accompagnata da sintomi di ipotiroidismo periferico pur con valori ormonali tiroidei normali (Aloisantoni); orbene l'ormone tiroideo è estremamente importante per la funzione corretta immunitaria e timica, e quindi entra nel controllo del gioco perverso dell'infiammazione autoimmune.

### **Le misure corporee dell'insulino-cortisolo resistenza**

Il girovita deve essere misurato a livello dell'ombelico con un metro da sarto e per 3 volte prendendo la misurazione più larga; deve essere sempre inferiore alla metà dell'altezza dell'individuo oppure sotto 102 cm nell'uomo ed 88 cm nella donna. Il girocollo misurato appena sotto il pomo di Adamo invece deve essere sotto 29 cm nel maschietto prepubere e 27 nella femminuccia prepubere (*Pediatrics*, 2010) e 37 cm nell'uomo e 35 nella donna; girovita e girocollo sono *marker* di grasso viscerale, infiammatorio, metabolicamente attivo, infiltrato da macrofagi e sono quindi un indice di infiammazione.

### **Rapporto timo stress**

Il timo è un organo che serve a maturare ed educare le cellule progenitrici linfoidi provenienti dal midollo osseo, trasformandole in linfociti t maturi (sistema immunitario adattativo) e selezionando positivamente le cellule pro difensive e negativamente quelle autoreattive (autoimmunità); col fluire dell'età il timo si raggrinzisce venendo sostituito da grasso (obesità retro sternale: Aloisantoni); questo è dovuto particolarmente alla progressiva caduta con l'età della melatonina e dell'ormone della crescita. Il timo inoltre produce endocrinamente un peptide zinco associato chiamato timulina, che modula i linfociti *t suppressor*, proteggendoci dall'immunità; quindi tutti noi col fluire dell'età diventiamo immuno senescenti ma paradossalmente anche autoimmuni (schizofrenia immunitaria: Aloisantoni). In pratica non si produce un'immudepressione nell'anziano ma un immuno deterioramento funzionale con diversi propositi immunitari e diversi obbiettivi, meno difensivi e più autolesionistici; questa progressiva degenerazione timica però può subire delle accelerazioni che slatentizzano reazioni autoimmuni precedentemente programmate, ma mai manifestate. Lo stress psicofisico cronico, provocando insulino-resistenza accelera la atrofia timica, anche aumentando gli estrogeni tissutali e l'aldosterone (attiva i re-

ettori c2 al cortisolo nel timo), e diminuendo i fattori trofici timici quali progesterone, ormoni tiroidei, ormone della crescita ecc.; inoltre gli estrogeni insulino indotti stimolano la produzione epatica delle proteine sequestranti i metalli (metallotionine) che, furtando lo zinco, inattivano la timulina timica reprimendo i linfociti *t suppressor*; ecco quindi che il nuovo *biological marker* di stress timico diventa la presenza eccessiva di metallotionine; ratti in *dark stress* per 14 giorni aumentano insulina, estrogeni e metallotionine, con conseguente infiammazione ed autoimmunità; questo fenomeno è prevenibile con la somministrazione di melatonina oppure di un inibitore dell'aromatasi; ecco quindi che accelerazioni improvvise stress-mediate dell'atrofia timica si traducono in autoimmunità. Lo stress cronico è il principale fattore di rischio di tali accelerazioni, insieme ad obesità ed insonnia; la buona notizia però è che l'atrofia timica è un fenomeno reversibile, (la prova è in gravidanza dove l'aumentata presenza di estrogeni ed insulina genera una regressione timica che torna indietro a gravidanza terminata; questo perché il feto deve essere protetto dal sistema immune materno); quindi con mirate manipolazioni ormonali o di stile di vita si può rallentare o persino invertire l'involuzione timica riportando il sistema immune ad una funzione difensiva e non autoaggressiva.

## **La terapia dell'autoimmunità**

La terapia e la prevenzione delle patologie autoimmuni a mio parere deve quindi passare necessariamente nel ripristino dell'omeostasi psicologica, ormonale e immunitaria del paziente; è evidente quindi che l'immuno-soppressione farmacologica dà benefici nell'immediato, ma non risolve anzi aggrava il problema; ecco quindi che una corretta alimentazione mirata ad abbassare l'insulina ed i suoi circoli viziosi pro infiammatori è essenziale; studi personali sui centenari condotti dal sottoscritto in Polonia, in Austria ed in Siberia, e depositati e relazionati sia nei congressi dell'Ordine dei Medici di Roma (2009-10-11), sia nel 9th *Anti-Aging Medicine World Congress* (Montecarlo 2011) hanno dimostrato che una restrizione calorica moderata associata ad uno stile di vita attivo fisicamente e con un buon sonno notturno ed un gran senso della comunità e della famiglia, rende i centenari esenti da patologie autoimmuni, cardiovascolari, oncologiche, ecc. Le mie interviste a 30 centenari della Karinzia (Austria) hanno messo in evidenza una dieta a basso indice glicemico, un insulinemia bassissima (0,1-3 mUI/l), l'uso regolare nell'alimentazione di olio di semi di zucca ricco in triptofano (precursore di serotonina e melatonina), in fitosteroli e flavonoidi, l'utilizzo del pane raffermo meno digeribile e meno insulino stimolante ed infine l'assunzione giornaliera del tè di erbe (menta, salvia, biancospino e camomilla) con effetto antiestrogenico e antiinfiammatorio; ma il fattore essenziale nella dieta dei centenari austriaci è l'estrema frugalità del pasto serale che non facendo innalzare i livelli di insulina di notte, crea quell'omeostasi ormonale notturna ti-

V. Aloisantoni - Stress ed autoimmunità (ruolo del timo e della cortisolo-insulina resistenza)

pica dell'individuo giovane sano; infatti tipica di questi centenari è una frase che appartiene alle tradizioni contadine popolari che dice: la mattina mangia da imperatore, a pranzo da re, la sera da poverello (*frühstücken wie ein kaiser, mittagessen wie ein kunig, abendessen wie ein bettler*). Lo stesso Felix Mayer scienziato austriaco del precedente secolo, aveva riportato una frase popolare tra i centenari del passato: vai a dormire con la testa al freddo, i piedi al caldo e la pancia vuota (*kubl den kopf, die füsse warm und pfropfe nicht zu voll den darm*). I centenari siberiani paradossalmente, oltre a bere un tè antiestrogenico ed antiinfiammatorio come gli austriaci, hanno anche loro una frase popolare simile che insegna un pasto serale molto frugale alla base della longevità (la mattina mangia da solo, a pranzo col tuo amico, la cena offrila al tuo nemico...); stessa cosa anche per la Polonia dove i centenari polacchi da me studiati aggiungono ad una cena frugale, una dieta ricca di cavoli, che agirebbe in senso antiinfiammatorio e antineoplastico, l'uso abbondante di ortica antiaromatica e contro l'iperinsulinismo, e di aglio e cipolla. Ecco quindi che tenere bassi i livelli di insulina notturna è la base affinché tutto funzioni meglio, incluso il sistema immunitario, sia nella sua faccia difensiva contro gli antigeni, sia in quella tollerante gli autoantigeni.

## La farmacologia soft nell'autoimmunità

**METFORMINA:** questo farmaco usato per il diabete tipo 2, in realtà non fa altro che risensibilizzare i muscoli all'insulina, riducendo quindi i livelli di insulina, prolattina, estrogeni tissutali ed infiammazione; la sua azione principale è iperattivare la glicolisi cellulare poiché essendo una molecola fortemente basica attiva la fosfofruttochinasi, tappa limitante della glicolisi; questo porta ad un migliore tono immunitario e minore tendenza all'autoimmunità.

**IDERGINA:** appartiene alle ergotossine della segale cornuta infestata dall'ascomicete *ergot*; amplifica il tono dopaminergico e abbassa i livelli di insulina reprimendo la secrezione pancreatica via recettori dopaminici.

**MELATONINA:** antiinfiammatoria, stimolatrice potente della timulina timica e del trofismo del timo sia direttamente, sia indirettamente attraverso l'aumentato rilascio di ormone della crescita; stimola il rilascio di citochine antiinfiammatorie, spegne i macrofagi aggressivi e rimuove l'ambiente radicalico ossidativo perinfiammatorio; ridistribuisce l'architettura del sonno dando notevole resistenza ed adattamento a tutti i tipi di stress psicofisici; inibisce infine l'azione proinfiammatoria ed autoimmune degli estrogeni. La somministrazione serale sempre alla stessa ora di 3 mg (formulazioni a lento rilascio) appare razionale.

**FLAVONOIDI:** tè verde, tè nero, estratti di mirtillo, di vite rossa, di ippocastano, di biancospino, con azione antiinfiammatoria, antiaromatica ed euimmunitaria.

**INIBITORI DELL'AROMATASI:** anastrozolo 1 mg due volte a settimana (op-

pure l'analogo letrozolo) abbassando estrogeni ed insulina, spengono l'autoimmunità.

**PROGESTERONE:** gel transcutaneo la mattina è ottimo antiinfiammatorio, antiestrogenico e stimolatore potente del trofismo timico.

**TIROXINA:** in presenza di ipotiroidismo anche sfumato o subclinico (tsh sopra 2,5 mU/l) la terapia con tiroxina sodica, con l'obiettivo di riportare il tsh intorno ad 1 mu/l o ng/ml, spegne l'infiammazione, abbassa la prolattina e risensibilizza il corpo all'insulina. Si ricorda che il *range* standard del tsh è normalmente più largo del *range* ottimale, quindi dobbiamo agire già quando il tsh esce dai livelli ottimali, in presenza di autoimmunità.

## Bibliografia

- Alfonso J, Frasch AC, Flugge G (2005) Chronic stress, depression and antidepressants: effects on gene transcription in the hippocampus. *Rev Neurosci* 16: 43-56.
- Aloisantoni V (2009) Nuovi concetti nella antiaging therapy. *Medical Team Magazine*.
- Aloisantoni V (2009) Dhea: la fonte della giovinezza. *Medical Team Magazine*.
- Aloisantoni V (2010) Somatopausa ed attività fisica. *Medical Team Magazine*.
- Aloisantoni V (2011) Cortisolo e le basi neuropsichiche dello stress emotivo. Convegno nazionale pnei, Lucca (atti del congresso).
- Aloisantoni V (2011) Un des secrets de longévité: Equilibre optimal entre les 3 hormones anaboliques principales (insuline, gh, igf-1): La stratégie la plus sûre pour l'améliorer. 9th Anti-Aging Medicine World Congress Montecarlo (atti del congresso).
- Aloisantoni V (2011) Biological markers of cellular aging. 13th World Congress on the Menopause IMS Rome (atti del congresso).
- Aloisantoni V (2011) Depression and diet. X Congreso de la Sociedad Espanola de Medicina Antienvejecimiento Semal Madrid (atti del congresso).
- Brunson KL, Kramar E, Lin B, Chen Y, Colgin LL, Yanagihara TK, Lynch G, Baram TZ (2005) Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *J Neurosci* 25: 9328-9338.
- Mirsky A E (2007). Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol. Rev.* 87: 873-904.
- Wood PB (2004) Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Medical Hypoth* 62: 420-424.