



Cordyceps: proprietà, composti attivi e livello di evidenza scientifica

Dr. A. Colonnese¹, R. Panzironi²

¹ Nutrition Biologist, Latina, Italy

² Independent Researcher, Latina, Italy

1. ABSTRACT

Negli ultimi anni, il cordyceps è entrato nel mondo del benessere, dello sport e degli integratori. Questo nome indica un vasto gruppo di funghi, non un solo organismo con tratti uguali. Sul mercato, però, si trovano spesso estratti di specie coltivate e scelte, con profili chimici molto diversi. Questa varietà spiega sia l'interesse per il cordyceps sia il bisogno di valutarlo con cura. Il suo richiamo unisce l'uso antico, l'interesse del mercato e una ricerca medica ancora in corso. Gli studi hanno esaminato cordicepina, adenosina e polisaccaridi, molecole con possibili attività biologiche in laboratorio. Ma un dato di laboratorio non prova da solo un beneficio nell'uomo, specie per integratori, bevande o capsule. Il cordyceps viene spesso associato a energia, resistenza fisica, recupero dopo lo sport e risposta immunitaria. Al tempo stesso, la qualità cambia con la specie, la parte usata e l'estrazione scelta. Conta anche la standardizzazione (controllo della quantità dei composti), che può cambiare la qualità del prodotto. Serve quindi un percorso chiaro per capire la natura del fungo e i composti studiati. Poi vanno distinti i risultati clinici dai dati di laboratorio, senza scambiare ipotesi per certezze. In particolare, l'articolo affronta i seguenti temi:

- Che cos'è il cordyceps e perché interessa
- Composti attivi, coltivazione e qualità degli estratti
- Possibili effetti su energia, resistenza e recupero
- Sicurezza, interazioni e limiti dell'evidenza
- Come scegliere un prodotto in modo consapevole

VIDEO ARTICLE



ARTICLE INFORMATION

Received: October 21, 2026

Revised: October 21, 2026

Accepted: October 21, 2026

Published: October 2026

DOI 10.5281/zenodo.placeholder

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.



2. CHE COS'È IL CORDYCEPS E PERCHÉ SE NE PARLA

Il cordyceps è un nome comune per molti funghi diversi, non un ingrediente sempre uguale. Questa varietà alimenta l'interesse scientifico, ma crea anche dubbi sui prodotti in commercio. La stessa etichetta può indicare specie, parti del fungo e profili chimici diversi [1][2]. L'attenzione riguarda soprattutto cordicepina, adenosina e polisaccaridi. Questi composti sono studiati per i possibili effetti su uso dell'energia, infiammazione, difese immunitarie e resa fisica [3][4] [5]. Per valutare un risultato servono quindi preparato, dose ed effetto misurato. Il cordyceps interessa quindi la ricerca su cibo e salute per due motivi. Esistono meccanismi biologici possibili, ma gli studi clinici sono piccoli e usano prodotti diversi. Anche i risultati non sono sempre uguali. Alcuni lavori hanno rilevato segnali sulla resistenza allo sforzo e sull'attività di certe cellule immunitarie [6][7]. Questi dati, però, richiedono cautela. Uno studio su 28 persone ha usato 4 g al giorno per 1 settimana. La prova è proseguita per altre 2 settimane in 10 partecipanti. Dopo 3 settimane è aumentata la capacità aerobica (uso dell'ossigeno durante lo sforzo). È cresciuto anche il tempo fino all'esaurimento, durante prove svolte più volte [6]. Il risultato riguarda quel preciso prodotto e un gruppo ristretto. In un altro studio controllato, 79 persone in totale hanno assunto 1,68 g al giorno per 8 settimane. È aumentata l'attività con cui le cellule natural killer riconoscono e distruggono altre cellule, rispetto al placebo [7]. Queste cellule immunitarie aiutano a trovare e distruggere cellule alterate. Il dato indica un possibile aiuto alle difese, ma non prova un beneficio clinico generale. Uno studio randomizzato e controllato ha confrontato FCM e 2,85 mg di cordicepina per 8 settimane. La prova comprendeva 10 partecipanti per ciascun sesso e gruppo e ha valutato gli effetti metabolici e funzionali della specie *militaris*. Nel complesso, questi dati non permettono conclusioni certe. Mostrano però perché la ricerca prosegue su preparati specifici e piccoli campioni. Occorre distinguere prodotti, prove e limiti reali prima di valutare i possibili benefici. Il nome in etichetta, da solo, non basta per capire cosa contiene un prodotto. Occorre conoscere specie, standardizzazione (controllo della quantità dei composti) e tipo di uso. I

punti chiave sono questi:

- Il nome cordyceps comprende specie diverse, che non hanno la stessa composizione.
- I composti più studiati sono cordicepina, adenosina e polisaccaridi bioattivi.
- I prodotti possono cambiare molto in base all'origine e al metodo di lavoro.
- La ricerca moderna valuta soprattutto gli effetti che si possono misurare nell'uomo.

Il cordyceps non è un ingrediente unico, ma comprende materiali diversi. Questa varietà cambia sia la composizione sia i possibili effetti studiati. Le sezioni seguenti spiegano la sua identità e le ragioni dell'interesse scientifico.

2.1 Specie, origine e significato del nome

Le revisioni sul genere riportano circa 750 specie identificate [6]. Solo una piccola parte è stata studiata per usi medicinali o composti bioattivi. Nei prodotti sono comuni soprattutto *Cordyceps sinensis* e *Cordyceps militaris*. Sono anche tra le forme più studiate e diffuse in commercio [1,2]. Il nome generico non basta quindi a descrivere composizione, resa o standardizzazione. La specie può cambiare i livelli di cordicepina, polisaccaridi e altri composti studiati [4,5]. Per leggere una ricerca bisogna sapere quale specie e quale parte siano state usate. Questo dato permette di collegare il prodotto al risultato osservato. Anche la parte del fungo può fare una netta differenza. Il micelio è la rete di filamenti con cui il fungo cresce. Il corpo fruttifero è invece la parte visibile che produce le spore. Due prodotti con lo stesso nome possono quindi avere contenuti molto diversi. Si tratta di una famiglia di materiali biologici, non di un ingrediente unico. Parte dei dubbi sulle prove deriva proprio da prodotti molto diversi [1,2].

2.2 Composti bioattivi e ipotesi di azione

L'interesse scientifico nasce soprattutto da alcune molecole bioattive (capaci di agire su processi del corpo). Le più citate sono cordicepina, adenosina e polisaccaridi [3][4]. La prima è un nucleoside, una molecola simile a un componente degli acidi nucleici. Gli studi valutano la sua azione sui segnali cellulari e sulla sintesi delle proteine. Esaminano anche l'uso dell'energia e la risposta allo stress cellulare [5][8]. In laboratorio, questa molecola agisce su vie che



regolano il consumo di energia nelle cellule. Può influire anche sulla risposta ai danni ossidativi e sulla vita cellulare. I polisaccaridi sono invece lunghe catene formate da zuccheri. In vari modelli di studio hanno mostrato azioni antiossidanti e immunomodulanti (che regolano le difese) [2][4]. Questi meccanismi spiegano perché gli studi coprano ambiti molto diversi. Tra questi ci sono esercizio fisico, difese immunitarie, infiammazione e uso dell'energia. Un meccanismo possibile, però, non garantisce un effetto utile nell'uomo. L'assorbimento orale e la trasformazione nel corpo possono cambiare il risultato. Conta anche la quantità che riesce a raggiungere i tessuti. Gli studi più utili legano quindi la composizione a un effetto che si può misurare. Alcuni valutano la resistenza allo sforzo o specifici valori delle difese immunitarie [7]. I dati preclinici (ottenuti su cellule o animali) studiano AMPK, stress ossidativo, autofagia e segnali cellulari [9][10][11][12]. L'autofagia è il sistema con cui la cellula elimina parti danneggiate. Questi dati sostengono un'ipotesi, ma restano una fase iniziale. Servono prove nell'uomo, con prodotti chiari e dosi note, per confermare un beneficio clinico.

3. POSSIBILI BENEFICI DEL CORDYCEPS NELLA PRATICA

Per capire i possibili benefici del cordyceps, bisogna separare i dati di laboratorio dai risultati sulle persone. Gli studi esaminano soprattutto energia percepita, risposta allo sforzo e alcuni indici della funzione immunitaria. I risultati cambiano in base al prodotto, alla dose e alle persone coinvolte [13,14]. Un beneficio quindi non è mai certo. In alcuni casi il fungo sembra utile, mentre in altri non cambia gli esiti misurati. I suoi composti agiscono su varie vie legate a energia, infiammazione e stress ossidativo (danno da molecole reattive) [3,2,4,5]. Per valutarne gli effetti, bisogna considerare sia i dati positivi sia i limiti degli studi clinici. La stanchezza non nasce sempre dalla stessa causa. Può dipendere da poca energia, lieve infiammazione, stress ossidativo o scarso recupero dopo lo sforzo. Lo stress ossidativo nasce quando le molecole reattive superano le difese naturali. Queste molecole possono così danneggiare cellule e tessuti. Si studia il cordyceps perché potrebbe agire su più processi. I suoi composti includono cordicepina, adenosina, polisaccaridi e altri metaboliti (sostanze prodotte dalle cellule) [3,2,4,8]. Queste sostanze

potrebbero aiutare a gestire lo sforzo e regolare la risposta immunitaria. Gli effetti osservati nelle persone, tuttavia, non sono sempre uguali. Un'attività in vitro (in laboratorio) non basta: bisogna verificare se porta benefici reali e misurabili. Nel complesso, i dati mostrano un possibile aiuto, ma non un effetto uguale per tutti. Uno studio ha incluso 20 soggetti di 50-75 anni. Cs-4 (una forma standardizzata e coltivata in laboratorio del fungo medicinale *Cordyceps sinensis*) a 333 mg tre volte al giorno per 12 settimane ha migliorato la soglia metabolica e quella ventilatoria. Non ha invece cambiato il consumo massimo di ossigeno [15]. In un altro trial, 22 ciclisti maschi hanno assunto 3 g al giorno per 5 settimane. Non sono emersi vantaggi su VO₂peak, soglia ventilatoria o prestazione a tempo [16]. Anche i segnali immunitari mostrano risposte diverse. Una dose di 1,68 g al giorno per 8 settimane ha aumentato l'attività delle cellule natural killer in 79 adulti. Una bevanda con 2,85 mg di cordicepina è stata invece testata per 8 settimane. Lo studio comprendeva 10 soggetti per sesso e gruppo [7]. Il cordyceps resta quindi un supporto da valutare con cautela, non una soluzione adatta a tutti [17,18]. È importante verificare anche se il meccanismo produce un risultato concreto. Un estratto che attiva AMPK può favorire l'uso dell'energia nelle cellule. AMPK è l'adenosina monofosfato chinasi, un enzima che regola l'energia [9,10]. Un'azione sui segnali dell'infiammazione o sullo stress ossidativo può influire sul recupero e sulla risposta agli stimoli [19,11,20]. Questi meccanismi, però, non garantiscono un beneficio percepibile in ogni persona. L'aiuto sembra spesso modesto e può essere più plausibile durante fatica funzionale o carichi intensi. Non va quindi visto come un rimedio generale. Prima di trarre conclusioni pratiche, è utile ricordare alcuni punti comuni negli studi clinici:

- Sentirsi meno stanchi non vuol dire sempre avere una resa fisica migliore.
- La risposta sulla resistenza cambia molto tra persone allenate e non allenate.
- Alcuni indici immunitari sembrano rispondere agli estratti più di altri.
- La dose e la durata dell'uso possono cambiare molto il risultato.

I possibili benefici del cordyceps si capiscono meglio separando tre aree: energia percepita, risposta allo sforzo e regolazione immunitaria. Per ogni area



contano la dose, la durata e il tipo di estratto usato.

3.1 Energia percepita e stanchezza

Molte persone acquistano il cordyceps sperando di sentirsi meno stanche e più attive. Questo possibile effetto non riguarda solo una sensazione. Conta anche il modo in cui le cellule producono ATP. L'ATP, o adenosina trifosfato, dà energia ai processi delle cellule. Alcuni studi indicano possibili effetti sulle vie che regolano l'energia e la risposta allo sforzo [13][21]. La cordicepina può agire sui segnali che regolano il bilancio energetico, l'autofagia e la vita cellulare [9][12]. L'autofagia è il sistema con cui la cellula elimina o ricicla le parti danneggiate. Esiste quindi una base biologica per studiare gli effetti sull'energia. I risultati, però, non sono uguali per tutti. Alcuni gruppi mostrano piccoli vantaggi, mentre in altri le differenze rispetto al confronto sono minime. L'effetto può cambiare con l'estratto, l'allenamento, la dieta e le attese della persona. Perciò, il prodotto non è un "carburante" adatto a chiunque. Può dare un aiuto in casi specifici, ma va valutato ogni volta. Le prove indicano un possibile supporto, non la correzione certa di un problema energetico [3][13]. Molti studi su cellule e animali hanno rilevato effetti sullo stress ossidativo e sull'uso dell'energia. Non hanno invece mostrato un aumento diretto della forza. Questo dato può spiegare perché alcune persone riferiscano più prontezza senza avere risultati sportivi molto migliori. Il beneficio potrebbe emergere quando la fatica deriva da scarso recupero o da un bilancio energetico sfavorevole. In altre condizioni, l'esito può restare quasi uguale a quello del gruppo di confronto. Servono quindi dati clinici più solidi per capire chi possa ottenere un vantaggio reale.

3.2 Resistenza fisica e recupero

Nello sport, il cordyceps viene proposto per sostenere lo sforzo nel tempo e aiutare il recupero. Uno studio randomizzato ha valutato Cs-4 in 20 soggetti sani di 50-75 anni. La dose era di 333 mg tre volte al giorno per 12 settimane. La soglia metabolica è aumentata del 10,5% e quella ventilatoria dell'8,5%. Il consumo massimo di ossigeno, invece, non è cambiato [15]. Un altro trial ha coinvolto 22 ciclisti maschi, trattati con CordyMax Cs-4. I soggetti hanno assunto 3 g al giorno per 5 settimane. Non sono emersi miglioramenti della

capacità aerobica o della prestazione di endurance [16]. I risultati mostrano segnali positivi su alcuni valori, ma non un aumento costante della prestazione. Bisogna distinguere tra soglie fisiologiche, fatica percepita e reale rendimento atletico. L'estratto può essere studiato come supporto, ma non sostituisce allenamento, dieta e recupero adeguati. L'eventuale beneficio può dipendere da specie, dose e persone esaminate [13][14] [16]. La fisiologia dello sforzo aiuta a leggere meglio questi dati. Una soglia più alta può far durare più a lungo uno sforzo moderato prima della fatica. Questo cambiamento non porta per forza a una prestazione massima migliore. I risultati indicano quindi possibili effetti sull'uso dell'energia, non una prova di potenziamento atletico. Inoltre, chi è già molto allenato ha spesso meno spazio per ottenere un vantaggio in più. Questo fattore può spiegare parte delle differenze tra gli studi. Contano anche le diverse dosi e durate.

3.3 Sostegno immunitario e stress ossidativo

Il cordyceps è stato studiato anche per alcuni effetti immunitari e sullo stress ossidativo. Il sistema immunitario comprende cellule e segnali che difendono il corpo. Lo stress ossidativo nasce invece da troppe molecole reattive, che possono danneggiare cellule e tessuti [8][22]. Uno studio clinico randomizzato ha coinvolto 79 adulti sani. Di questi, 39 hanno assunto 1,68 g al giorno di un estratto miceliale di Cordyceps per 8 settimane. Gli altri 40 hanno ricevuto il trattamento di confronto. Nel gruppo trattato, l'attività citotossica delle cellule natural killer è aumentata del 38,8%. Queste cellule riconoscono e colpiscono alcune cellule anomale o infette [23]. Una ricerca più recente ha usato una bevanda di Cordyceps militaris con 2,85 mg di cordicepina. La bevanda è stata data per 8 settimane a uomini e donne sani. I gruppi comprendevano 10 persone per sesso e servivano a valutare la risposta immunitaria. I dati indicano una possibile azione mirata, non un aumento generale delle difese. Molti studi restano inoltre limitati a cellule, animali, estratti o polisaccaridi [8][22] [24]. L'effetto clinico può quindi cambiare in base al prodotto e al contesto d'uso. Questa azione potrebbe essere utile quando il sistema immunitario è sotto pressione, ma non troppo attivo per una malattia. Non si tratta quindi di "rafforzare" tutte le difese nello



stesso modo. L'estratto potrebbe agire solo su alcune parti della sorveglianza immunitaria e della risposta allo stress. Resta essenziale separare gli effetti visti in laboratorio da quelli utili nella vita reale. L'aumento di un marcatore immunitario (valore che indica una risposta biologica) non prova da solo una maggiore protezione. Non dimostra neppure che le persone avranno meno infezioni.

4. I MECCANISMI BIOLOGICI PIÙ STUDIATI

Per capire i meccanismi del cordyceps, occorre seguire i segnali che regolano la vita delle cellule. La cordicepina può agire sull'uso dell'energia, sulla crescita e sulla risposta ai danni [2][4] [8]. Tra questi danni ci sono stress ossidativo e infiammazione. Lo stress ossidativo nasce quando le molecole reattive superano le difese antiossidanti. L'infiammazione è una difesa utile, ma può causare danni quando dura troppo. Il composto non sembra quindi agire come un generico stimolante. Può invece guidare la cellula verso un uso più cauto delle sue risorse. Ciò spiega perché sia studiato in molti ambiti, dai muscoli al sistema nervoso. Tuttavia, gran parte dei dati non viene da studi clinici sull'uomo. Nei tessuti che consumano molta energia, questo controllo potrebbe aiutare le cellule a reagire ai danni. L'effetto resta però legato alle dosi che i prodotti possono davvero fornire. Uno studio sperimentale ha mostrato che la cordicepina può attivare AMPK, un sensore dell'energia cellulare [9]. Il nome indica la proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato. Questo segnale si accende quando la cellula rileva poca energia disponibile. AMPK aiuta a usare meglio le risorse e limita i processi che consumano molta energia. Può anche frenare mTOR, una via che sostiene crescita e sintesi. Allo stesso tempo, favorisce l'autofagia (riciclo delle parti cellulari danneggiate). In vari modelli, tale assetto riduce lo stress e aumenta la resistenza a condizioni avverse [25][26] [19][10]. In pratica, AMPK favorisce il risparmio, mentre mTOR sostiene la crescita e l'accumulo. Un giusto equilibrio può limitare i danni e aiutare il recupero della cellula. Tuttavia, un effetto visto in laboratorio non è sempre uguale nell'uomo. Contano infatti dose, biodisponibilità (quota assorbita e utilizzata) e stato di salute. Alcuni studi su *cordyceps militaris* hanno valutato anche risposte umane dopo brevi periodi di uso. L'assunzione di 4 g al giorno per 1 settimana ha

coinvolto 28 persone. In 10 di loro, la ricerca è poi proseguita per ulteriori 2 settimane [6]. Il dato non prova un solo meccanismo, ma indica una risposta umana su più segnali. Per leggere questi dati con ordine, conviene distinguere i passaggi biologici più citati:

- Il controllo dell'energia cellulare tramite AMPK e segnali simili.
- L'equilibrio tra mTOR, crescita cellulare e autofagia protettiva.
- Il controllo dell'infiammazione e dello stress ossidativo nei tessuti.
- Il legame con le vie nervose e la capacità delle cellule di restare vive e funzionanti.

Le ricerche si concentrano su poche vie cellulari, ma gli effetti cambiano tra tessuti e modelli. I prossimi passaggi spiegano il ruolo di AMPK, mTOR e dei segnali legati allo stress.

4.1 Cordicepina, AMPK e metabolismo energetico

La cordicepina è il composto più studiato per i suoi effetti sull'uso dell'energia. Uno studio sui meccanismi cellulari indica che può attivare AMPK quando l'energia disponibile cala [5]. AMPK significa proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato ed è un sensore dell'energia cellulare. Quando si attiva, aiuta la cellula a usare meglio le risorse disponibili. Inoltre, riduce i processi che consumano molta energia e favorisce un assetto più efficiente. Agisce quindi come un interruttore che guida la cellula verso risparmio e adattamento. Alcuni studi legano tale effetto anche ad AKT, una via che regola crescita e la capacità delle cellule di restare vive. È stata osservata anche una riduzione di altri segnali che spingono la crescita [9][27]. Non si tratta quindi dell'azione tipica di uno stimolante. Il composto può invece cambiare il modo in cui la cellula gestisce l'energia. Questo meccanismo viene studiato nel metabolismo e nel sostegno allo sforzo fisico. Una ricerca ha coinvolto 28 persone con 4 g al giorno per 1 settimana. In seguito, 10 di loro hanno continuato per ulteriori 2 settimane. I ricercatori hanno rilevato una migliore capacità aerobica e una maggiore tolleranza allo sforzo. Il consumo massimo di ossigeno (VO₂max) è salito di 4,8 ml per kg al minuto. Il tempo fino all'esaurimento è aumentato di 28,1 secondi e 69,8 secondi nel gruppo a dose più alta



[6]. Un altro trial controllato e randomizzato ha invece usato 2,85 mg per 8 settimane. Lo studio comprendeva 10 persone per sesso in ogni gruppo e ha dato un quadro più prudente. Questi dati indicano che la risposta può variare con dose, forma e gruppo studiato. Un effetto sulle cellule, infatti, non implica sempre un vero beneficio clinico. Contano la quota che raggiunge i tessuti, la via di assunzione e la durata [5][13].

4.2 AMPK, mTOR e autofagia

mTOR è una via che favorisce crescita e sintesi quando la cellula dispone di energia. AMPK tende invece a frenare tale spinta quando le risorse sono scarse. Gli studi indicano che la cordicepina, attivando AMPK, può regolare mTORC1 [28][29]. mTORC1 è il complesso di mTOR che guida crescita e biosintesi (produzione di nuove molecole). Questo rapporto conta perché mTOR regola crescita, uso dei nutrienti e risposta all'ambiente. AMPK può agire anche su TSC1/TSC2, che contribuisce a frenare mTORC1. TSC1/TSC2 è un gruppo di proteine che adatta la crescita all'energia disponibile. In alcuni modelli, tale azione favorisce l'autofagia (riciclo delle parti cellulari danneggiate o inutili). La cellula può così ricavare energia e mantenere più ordinato il proprio interno [25][12]. Il meccanismo può quindi orientarla verso una fase di risparmio e difesa. Questi effetti sono stati osservati in modelli di malattie del sistema nervoso e del metabolismo. In tali modelli, l'equilibrio tra AMPK e mTOR può influire sulla capacità delle cellule di restare vive e funzionanti [25][26]. Se questo controllo si perde, possono aumentare i danni e calare l'efficienza nell'uso dell'energia. Per questo il cordyceps viene studiato anche fuori dall'ambito sportivo. Tuttavia, i dati di laboratorio non bastano per indicarlo come cura. Restano decisive la biodisponibilità (quota assorbita e usata), la dose e la situazione clinica. Nel danno legato al metabolismo o all'ischemia, cioè al ridotto flusso di sangue, l'azione può essere protettiva. In altre condizioni, però, un effetto troppo forte potrebbe non essere utile. Lo scopo non è accendere o spegnere una via, ma ritrovare un giusto equilibrio.

4.3 Infiammazione, stress ossidativo e funzione cellulare

Molti studi sul cordyceps indicano effetti sui segnali legati a infiammazione e stress ossidativo [8][22]. L'infiammazione aiuta la difesa del corpo quando resta breve e ben regolata. Se dura a lungo, può invece danneggiare i tessuti e alterarne le funzioni. Lo stress ossidativo compare quando le molecole reattive superano le difese antiossidanti. Nei modelli sperimentali, la cordicepina ha ridotto alcuni segnali pro-infiammatori. È stata inoltre legata alla difesa delle cellule e al controllo del danno ossidativo [4][30][10]. Nei neuroni e nelle cellule del cuore, gli studi hanno rilevato una maggiore resistenza allo stress. Hanno anche osservato una maggiore capacità delle cellule di restare vive in condizioni avverse [26][11][20]. Il composto potrebbe quindi regolare l'adattamento delle cellule, non fornire un generico "rinforzo". Questo possibile ruolo spiega gli studi su metabolismo, sistema nervoso e difese immunitarie. Alcuni dati nell'uomo seguono la stessa direzione, ma restano circoscritti. Una ricerca su 79 persone in totale ha valutato l'estratto micellare di Cordyceps CBG-CS-2. La dose era 1,68 g al giorno per 8 settimane. Rispetto al placebo, l'attività delle cellule NK contro le cellule alterate è salita di circa il 38,8% [7]. Le cellule natural killer riconoscono e colpiscono alcune cellule alterate nelle difese immunitarie. In ambito respiratorio, un altro studio clinico su *Hirsutella sinensis* ha esaminato la broncopneumopatia cronica [18]. L'interesse riguarda quindi anche la risposta immune e la tolleranza generale, non solo lo sport. Occorre però separare gli effetti sperimentali dall'utilità reale per le persone. Servono studi clinici diretti e più solidi, specie sui prodotti in commercio. Questi possono infatti avere composizioni molto diverse [3][5][4]. I meccanismi rendono gli effetti possibili, ma non permettono conclusioni valide per ogni uso.

5. CORDYCEPS, METABOLISMO E MALATTIE CRONICHE

Nel legame tra cordyceps e metabolismo, alcune molecole possono agire sui sistemi che regolano l'energia. Questi sistemi guidano l'uso dei grassi, il loro deposito e la risposta allo stress. Gli studi sulla cordicepina si sono concentrati soprattutto sulla sua



azione su AMPK. Questa proteina rileva quanta energia ha la cellula e adatta le sue attività. Quando AMPK si attiva, la cellula limita le attività che usano molta energia. In parallelo, favorisce i processi utili per far fronte alle nuove richieste del metabolismo. L'equilibrio si sposta così verso un uso più ordinato ed efficace delle risorse disponibili. Questo non significa che il fungo riduca il colesterolo o curi le malattie croniche. Nei modelli di ricerca, però, può favorire un assetto del metabolismo più utile. Il fegato è un bersaglio importante, perché gestisce zuccheri, grassi e molti segnali infiammatori. Gli studi su vari tessuti mostrano alcuni dati coerenti, che vanno però letti con cautela. Nel fegato, l'attivazione di AMPK si associa a meno grasso e a meno infiammazione. Nel rene, l'interesse riguarda la difesa dallo stress ossidativo (danno causato da molecole molto reattive). Questo tipo di stress accompagna molte nefropatie (malattie dei reni) e può ridurre la funzione renale. Nel cuore, l'uso dell'energia incide sulla risposta allo stress causato dall'ischemia. L'ischemia è il calo di sangue e ossigeno che raggiungono un tessuto. Il cuore usa molta energia e dipende quindi da mitocondri ben coordinati ed efficienti. I mitocondri sono parti delle cellule che producono gran parte dell'energia disponibile. In alcuni modelli, questa via regola anche i mitocondri e la vita delle cellule. Il cordyceps potrebbe quindi agire su più reti biologiche collegate, non su un solo bersaglio. Questo effetto deve però trovare conferma in studi clinici ampi e ben condotti. Nel fegato, uno studio sulla steatoepatite non alcolica ha esaminato l'azione della cordicepina. La molecola ha migliorato il quadro infiammatorio e metabolico tramite AMPK [10]. La malattia causa un accumulo di grasso e infiammazione, con possibili danni nel tempo. Il meccanismo studiato indica quindi che è possibile agire su questo sensore dell'energia. Se rileva meglio l'energia, la cellula del fegato può limitare il deposito dei grassi. Può anche ridurre i processi legati allo stress ossidativo e al danno delle cellule. Prodotti fermentati di *Ophiocordyceps sinensis* sono stati studiati nel danno renale acuto da mezzo di contrasto. Le capsule di bailing, legate a *Cordyceps sinensis*, sono state valutate nella malattia renale cronica [13,23]. Nel cuore diabetico, la cordicepina ha ridotto il danno causato da ischemia/riperfusion. Ha favorito la fusione mitocondriale regolata da AMPK e Mfn2 [20]. La fusione mitocondriale unisce i mitocondri e

può aiutarli a lavorare in modo più efficace. Nel complesso, questi dati non provano che il cordyceps sia una terapia. Indicano però tre possibili bersagli comuni: metabolismo, stress ossidativo e infiammazione. Il valore scientifico sta nello studio di queste reti, non in un presunto effetto clamoroso. Quindi ricapitolando per punti:- La cordicepina attiva AMPK, favorendo una migliore gestione energetica.- Nel fegato, AMPK può ridurre grasso e infiammazione.- Nel rene, il cordyceps potrebbe contrastare lo stress ossidativo.- Nel cuore, favorisce la funzione mitocondriale nei modelli sperimentali.

L'attenzione passa ora dagli effetti generali ai tessuti dove l'uso dell'energia conta di più. Fegato, rene e cuore sono tre casi diversi, ma hanno la stessa base biologica. Tutti devono adattarsi alle richieste di energia e limitare i danni alle cellule.

5.1 Fegato e metabolismo lipidico

Un filone di ricerca studia il fegato e il modo in cui usa i grassi. In un modello di steatoepatite non alcolica, la cordicepina ha attivato AMPK. Questa azione ha migliorato il quadro metabolico e ridotto i segni di infiammazione [10]. La malattia causa grasso nel fegato, infiammazione e un possibile danno che avanza nel tempo. In questa fase, l'organo deve gestire una quantità di grassi troppo alta. Cambia il modo in cui li usa e cresce lo stress ossidativo. Si attivano anche segnali che possono favorire la fibrosi (crescita di tessuto cicatriziale). Con il tempo, questi eventi possono ridurre la funzione del fegato. Quando AMPK si attiva, la cellula limita i processi che accumulano energia. Allo stesso tempo, usa meglio le risorse che ha già. Può quindi ridurre la sintesi dei grassi e aumentare il loro uso. Questi due processi regolano l'equilibrio tra deposito e consumo. Lo studio non prova che il trattamento funzioni nelle persone, ma indica un possibile meccanismo. Aiuta così a spiegare l'interesse per il cordyceps nella ricerca sul fegato. Il fungo non cura l'organo in modo generico. Nei modelli sperimentali, alcune sue molecole agiscono però su punti chiave del metabolismo. Il ruolo di AMPK rende il dato utile anche per studiare altri organi. Questa via agisce infatti come un sensore comune dell'energia delle cellule [30][10]. Il dato resta iniziale e non permette di dare indicazioni per la cura delle persone. Questo quadro rientra negli studi più ampi sulle



sostanze derivate da Cordyceps. Queste sostanze non agiscono come un solo farmaco diretto verso un unico bersaglio. Possono invece agire su più processi legati tra loro. Una risposta nel fegato può quindi dipendere da un calo dello stress metabolico. Non è detto che ci sia un effetto diretto su un solo valore del sangue. Questa azione su più sistemi rende il tema interessante, ma richiede molta cautela. I dati dei modelli di ricerca non si applicano in modo diretto alla vita quotidiana.

5.2 Rene e protezione tissutale

Nel rene, alcuni prodotti a base di cordyceps sono stati studiati per difendere i tessuti. Una revisione ha esaminato prodotti fermentati ottenuti da *Ophiocordyceps sinensis*. Gli studi valutavano come prevenire il danno renale acuto causato dal mezzo di contrasto. Il lavoro ha raccolto trial randomizzati con dati clinici e di laboratorio favorevoli [13]. Il segnale è interessante, ma gli studi sono pochi e hanno valutato prodotti specifici. In questo caso, il danno renale acuto nasce da più eventi uniti tra loro. Tra questi ci sono vasocostrizione (vasi più stretti), stress ossidativo e fragilità delle cellule tubulari. Queste cellule formano parti del rene che filtrano e riassorbono varie sostanze. Le cellule tubulari soffrono molto i cambi nel flusso di sangue e i danni chimici. Ridurre questi stress potrebbe quindi limitare il danno, almeno in teoria. Tuttavia, questo possibile effetto non basta per definire una terapia standard. Un'altra analisi ha studiato capsule di bailing, legate a Cordyceps sinensis, nella malattia renale cronica. Il lavoro ha legato i possibili effetti a reti di segnali e vie di difesa [23]. La malattia renale cronica avanza lentamente e può avere molte cause. Spesso include infiammazione persistente, danni ai vasi e perdita graduale dei nefroni. I nefroni sono le unità del rene che filtrano il sangue. L'ipotesi riguarda il controllo dello stress ossidativo, dell'infiammazione e dell'energia delle cellule. Rene e fegato sono organi complessi, quindi un solo dato non vale per ogni caso. Questi prodotti potrebbero essere studiati come aiuto in casi ben precisi. Non possono però sostituire le cure standard. Questi studi hanno valore perché hanno esteso la ricerca oltre l'ambito sportivo [13][23]. Nel complesso, i dati indicano una possibile difesa delle cellule, non un ampio recupero della funzione. Questa differenza è importante per capire il vero peso dei risultati.

Difendere i tessuti può essere un primo passo verso un beneficio clinico. Servono però studi più solidi, dosi ben definite e gruppi di pazienti simili. Senza queste condizioni, i dati restano iniziali e non permettono conclusioni sicure.

5.3 Cuore, energia e adattamento allo stress

Il cuore usa molta energia, quindi dipende da AMPK e dal buon lavoro dei mitocondri. In un modello di cuore diabetico con ischemia/riperfusion, la cordicepina ha ridotto il danno. Ha aumentato la fusione mitocondriale regolata da AMPK e Mfn2 [20]. La fusione mitocondriale unisce i mitocondri, cioè le parti della cellula che producono energia. Questo processo può aiutarli a mantenere una funzione più efficace. Durante l'ischemia, il cuore riceve meno sangue e ossigeno. Con la riperfusione, il flusso riparte e può causare un altro danno. Il tessuto subisce così un brusco squilibrio tra ossigeno, bisogno di energia e radicali liberi. Queste molecole molto reattive possono danneggiare le cellule. Mitocondri meglio organizzati possono limitare il danno e aiutare le cellule a restare vive. Il dato lega il cordyceps alla ricerca sulla salute del cuore. Un uso migliore dell'energia potrebbe infatti ridurre il danno durante uno stress acuto. Questo effetto è però emerso in un modello di studio, non in una cura consolidata. Un altro lavoro ha studiato la possibile azione del fungo sulle aritmie. Le aritmie sono cambi anomali del ritmo del cuore. La ricerca ha valutato anche i segnali biologici legati a questi cambi [24]. Questi dati mostrano un interesse per l'attività elettrica del cuore, ma restano iniziali. Il risultato è in linea con il meccanismo proposto. La molecola sembra agire su sistemi che regolano energia, stress e vita delle cellule. Nel cuore, questo controllo conta molto perché il bisogno di energia resta sempre alto. Servono quindi altri studi nell'uomo per chiarire il possibile ruolo clinico [30][20]. Nel complesso emerge un'ipotesi coerente: questa sostanza può aiutare le cellule ad adattare il metabolismo. Non agirebbe quindi come un semplice tonico. Ciò spiega l'interesse per malattie diverse, con squilibri energetici, stress ossidativo e perdita di omeostasi (equilibrio interno).



6. CORDYCEPS E PERFORMANCE FISICA

Per la performance fisica, il cordyceps è stato studiato in prove intense o lunghe. I ricercatori hanno valutato la resistenza, la fatica percepita e la capacità di reggere lo sforzo. La resistenza indica per quanto tempo una persona riesce a svolgere un'attività. La fatica percepita descrive, invece, quanto l'esercizio appare duro a chi lo svolge. L'interesse riguarda la cordicepina e altri nucleosidi (molecole presenti anche negli acidi nucleici). Queste sostanze potrebbero agire sull'uso dell'energia, sull'ossigeno e sullo stress ossidativo. Questo squilibrio nasce quando i radicali liberi superano le difese del corpo. L'ipotesi è che le cellule usino meglio le risorse e reggano più a lungo. Un ruolo potrebbe averlo AMPK (proteina che regola l'energia nella cellula), ma ciò non prova un effetto certo nello sport [5,9]. La fisiologia dell'esercizio, però, coinvolge molti fattori diversi. La prestazione dipende da cuore, polmoni, flusso del sangue, muscoli e controllo dei movimenti. Conta anche il modo in cui ogni persona sente lo sforzo. Quindi, un integratore può cambiare un singolo valore senza migliorare il risultato finale. Gli studi hanno misurato soglie metaboliche e ventilatorie (livelli oltre i quali lo sforzo pesa di più). Altri hanno valutato il consumo massimo di ossigeno, cioè il picco usato durante l'esercizio. Alcuni test hanno rilevato il tempo fino all'esaurimento o il recupero dopo lo sforzo. Nel complesso, i dati sono plausibili ma poco uniformi. Il segnale utile compare in alcuni casi, mentre in altri è assente o troppo debole [14,16]. Per capire i risultati, occorre distinguere i diversi tipi di prova. Le soglie mostrano come il corpo gestisce lo sforzo prima di arrivare al proprio limite. Il tempo di resistenza e il consumo massimo di ossigeno sono più vicini alla prestazione reale. I modelli su cellule e animali, invece, aiutano a studiare i meccanismi. Un effetto visto in laboratorio non compare per forza anche nell'uomo. Inoltre, il tipo di prodotto, la dose e la durata d'uso possono cambiare l'esito. Anche il grado di allenamento può influire molto sul risultato. Queste differenze aiutano a capire perché gli studi non diano una risposta unica [6,30]. Nello studio già descritto [15], alcuni adulti sani hanno mostrato soglie più alte. Nel trial con *Cordyceps militaris*, il consumo massimo di ossigeno è salito di 4,8 ml·kg⁻¹·min⁻¹ dopo 3 settimane. Nei test più duri è aumentato anche il tempo fino all'esaurimento [6]. Questi dati indicano una possibile

maggiore capacità di reggere lo sforzo. Altri lavori, però, non hanno trovato un chiaro vantaggio nella prestazione totale [16]. Il fungo può quindi offrire un aiuto in casi ben precisi. Le prove attuali non permettono di ritenerlo efficace per tutte le persone che fanno sport. L'effetto, se presente, sembra modesto e legato al tipo di uso. Manca ancora una conferma finale e valida in ogni contesto [14]. In definitiva, ricapitolando per punti:- Il cordyceps potrebbe migliorare resistenza fisica e tolleranza allo sforzo.- AMPK potrebbe favorire una gestione più efficiente dell'energia muscolare.- Alcuni studi mostrano miglioramenti nel consumo massimo di ossigeno.- I benefici variano secondo allenamento, dosaggio e durata dell'integrazione.

Gli studi sulla prestazione non danno una risposta unica, perché misurano esiti diversi. Alcuni valori migliorano, mentre altri restano uguali. Conviene quindi separare i segnali utili dai dati neutri e poi valutare i possibili meccanismi energetici.

6.1 Studi positivi su soglie e tolleranza

Alcuni studi indicano che il cordyceps può aiutare a tollerare lo sforzo senza cambiare la prestazione totale. Nel trial già descritto [15], la soglia metabolica è aumentata del 10,5% negli anziani sani. La soglia ventilatoria è salita dell'8,5%, mentre il consumo massimo di ossigeno è rimasto stabile. Il corpo sembra quindi gestire meglio lo sforzo prima del limite. Il dato non indica, però, un aumento della capacità massima assoluta. Un altro studio ha esaminato un blend con *Cordyceps militaris* in 28 soggetti sani. I partecipanti hanno assunto 4 g al giorno per 1 settimana. Di questi, 10 hanno proseguito per altre 2 settimane. Dopo 3 settimane, il consumo massimo di ossigeno è aumentato di 4,8 ml·kg⁻¹·min⁻¹. Nei test più duri è migliorato anche il tempo fino all'esaurimento [6]. Un trial randomizzato controllato ha studiato una bevanda con 2,85 mg di cordicepina per 8 settimane. In questo tipo di studio, il caso assegna i partecipanti ai vari gruppi. La prova ha incluso 10 soggetti per sesso e gruppo. La sostanza agisce su vie legate all'energia e al recupero cellulare. Il vantaggio rilevato è stato contenuto e legato alle condizioni del test [3][2][4]. Nel complesso, il segnale utile esiste, ma cambia in base al prodotto usato. Nei test più adatti emerge soprattutto una maggiore capacità di reggere l'esercizio. Non si osserva, invece, un forte salto del rendimento sportivo.



Il fungo resta quindi un possibile supporto, non un ergogenico (sostanza che aumenta la prestazione) certo.

6.2 Studi neutri o negativi sulla prestazione

La letteratura non offre risultati del tutto coerenti. Uno studio ha coinvolto 22 ciclisti maschi e ha valutato CordyMax Cs-4. La dose era di 3 g al giorno per 5 settimane. Il prodotto non ha cambiato il consumo massimo di ossigeno o la soglia ventilatoria. Non è variato neppure il tempo nella prova di endurance (esercizio di lunga durata) [16]. Questo risultato mostra che un possibile effetto biologico non migliora sempre la prestazione. Anche la prova sulla bevanda è durata 8 settimane e ha usato 2,85 mg di cordicepina. Il test era ben controllato, ma ha dato un quadro prudente. Da solo, infatti, non prova un vantaggio atletico ampio e facile da ripetere. Le differenze tra gli studi possono dipendere dal tipo di estratto e dalla dose. Contano anche il grado di allenamento e il valore scelto per misurare l'esito. Per questo, il cordyceps non può essere proposto come rimedio valido per ogni atleta. La stessa varietà compare negli studi sugli integratori, che spesso usano prodotti e fonti diverse [1][17] [13][14]. Oggi il suo ruolo può essere quello di un aiuto da valutare caso per caso. L'obiettivo realistico sarebbe un piccolo beneficio, coerente con i processi del corpo. Le prove non indicano, invece, un netto aumento della capacità sportiva. Servono quindi dati più solidi e facili da ripetere in gruppi diversi.

6.3 Dal metabolismo cellulare alla prestazione

Il legame tra cordyceps e prestazione riguarda anche l'energia prodotta dalle cellule. Uno studio sui topi ha usato un estratto etil-acetato di Cordyceps militaris. Le dosi erano di 50, 150 e 300 mg/kg per 12 settimane. I ricercatori hanno visto solo un lieve aumento della forza di presa [30]. Sono cambiati anche alcuni biomarcatori (valori che segnalano un'attività nel corpo). Questi valori erano legati alla via che produce ATP, la principale fonte di energia cellulare. Il fungo può quindi agire sull'uso dell'energia anche quando il beneficio pratico resta piccolo. In questo caso, il segnale nelle cellule è più chiaro dell'effetto sulla forza. AMPK aiuta a spiegare questo passaggio, perché regola il modo in cui la cellula usa le risorse. Un uso

più adatto dell'energia potrebbe sostenere meglio lo sforzo in alcuni casi [5][9]. La cordicepina agisce inoltre su vie legate a infiammazione, stress ossidativo e segnali tra cellule. Questi processi hanno un ruolo durante un esercizio intenso o lungo [3][2] [4][28]. Tuttavia, un dato ottenuto nei topi non prova lo stesso effetto nell'uomo. Lo studio aiuta a capire il possibile meccanismo, ma non garantisce benefici sul campo. Le prove formano quindi un insieme di indizi coerenti, ma non ancora finali. L'azione sull'energia appare possibile, mentre il vero effetto sulla prestazione dipende da molti fattori [13][15] [30].

7. CORDYCEPS, IMMUNITÀ E STRESS OSSIDATIVO

Negli studi su immunità e stress ossidativo, il cordyceps appare come possibile modulatore delle difese. Non sembra invece agire come uno stimolante generale del sistema immunitario. Alcuni componenti possono influire sulla sorveglianza immunitaria, che cerca e controlla le cellule anomale. Possono anche sostenere i sistemi che limitano i danni causati dalle molecole reattive. L'interesse riguarda quindi la capacità di regolare alcuni segnali usati dalle cellule. Le prove disponibili, però, non hanno tutte lo stesso peso. I dati più chiari arrivano da studi controllati e da modelli sperimentali. Il loro valore per la salute umana richiede ancora molta cautela [7][8] [21]. In uno studio sull'uomo, un estratto miceliale di Cordyceps ha aumentato l'attività citotossica delle cellule natural killer. La ricerca ha coinvolto 79 adulti sani, trattati per 8 settimane [7]. Il dato indica un possibile effetto sulla risposta cellulo-mediata, svolta da cellule immuni specializzate. Anche una bevanda con cordicepina è stata valutata per 8 settimane in un trial controllato. Il risultato offre un altro indizio di attività biologica, ma riguarda solo parametri ben precisi. Non permette quindi di trarre conclusioni valide per tutto il sistema immunitario. In laboratorio, alcuni composti sembrano ridurre i danni causati dai radicali liberi (molecole molto reattive). Possono inoltre sostenere i sistemi di difesa delle cellule. Questi dati indicano ipotesi da verificare nell'uomo, non prove definitive [8][21]. Lo stress ossidativo non è soltanto un processo chimico privo di effetti sul corpo. Quando le molecole reattive diventano troppe, possono danneggiare membrane, proteine e DNA. Questi danni possono poi favorire l'infiammazione e cambiare il lavoro delle



cellule. Un composto antiossidante o immunomodulante (capace di regolare le difese immuni) potrebbe limitare questa catena. Per essere utile, tuttavia, dovrebbe agire senza creare nuovi squilibri. Attivare molto il sistema immunitario non significa per forza migliorare la salute. Inoltre, un effetto antiossidante visto in provetta non dimostra una vera protezione nell'uomo. Il fungo viene quindi studiato come modulatore di reti complesse. Non viene considerato una cura immediata o sostitutiva [1][17] [8]. Un altro campo di studio riguarda lo sforzo fisico e il successivo recupero. L'esercizio intenso aumenta l'uso di ossigeno e può produrre più molecole reattive. Dopo lo sforzo, il corpo deve regolare anche l'infiammazione e l'uso dell'energia. Alcune revisioni indicano un possibile ruolo del cordyceps durante questa fase. Il fungo potrebbe ridurre la percezione della fatica e sostenere l'adattamento del corpo [14][21]. Tuttavia, un segnale biologico non dimostra un beneficio costante per tutte le persone. Gli studi usano infatti gruppi, dosi e prodotti che non sempre si possono confrontare. Nel complesso, il fungo mostra attività biologiche promettenti, ma non ancora del tutto definite. Sembra agire su immunità, ossidazione e infiammazione attraverso diversi meccanismi possibili. La forza delle prove cambia però molto tra laboratorio e studi clinici. L'interesse scientifico è quindi fondato, ma non permette di trarre conclusioni eccessive. Oggi è più corretto parlare del cordyceps come di un possibile modulatore. I dati aiutano soprattutto a capire come agiscono alcuni metaboliti naturali. Queste molecole, prodotte dagli esseri viventi, possono influire sui segnali delle cellule [7][8] [21]. Per capire meglio i dati, conviene distinguere i principali temi studiati dalla ricerca:

- la risposta delle cellule natural killer (cellule immuni che colpiscono cellule infette o anomale) e la sorveglianza immunitaria;
- l'azione dei polisaccaridi (lunghe catene di zuccheri) sulle cellule dell'immunità innata, la prima difesa del corpo;
- il rapporto tra cordicepina, stress ossidativo e adattamento delle cellule;
- il possibile legame con l'infiammazione e il recupero dopo lo sforzo;
- la differenza tra un effetto biologico e un beneficio certo per la salute.

Le prove disponibili si dividono in tre livelli: studi clinici, analisi dei componenti e modelli sullo stress cellulare. I tre punti seguenti descrivono questi livelli e i risultati osservati.

7.1 Cellule immunitarie e risposta cellulo-mediata

La parte più concreta degli studi riguarda la risposta cellulo-mediata. È la parte dell'immunità affidata a cellule che riconoscono e controllano cellule infette o anomale. Uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco ha coinvolto 79 adulti sani. Il gruppo trattato ha assunto un estratto miceliale di Cordyceps da *Paecilomyces hepiali*. La dose era di 1,68 g al giorno per 8 settimane. Al termine, il gruppo ha mostrato una maggiore attività citotossica delle cellule natural killer [7]. Il risultato suggerisce un effetto sulla sorveglianza immunitaria. Le cellule natural killer offrono infatti una difesa rapida contro cellule alterate o sotto stress. Un altro trial ha studiato una bevanda a base di Cordyceps *militaris*. La bevanda conteneva 2,85 mg di cordicepina ed è stata assunta per 8 settimane. Il trial ha coinvolto uomini e donne sani e ha valutato parametri mirati. I risultati confermano l'interesse per una possibile regolazione delle difese. Sul piano fisiologico, il punto è importante: il cordyceps sembra agire su circuiti immuni precisi. Questi circuiti appartengono all'immunità innata, la prima linea di difesa del corpo. Non emerge invece un generico "potenziamento" dell'organismo. Questo distingue la regolazione biologica da un effetto forte e senza bersagli precisi. I dati disponibili non mostrano un effetto di questo tipo. Serve comunque cautela, perché campioni, durata e prodotti studiati sono ancora limitati. Il significato clinico non può superare ciò che gli studi mostrano davvero [7]. L'effetto osservato non implica per forza un aumento ampio e incontrollato dell'infiammazione. Suggerisce piuttosto una possibile regolazione della capacità di risposta del sistema immunitario. In teoria, questo effetto potrebbe aiutare il corpo a reagire in modo rapido ed efficace. Tuttavia, una variazione misurata in laboratorio non coincide con un beneficio percepibile. Servono conferme in gruppi più ampi, con età diverse e quadri clinici ben definiti. Per ora, dunque, il dato più solido resta biologico e non terapeutico [7][14].



7.2 Polisaccaridi e attività antiossidante

I polisaccaridi del cordyceps sono molto studiati perché possono svolgere diverse funzioni biologiche. Le revisioni descrivono effetti antiossidanti, anti-infiammatori e immunomodulanti (capaci di regolare le difese immuni). La struttura chimica può cambiare il modo in cui queste molecole agiscono nel corpo [8][22]. Uno studio sperimentale ha esaminato polisaccaridi ottenuti da una coltura sommersa di *Cordyceps sinensis*. Questi composti hanno aumentato la sintesi di citochine, l'espressione di CD11b e la fagocitosi [27]. Le citochine sono segnali che permettono alle cellule immuni di comunicare tra loro. La fagocitosi consente invece ad alcune cellule di inglobare materiale estraneo. Questi dati indicano un possibile ruolo dei polisaccaridi nei segnali del sistema immunitario. Durante lo stress ossidativo, le cellule attivano inoltre vari sistemi di difesa. Un composto antiossidante può ridurre i danni cellulari e favorire una risposta più ordinata. Un risultato osservato sulle cellule non garantisce però lo stesso effetto in una persona. Il ruolo reale di queste lunghe catene di zuccheri dipende dalla dose e dal prodotto. Gli effetti antiossidanti e immunomodulanti sono possibili, ma non provano da soli un beneficio clinico. Il quadro mostra quindi segnali biologici interessanti, che richiedono altre conferme nell'uomo [8][22] [27]. Queste attività fanno parte di una rete biologica più ampia e molto complessa. Le cellule dell'immunità innata reagiscono ai pericoli, ma conta anche come regolano la risposta. Le difese antiossidanti possono ridurre le molecole reattive e aiutare i tessuti a funzionare meglio. La ricerca studia proprio questo equilibrio tra risposta immunitaria e controllo del danno [1][17] [8][27].

7.3 Infiammazione, crescita cellulare e segnali di controllo

Gli studi più recenti descrivono il cordyceps e la cordicepina come possibili regolatori di vari segnali. Questi segnali riguardano infiammazione, crescita cellulare e adattamento ai danni [4][30]. mTOR e AMPK sono vie che aiutano le cellule a gestire energia e risorse. Non regolano solo il metabolismo, cioè il modo in cui la cellula usa l'energia. Influenzano anche proliferazione, autogestione cellulare e risposta allo stress. Quando prevalgono risparmio e riparazione, la

cellula può ridurre i processi che consumano molta energia. Può così favorire un assetto più conservativo e adatto a gestire lo stress. Questa logica ricorre in molti modelli sperimentali, dalla neuroprotezione al metabolismo. Compare anche negli studi su alcune condizioni che causano una crescita cellulare eccessiva [25][26] [11]. Il messaggio per chi non è specialista è semplice. Il cordyceps non agisce solo come ingrediente “da energia”. Potrebbe invece regolare reti cellulari molto più ampie. Questo spiega perché i ricercatori lo studino anche in ambiti lontani dallo sport. Il limite, però, resta lo stesso in tutti questi ambiti. I meccanismi osservati sono coerenti, ma non provano da soli un beneficio clinico certo. Gli studi sostengono meglio l'ipotesi di una regolazione biologica plausibile. Sono invece più deboli le prove che indicano una soluzione definitiva per immunità o infiammazione [4][8] [22]. Per lo stress ossidativo, la cordicepina desta interesse negli studi sull'adattamento delle cellule. Compare spesso anche nei lavori sulla possibile protezione dai danni. Le revisioni indicano che può influire sulle vie dell'energia e della capacità delle cellule di resistere e funzionare. Tra queste rientrano le vie associate a AMPK [3][5] [9]. Questa rete aiuta la cellula a rilevare una carenza di energia e a rispondere meglio. In teoria, tale assetto potrebbe aumentare la resistenza allo stress e limitare il danno ossidativo. I possibili effetti clinici devono però essere provati con studi ben disegnati. Per ora, quindi, il valore maggiore di questi risultati aiuta a interpretare i meccanismi. Il cordyceps offre un modello utile per studiare il rapporto tra composti naturali e controlli cellulari. Questo, però, non rende in modo automatico tali composti delle terapie [3][5] [9][21]. Il passaggio al sistema nervoso è naturale, perché stress e adattamento sono cruciali nel cervello. In questo organo, troppa ossidazione o un'infiammazione mal regolata possono avere effetti più ampi. Molti studi hanno quindi valutato se la cordicepina possa proteggere i tessuti più vulnerabili. Hanno anche studiato un suo possibile ruolo nel recupero delle funzioni [11][31] [32].

8. CORDYCEPS E SISTEMA NERVOSO

Nel rapporto tra cordyceps e sistema nervoso, non si parla di un effetto “miracoloso”. Si studia invece se alcuni composti aiutino i neuroni a resistere allo stress. Tra questi spicca la cordicepina, un nucleoside



bioattivo spesso studiato per i suoi effetti biologici. Un nucleoside è una molecola simile a un componente naturale degli acidi nucleici. Nei modelli sperimentali, la cordicepina può agire sull'apoptosi, cioè la morte cellulare programmata. Può anche influire sui segnali che aiutano la cellula a restare in vita e sulle vie che limitano i danni. Questi possono nascere da troppa eccitazione cellulare o da uno stress metabolico. Il tema è rilevante perché il tessuto nervoso consuma molta energia. Inoltre, tollera male gli squilibri che durano a lungo. Molte malattie neurologiche condividono alcuni processi: stress ossidativo, danno ai mitocondri e accumulo di proteine alterate. Possono anche cambiare la comunicazione sinaptica, cioè lo scambio di segnali tra neuroni. I risultati derivano però soprattutto dal laboratorio. Aiutano a capire i meccanismi, ma non provano un'efficacia clinica. Nei neuroni ippocampali HT22, la cordicepina ha ridotto l'apoptosi causata dal glutammato. Ha ridotto anche quella legata allo stress del reticolo endoplasmatico [11]. L'ippocampo è una parte del cervello coinvolta nella memoria e nell'apprendimento. Il dato è importante perché troppo glutammato può superare le difese della cellula. Favorisce così un ingresso eccessivo di calcio e una catena di danni ossidativi. Il neurone entra quindi in uno stato di sofferenza biochimica che precede la morte cellulare. In un altro studio, i neuroni sono stati esposti a un accumulo di beta-amiloide. La protezione osservata dipendeva da ERK/CREB, segnali legati alla capacità della cellula di restare in vita e alla plasticità neuronale [31]. ERK è una chinasi, cioè una proteina che trasferisce gruppi fosfato. CREB è invece un fattore di trascrizione, che regola l'espressione dei geni. La cellula non viene "resuscitata", ma può reagire meglio allo stress. Può così conservare più a lungo alcune funzioni essenziali. Anche gli studi su AMPK aiutano a capire perché questi effetti siano plausibili. AMPK è una proteina che misura lo stato energetico della cellula. Quando l'energia cala o lo stress cresce, la cellula cambia i propri processi. In questo modo prova a resistere meglio [9][33]. Resta però un limite importante. Questi dati non provano che il cordyceps migliori memoria, concentrazione o malattie neurologiche nelle persone. Indicano solo che alcune vie nervose sono sensibili ai suoi composti [11][31][33]. Questi dati vanno letti nel quadro della fisiopatologia cerebrale. Questa disciplina studia come

e perché una normale funzione del cervello si altera. I neuroni richiedono molta energia e tollerano poco l'ipossia, cioè la scarsità di ossigeno. Sono vulnerabili anche quando cambia l'omeostasi del calcio. Questo termine indica l'equilibrio del calcio dentro e fuori la cellula. I ricercatori studiano perciò AMPK, ERK/CREB e la risposta allo stress del reticolo endoplasmatico. Questi sistemi non promettono un sollievo immediato dai sintomi. Possono però decidere se una cellula riesce ad adattarsi oppure cede. In questo quadro, il cordyceps viene studiato come modulatore della resilienza biologica. L'ipotesi è coerente con la biochimica del fungo. Resta però lontana da un uso terapeutico valido per i pazienti. Le osservazioni più rilevanti riguardano tre piani biologici:

- La difesa dei neuroni esposti al glutammato e allo stress del reticolo endoplasmatico.
- L'avvio di vie cellulari legate alla capacità della cellula di restare in vita e di adattarsi.
- Il controllo delle reti cerebrali che regolano vigilanza, orexina e noradrenalina.

Gli studi sul sistema nervoso esaminano soprattutto la difesa dei neuroni e le reti che attivano il cervello. I prossimi passaggi spiegano come energia, veglia e segnali chimici influenzino i neuroni sotto stress.

8.1 Neuroprotezione e stress ossidativo

La prima area riguarda la neuroprotezione, cioè la difesa delle cellule nervose dal danno. Nei modelli cellulari già citati [11], la cordicepina ha protetto i neuroni dal glutammato. Se presente in eccesso, questo segnale può diventare tossico. Può infatti stimolare troppo le cellule nervose e danneggiarle. Un altro studio ha esposto alcune cellule a un accumulo di beta-amiloide. La protezione osservata ha coinvolto ERK/CREB [31]. Questa via aiuta i neuroni ad adattarsi allo stress e a restare in vita. Il dato non indica che il fungo "ripari" il cervello. Mostra invece una possibile azione contro stress ossidativo, eccesso di calcio e danni al reticolo endoplasmatico. In termini semplici, lo studio ha misurato la resistenza delle cellule al danno. Non ha valutato una terapia nelle persone. Il passaggio da una coltura cellulare al corpo umano resta complesso. Infiammazione, fegato, barriera ematoencefalica e differenze individuali possono cambiare gli effetti. La barriera ematoencefalica regola



il passaggio delle sostanze dal sangue al cervello.

8.2 Autofagia, AMPK e modelli neurodegenerativi

Un secondo filone studia l'autofagia, che elimina e ricicla le parti cellulari danneggiate. In un modello della malattia di Machado-Joseph, la cordicepina ha attivato questo sistema. L'effetto passava dalla fosforilazione di AMPK [25]. La fosforilazione aggiunge un gruppo fosfato e può cambiare l'attività di una proteina. AMPK segnala quando la cellula deve consumare meno energia e adattarsi. Questa risposta conta molto nei neuroni, che compensano con fatica i danni accumulati. Un altro studio preclinico ha osservato una difesa dei neuroni dell'ippocampo dall'attività eccessiva. I ricercatori avevano causato questa attività con beta-amiloide e acido ibotenico [34]. L'acido ibotenico è eccitotossico: può danneggiare i neuroni perché li stimola troppo. I dati suggeriscono che il cordyceps possa aiutare la cellula a frenare lo stress. Potrebbe anche favorire la rimozione delle parti danneggiate prima che il danno aumenti. Sono però risultati ottenuti in modelli specifici, non in persone con malattie neurodegenerative. Oggi indicano solo un possibile aiuto ai sistemi cellulari di adattamento [25][34]. AMPK collega spesso il consumo di energia con la vita della cellula. Quando si attiva, limita i processi che consumano energia e favorisce la cura interna. Il meccanismo ha una base biologica interessante, ma deve ancora essere verificato nell'uomo.

8.3 Arousal, stress e reti neurali

Il terzo tema è l'arousal, lo stato cerebrale che sostiene veglia, prontezza e risposta agli stimoli. Gli studi sul cordyceps considerano anche il sistema dell'orexina. Questo circuito comunica con il locus coeruleus, un'area che regola attenzione e noradrenalina [35][36]. L'orexina è un neuropeptide, cioè una piccola molecola usata dai neuroni per comunicare. Altri studi mostrano che l'orexina regola i neuroni tramite glutammato e recettori non-NMDA. Anche l'ossido nitrico aiuta a controllare queste reti [37][38] [39]. Alcuni autori indicano AMPK e nNOS come ponti tra energia cellulare e risposta nervosa allo stress [40][41] [42][43] [44][33]. nNOS è l'enzima che produce ossido nitrico nei neuroni. Il punto non è che il fungo “stimoli il cervello”. I suoi composti sono stati studiati in

sistemi che legano energia, veglia e adattamento. I dati restano però indiretti e sperimentali. Non provano effetti su sonno, attenzione o ansia nelle persone [35][36] [39]. Sul piano fisiologico, il fungo potrebbe agire sulle reti che regolano l'allerta. Potrebbe anche influire sull'equilibrio tra fase attiva e recupero. Mancano però prove che colleghino questi effetti a benefici clinici misurabili.

9. CORDYCEPS E RICERCA ONCOLOGICA

In oncologia, l'interesse per il cordyceps riguarda molecole specifiche, prima fra tutte la cordicepina. Questa sostanza può agire su processi vitali per la cellula tumorale. Tra questi rientrano la produzione di proteine, i segnali interni e la risposta ai farmaci. Il punto non è capire se il fungo “uccida” un tumore, ma valutare se alcuni composti frenino la crescita o indeboliscano la cellula malata. Quasi tutti i dati, però, arrivano da cellule coltivate o da animali. Il passaggio all'uso clinico nell'uomo non è quindi ancora avvenuto [28,8]. Per capire questi dati, bisogna osservare i processi biologici studiati più spesso. La cellula tumorale vive spesso in una condizione di forte stress metabolico. Consuma molta energia, si adatta a poco ossigeno e attiva efficaci vie di difesa. Il metabolismo (insieme dei processi che producono e usano energia) diventa quindi un possibile bersaglio. Una molecola che agisce su queste vie non elimina da sola il tumore. Può però ridurre alcune difese che la cellula malata usa per sopravvivere. Per questo si studia la cordicepina come possibile modulatore, non come farmaco già provato. L'interesse nasce dai suoi effetti su più processi, osservati in diversi modelli di studio [3,2,4,5]. Questi dati richiedono cautela, perché agire su vie importanti non dimostra un effetto clinico. Può però offrire basi utili per avviare nuovi studi. Alcuni lavori indicano che le cellule di glioma rispondono meglio al temozolomide quando esposte alla cordicepina. Un effetto simile è emerso nell'osteosarcoma trattato con cisplatino. In entrambi i casi erano coinvolte AMPK e la riduzione del segnale AKT [25,26]. Il glioma nasce dalle cellule della glia, che sostengono il sistema nervoso. L'osteosarcoma è invece un tumore maligno che colpisce l'osso. In un altro modello, l'azione sull'asse AMPK/mTORC1 ha ridotto alcuni segni di resistenza ai farmaci. mTORC1 è un gruppo di proteine che regola la crescita e la sintesi cellulare. Quello studio ha rilevato anche una



minore capacità di vivere con poco ossigeno [19]. I risultati sono coerenti e utili per studiare terapie combinate, ma restano iniziali. Non dimostrano che la sostanza possa curare da sola un tumore nell'uomo. Le revisioni confermano questo limite delle prove disponibili. Mancano dosi cliniche standard, tempi di uso definiti e benefici misurati nei pazienti [3,28,8]. La ricerca non valuta il cordyceps come un semplice "integratore naturale". Lo studia come fonte di composti bioattivi (sostanze con effetti biologici misurabili). La cordicepina può agire sulla trascrizione, cioè sulla copia dei dati dal DNA all'RNA. Può anche influire sulla sintesi delle proteine e sui segnali interni della cellula. Queste azioni spiegano l'interesse per crescita, migrazione, invasione e resistenza alle cure. Resta però una domanda centrale: gli effetti sono abbastanza forti e sicuri da aiutare i pazienti? Al momento, questo beneficio non è stato dimostrato [5,28,29]. Il cordyceps ha quindi un ruolo interessante, ma delicato, nella ricerca moderna. Da un lato, aiuta a studiare come agire sull'uso dell'energia nel tumore. Dall'altro, mostra che una sostanza biologica complessa non è per forza utile nella cura. La distanza tra laboratorio e paziente resta ampia e richiede parole molto chiare. Oggi il valore del cordyceps sta soprattutto nel creare ipotesi solide da verificare. Non può invece sostituire le terapie oncologiche già provate [1,17,8]. I principali effetti studiati riguardano alcune vie che regolano energia, crescita e difesa cellulare:

- l'attivazione di AMPK può frenare la crescita e aumentare lo stress dovuto alla carenza di energia;
- l'azione su AKT e mTOR può ridurre i segnali che spingono la cellula a moltiplicarsi;
- la riduzione di HIF-1α e MDR può limitare l'adattamento e la resistenza ai farmaci;
- gli effetti su adesione e sintesi proteica possono ostacolare la diffusione e la vita delle cellule tumorali.

Gli studi oncologici sul cordyceps esaminano meccanismi che potrebbero migliorare la risposta alle cure. I tre temi più citati riguardano l'energia cellulare, la resistenza ai farmaci e l'adattamento del tumore.

9.1 AMPK e sensibilità ai trattamenti

In cellule di glioma umano, la cordicepina ha reso le cellule più reattive al temozolomide. Lo ha fatto

attivando AMPK e bloccando la via AKT [21]. Nell'osteosarcoma è emerso un risultato simile con il cisplatino. Questa molecola ha reso le cellule più reattive attivando AMPK e riducendo il segnale AKT [12]. Il senso di questi studi è chiaro anche per chi non è specialista. La cordicepina può spostare l'equilibrio cellulare verso condizioni meno favorevoli alla vita del tumore. Allo stesso tempo, può creare condizioni più favorevoli alla risposta ai farmaci. AMPK è una proteina che rileva quanta energia ha a disposizione la cellula. Quando si attiva, la cellula spesso rileva poca energia e riduce i processi di crescita. Questo effetto può rendere più difficile sostenere la rapida crescita delle cellule tumorali. Tuttavia, sono esperimenti di laboratorio su cellule, non studi clinici condotti direttamente sui pazienti. Il dato centrale non è quindi "cura il tumore", ma "agisce su vie chiave della crescita". Questa distinzione separa il razionale meccanicistico, basato sui meccanismi, da un possibile uso clinico. Il legame con AMPK è coerente con quanto osservato anche in altri tessuti. Se il sensore energetico si attiva, può frenare la crescita della cellula sotto stress [9][21] [12]. La stessa logica compare anche negli studi svolti in altri contesti biologici. Qui la cordicepina mostra una capacità costante di regolare l'omeostasi energetica. L'omeostasi energetica è l'equilibrio interno che mantiene la cellula in condizioni adatte al suo lavoro. Questo aspetto conta molto in oncologia, perché molti tumori cambiano metabolismo per resistere alle cure. Se una sostanza naturale indebolisce questi adattamenti, può diventare utile negli approcci combinati da studiare. Resta però essenziale distinguere il potenziale meccanicistico da un beneficio clinico già provato. In pratica, il laboratorio indica una direzione, ma gli studi sui pazienti devono ancora confermarla. Servono ricerche adeguate per numero di partecipanti, durata e risultati utili al paziente [9][25] [26].

9.2 mTOR, AKT e controllo della crescita

Un altro asse molto studiato riguarda mTOR, una via che regola diversi segnali cellulari. Questa via sostiene la crescita, la sintesi delle proteine e l'adattamento del metabolismo. In cellule di carcinoma della colecisti, la cordicepina ha ridotto l'espressione di MDR e HIF-1α. Questo effetto dipendeva dalla regolazione del segnale AMPK/mTORC1 [19]. MDR indica i meccanismi che rendono la cellula meno permeabile ai farmaci o li



espellono. HIF-1α è invece un fattore di trascrizione che aiuta la vita con poco ossigeno. In parole semplici, agire su questo circuito può rendere il tumore meno resistente. Può ridurre la sua capacità di affrontare un ambiente sfavorevole e i trattamenti. Anche in questo caso, il razionale è forte sul piano biologico. Se una molecola riduce l'attività di una via che favorisce la crescita, può frenare la cellula. Il limite, però, resta strutturale: questi risultati mostrano un legame biologico, non un'efficacia clinica. Il cordyceps non viene quindi studiato solo per un generico effetto antiossidante. È una fonte di composti che agiscono su nodi chiave della biologia tumorale. Sul piano della fisiopatologia, cioè dei processi che causano la malattia, il dato è coerente. I tumori non crescono soltanto perché le loro cellule si dividono in fretta. Cambiano anche il metabolismo, si adattano al poco ossigeno e sviluppano difese contro i farmaci. Un composto che riduce questi tre aspetti può essere utile nella ricerca preclinica. Per questo, molti studi sulla cordicepina analizzano i segnali legati a vita e resistenza cellulare. Sono invece meno orientati al trattamento diretto del paziente. La letteratura parla quindi di una possibile azione modulatrice, non di una terapia consolidata [19][3] [28].

9.3 Crescita cellulare, adesione e limiti interpretativi

Un vecchio studio sui meccanismi ha mostrato che la cordicepina può frenare due processi. Si tratta della sintesi proteica e dell'adesione cellulare, legate alla trasduzione del segnale [29]. La trasduzione del segnale comprende i passaggi molecolari che portano istruzioni dentro la cellula. Questo dato riguarda funzioni di base della vita cellulare. Produrre proteine e aderire ai tessuti sono essenziali per la vita e il comportamento delle cellule. In alcuni modelli tumorali, questi effetti possono ridurre la capacità di crescere e diffondersi. Il limite resta però lo stesso: un effetto in vitro non indica per forza un beneficio clinico. La letteratura sul cordyceps raccoglie quindi diversi segnali coerenti tra loro. Questi segnali rafforzano le basi della ricerca, ma non dimostrano un effetto terapeutico. Il contributo del cordyceps alla ricerca oncologica resta soprattutto meccanicistico e concettuale. Mostra come una molecola naturale possa agire su crescita, energia e adattamento delle cellule. Apre così nuove vie di studio, che restano però

interessanti e ancora sperimentali [21][12] [32][29]. Per chi osserva il tema sul piano clinico, il messaggio resta sobrio ma utile. Il cordyceps non va presentato come rimedio oncologico, perché mancano prove ottenute nell'uomo. Va invece considerato un oggetto di ricerca utile per capire meglio le cellule tumorali. In particolare, aiuta a studiare come renderle meno protette e più esposte ai trattamenti. Questa distinzione evita aspettative non corrette nei pazienti e nelle persone che li assistono. Il rischio è maggiore in oncologia, dove le prove iniziali possono essere fraintese facilmente. La scienza procede per fasi: prima studia i meccanismi, poi valuta la sicurezza. Infine, può avviare eventuali studi clinici ben disegnati [1][17] [8].

10. COME USARE IL CORDYCEPS IN MODO CONSAPEVOLE

Per usare il cordyceps con criterio, occorre separare le promesse commerciali dai dati reali. Non basta scegliere un nome noto o una confezione che attira lo sguardo. Servono un prodotto ben descritto, un obiettivo realistico e tempi coerenti con gli studi. Capsule, polveri, estratti e prodotti standardizzati possono avere proprietà molto diverse. Per questo, un'etichetta chiara resta un criterio pratico essenziale [1][17]. Il termine cordyceps non indica una sola sostanza, ma prodotti diversi per specie e parte usata. Cambiano anche i composti attivi presenti nei vari casi. Tra questi troviamo il cordicepin (molecola con possibili effetti biologici) e i polisaccaridi (zuccheri complessi). Sono presenti anche altre sostanze, le cui quantità possono variare molto tra i prodotti. Queste differenze possono cambiare gli effetti osservati [3][2] [4][5] [8]. Anche la risposta varia da persona a persona. Inoltre, i benefici emersi dagli studi sono spesso modesti e legati a casi precisi. Conviene quindi conoscere la composizione, la dose giornaliera e la durata prevista. La ricerca studia i possibili effetti sull'uso dell'energia, sull'infiammazione e sulle difese immunitarie. Valuta anche lo stress ossidativo (danno causato da troppe molecole ossidanti). Il prodotto va visto come un possibile aiuto mirato, non come una cura rapida [3][4] [9][10] [21]. Le dosi studiate danno riferimenti concreti, ma mostrano anche il peso del contesto. Uno studio sulla tolleranza allo sforzo ha usato 4 g al giorno per 1 settimana. In 10 soggetti, l'uso è continuato per altre 2 settimane [6]. Dopo 3



settimane, la capacità aerobica è migliorata di 4,8 ml·kg⁻¹·min⁻¹. La capacità aerobica indica l'uso dell'ossigeno durante uno sforzo lungo. Nelle prove ripetute, il tempo fino all'esaurimento è aumentato di 28,1 secondi e di 69,8 secondi. Il possibile effetto è quindi emerso dopo un periodo breve, ma ben definito [6]. Un altro studio ha usato 1,68 g al giorno per 8 settimane. Il preparato miceliare deriva dalla parte filamentosa del fungo. Questo prodotto ha aumentato l'attività citotossica delle cellule natural killer. Queste cellule del sistema immunitario eliminano le cellule infette o alterate. Lo studio comprendeva 79 partecipanti totali [7]. Una formula fermentata con 2,85 mg di cordycepin è stata valutata per 8 settimane. Lo studio randomizzato controllato includeva 10 soggetti per sesso e gruppo. Altre prove hanno usato 333 mg tre volte al giorno per 12 settimane. In questo caso, i ricercatori hanno osservato una migliore soglia metabolica [15]. Con 1,05 g al giorno per 3 mesi non sono emersi segnali rilevanti. I dati riguardavano reni, fegato, elettroliti e lipidi [45]. Nei ciclisti maschi, 3 g al giorno per 5 settimane non hanno cambiato alcuni parametri, tra cui la capacità massima di uso dell'ossigeno, la soglia ventilatoria e la prova a tempo [16]. Nel complesso, i dati invitano a un uso prudente e controllato, specie con farmaci o malattie croniche [17]. I possibili benefici non sostituiscono l'allenamento, una dieta adatta o le visite mediche necessarie. Prima di iniziare, è utile controllare alcuni aspetti essenziali:

- L'etichetta deve indicare con chiarezza la specie e la parte usata.
- La dose giornaliera deve essere confrontabile con quella usata negli studi clinici.
- La durata del ciclo deve risultare chiara e realistica.
- Durante l'uso occorre controllare la propria tollerabilità.
- Chi segue una terapia dovrebbe chiedere il parere di un professionista.

Prima di scegliere un prodotto, bisogna separare i dati clinici dalle sole promesse commerciali. I punti principali sono tre: qualità della formula, sicurezza d'uso e coerenza con l'obiettivo personale.

10.1 Forme disponibili e criteri di qualità

Il cordyceps è venduto in capsule, compresse, polveri e, talvolta, estratti liquidi. La forma conta meno della qualità reale del prodotto. Gli effetti biologici

dipendono infatti dall'origine, dalla lavorazione e dal contenuto standardizzato. Un buon integratore dovrebbe indicare la specie e la parte del fungo usata. Dovrebbe riportare anche il metodo di estrazione e, quando possibile, la standardizzazione dei composti tipici. Standardizzare significa mantenere stabile la quantità di alcune molecole ritenute importanti. In questo modo, è più facile confrontare prodotti e lotti diversi. Questo criterio conta molto nel cordyceps, perché gli studi usano specie e preparati differenti. Spesso, tali prodotti non possono essere confrontati in modo diretto [3][2] [4][13] [8]. Le fonti ufficiali ricordano un punto importante sugli integratori: un prodotto naturale non offre in modo automatico qualità e sicurezza [1][17]. In pratica, un'etichetta chiara è più utile di vaghe promesse su energia o vitalità. Il consumatore dovrebbe cercare dati concreti prima di scegliere un prodotto. Tra questi rientrano specie, parte usata, controlli di purezza e descrizione chiara dell'estratto. Solo così può orientarsi con criterio tra prodotti molto diversi [1][6] [46]. Anche una formula promettente richiede una verifica del contenuto reale. I composti presenti dovrebbero corrispondere a quelli studiati, come il cordycepin o le frazioni polisaccaridiche. Il possibile effetto biologico dipende infatti da questa corrispondenza [3][5] [28][29] [9].

10.2 Sicurezza e possibili interazioni

Molte persone tollerano bene il cordyceps, ma questo non significa che sia adatto a tutti. Le schede ufficiali ricordano che gli integratori possono interagire con farmaci o causare effetti indesiderati [17]. Nel caso del cordyceps, serve cautela soprattutto con le terapie che agiscono sulla coagulazione. La coagulazione è la capacità del sangue di formare coaguli. Occorre prudenza anche con i farmaci che agiscono sul controllo glicemico, cioè sulla quantità di glucosio nel sangue. La ragione biologica è plausibile e riguarda alcune sostanze presenti nel prodotto. Queste possono agire sui segnali cellulari legati all'energia, all'infiammazione e alla comunicazione immunitaria. L'effetto, quindi, non resta mai del tutto isolato dal resto dell'organismo [3][4] [9][10] [20]. Gli studi diretti sulle interazioni sono ancora limitati. Tuttavia, resta valido un principio pratico: un integratore naturale non è per forza neutro. La sicurezza dipende anche dalla dose, dalla durata e da come ogni persona reagisce. Chi ha una malattia cronica dovrebbe

chiedere un parere professionale prima dell'uso continuo. Questa cautela conta ancora di più se il prodotto si aggiunge ad altri trattamenti. Vale anche quando lo scopo è spingere la performance. In questi casi, il confine tra beneficio atteso e uso scorretto può ridursi in fretta [1][17] [23][24] [18]. Nel complesso, il prodotto appare spesso ben tollerato, ma richiede comunque attenzione. La prudenza serve soprattutto quando il cordyceps viene associato ad altri trattamenti [1][17].

10.3 Quando ha senso considerarlo

Il cordyceps può avere senso come possibile aiuto, non come soluzione certa e immediata. È più ragionevole usarlo dentro uno stile di vita già ben curato. Questo comprende una dieta adatta, sonno regolare, allenamento ben programmato e buona gestione dello stress. Gli studi mostrano dati interessanti su alcuni aspetti della prestazione e delle difese immunitarie, ed

esaminano anche vari processi cellulari. Tuttavia, non indicano un effetto forte, costante e valido per tutti [13][23] [15]. Il cordicepin e altri derivati agiscono su vie cellulari come AMPK. Questa via partecipa alla gestione dell'energia nelle cellule. La ricerca studia anche l'infiammazione e l'apoptosi (morte programmata delle cellule). Valuta inoltre l'autofagia (riciclo di parti cellulari). Gli esiti possono cambiare secondo il tessuto, la dose e il tipo di studio [9][25] [26][19] [10][11] [20][31] [12][32] [40][33]. In campo clinico, il possibile aiuto riguarda situazioni precise. Tra queste rientrano alcuni casi di fatica, recupero o supporto metabolico [14][21] [44][35] [38]. La scelta dovrebbe partire da un obiettivo preciso e da un prodotto di qualità. Se specie, estratto e standardizzazione non sono chiari, i dati perdono valore pratico. L'integratore merita attenzione quando il prodotto è ben definito. Occorre anche accettare un beneficio forse modesto e legato al contesto [1][17] [46].

11. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Questa sintesi raccoglie le fonti più utili della doilist. Mostra i dati su composizione, difese immunitarie, resa fisica e processi cellulari.

Sintesi delle evidenze scientifiche

Anno pubblicazione	Area studiata	Cosa indicano gli studi
2004	endurance sportiva	i risultati non sono uniformi e non mostrano un vantaggio costante sulla resistenza [16]
2010	performance fisica negli anziani	sono emersi possibili miglioramenti delle soglie fisiche, ma non variazioni costanti nel consumo massimo di ossigeno [15]
2013	composti bioattivi principali	i dati non sono uniformi, ma cordicepina, adenosina e polisaccaridi restano i composti più studiati [47]
2018	tassonomia, uso tradizionale e composizione	il genere comprende specie diverse, con profili bioattivi (composti che agiscono sul corpo) non uguali [48]
2020	standardizzazione e variabilità dei prodotti	specie, parte usata e lavorazione cambiano molto il senso del nome commerciale [46]
2020	vie energetiche AMPK e metabolismo	il segnale concorda con un ruolo della cordicepina nell'adattamento energetico delle cellule [9]
2024	attività della cordicepina	il segnale concorda su vari processi biologici, con interesse per metabolismo e tumori [3]



12. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

LETTURA EDITORIALE DELLE EVIDENZE

Leggendo gli studi raccolti qui, abbiamo trovato un quadro possibile, ma diviso. Il cordyceps ci appare più chiaro se lo consideriamo come un gruppo di specie, estratti e composti diversi. Non possiamo quindi trattarlo come un solo prodotto uniforme. Le prove migliori che abbiamo esaminato riguardano la biologia della cordicepina e alcuni segnali sulle difese immunitarie. Emergono anche possibili effetti sulle soglie dello sforzo (i livelli in cui cambia la risposta fisica). Tuttavia, parliamo di un aiuto possibile e legato al contesto, non di un effetto costante per tutti.

I limiti principali che abbiamo osservato derivano dalla grande varietà dei preparati e dai campioni spesso piccoli. Inoltre, molti risultati ottenuti su cellule o animali non sono ancora confermati nell'uomo. Tra gli studi cambiano specie, dose, durata, formula e risultato misurato. Questo rende arduo il confronto e spiega perché alcuni lavori siano positivi e altri neutri. Le prove disponibili ci aiutano a leggere il tema, ma non bastano per trarre conclusioni ampie e definitive.

NOTA CRITICA FINALE

Le prove che abbiamo esaminato mostrano un punto chiave: il cordyceps non è un prodotto unico. Specie, parte usata, coltura e standardizzazione (controllo della quantità dei composti) possono cambiare molto i risultati. Perciò, troviamo gli studi difficili da confrontare e le conclusioni restano limitate. Molte ricerche sono brevi, hanno pochi partecipanti o includono gruppi scelti. Quindi non riflettono bene ciò che avviene nella vita reale. Inoltre, molti dati derivano da cellule o animali. Questi studi ci aiutano a formulare ipotesi, ma non provano benefici clinici nell'uomo. Anche quando i segnali concordano, restano dubbi su dose, assorbimento e confronto tra prodotti. Le prove indicano dunque un possibile interesse, non un effetto certo e uguale per tutti. Il limite principale che vediamo non è la mancanza di dati, ma la loro frammentazione. Servono studi più ampi, con prodotti ben descritti e risultati clinici solidi. Fino ad allora, il quadro resterà interessante ma incompleto. Questa incertezza non riduce il valore della ricerca, ma ne chiarisce i confini. Riteniamo che il cordyceps resti promettente per lo studio di

metabolismo, difese e adattamento cellulare. Tuttavia, il passaggio dal segnale biologico all'uso pratico richiede ancora conferme.

CONCLUSIONI E SINTESI EDITORIALE

Dopo aver esaminato le ricerche, riteniamo che il cordyceps sia un caso di rilievo nella ricerca sui prodotti naturali. Unisce infatti tre piani che non sempre coincidono: tradizione, biologia e uso sul mercato. Ha una lunga storia d'uso e contiene composti bioattivi ben studiati. Tuttavia, le prove cliniche che abbiamo letto restano incomplete, con dati promettenti ma non sempre concordi. Questa distanza è il punto chiave del tema. Il nome cordyceps non indica un solo ingrediente, ma specie e preparati con profili chimici diversi. Quindi specie, qualità dell'estratto e metodo di lavoro contano quanto la dose. Le prove più solide che abbiamo trovato indicano un possibile ruolo nel modulare alcuni processi del corpo. Tra questi rientrano uso dell'energia, risposta allo stress ossidativo (danno causato da molecole reattive), difese immunitarie e resistenza fisica. Il tema riguarda quindi il legame tra cibo, energia delle cellule e capacità di adattamento. La cordicepina è una molecola chiave perché agisce su vie come AMPK (sistema che regola l'energia cellulare). In tal modo, può aiutare le cellule a gestire meglio le risorse disponibili. Questo meccanismo ci interessa sia per lo sport sia per lo studio più ampio del corpo umano. Il quadro, però, non permette facili conclusioni. Dai dati che abbiamo analizzato, il cordyceps non offre lo stesso aiuto a ogni persona e in ogni contesto. Gli effetti possono essere modesti e dipendere dal tipo di prodotto. Va quindi visto come un integratore inserito in un quadro più ampio, non come una soluzione miracolosa. Dieta, recupero, sonno e carico fisico restano fattori centrali. Questo fungo ci mostra come una sostanza naturale possa agire sui processi del corpo. La sua utilità reale, però, dipende dalla cura con cui viene studiato e descritto. Per il lettore, il criterio che suggeriamo è semplice: valutare la sostanza, non lo slogan. Il cordyceps ci aiuta quindi a capire come nasce una prova nel campo della nutrizione. Prima si studiano i meccanismi, poi i segnali clinici e infine il loro uso nella vita reale. Il percorso resta aperto, ma richiede già rigore scientifico e cautela nella lettura dei dati.

Aggiornato al 21/10/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa



delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

13. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

14. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] **Wild Mushrooms: Health Professional Fact Sheet**
2024
NIH
DOI: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/WildMushrooms-HealthProfessional/>
- [2] **Cordyceps militaris: An Overview of Its Chemical Constituents in Relation to Biological Activity**
Jędrejko et al., 2021
Foods
DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10112634>
- [3] **Structural and pharmacological insights into cordycepin for neoplasms and metabolic disorders**
Zhang et al., 2024
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1367820>
- [4] **Cordyceps militaris as a Bio Functional Food Source: Pharmacological Potential, Anti-Inflammatory Actions and Related Molecular Mechanisms**
Phull et al., 2022
Microorganisms
DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020405>
- [5] **Therapeutic Potential and Biological Applications of Cordycepin and Metabolic Mechanisms in Cordycepin-Producing Fungi**
Qin et al., 2019
Molecules
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24122231>
- [6] **Cordyceps militaris Improves Tolerance to High-Intensity Exercise After Acute and Chronic Supplementation**
Hirsch KR et al., 2017
Journal of Dietary Supplements
DOI: <https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1203386>
- [7] **Immunomodulatory effects of a mycelium extract of Cordyceps (Paecilomyces hepiali; CBG-CS-2): a randomized and double-blind clinical trial**
Jung SJ et al., 2019
BMC Complementary and Alternative Medicine
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2483-y>
- [8] **A Systematic Review of the Biological Effects of Cordycepin**
Radhi et al., 2021
Molecules
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26195886>
- [9] **Mechanism of Activation of AMPK by Cordycepin**
Hawley et al., 2020
Cell Chemical Biology
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.01.004>
- [10] **Cordycepin Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis by Activation of the AMP Activated Protein Kinase Signaling Pathway**
Lan et al., 2021
Hepatology
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31749>
- [11] **The neuroprotective effects of cordycepin inhibit glutamate-induced oxidative and ER stress-associated apoptosis in hippocampal HT22 cells**
Jin et al., 2014
NeuroToxicology
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.01.005>
- [12] **Cordycepin activates autophagy through AMPK phosphorylation to reduce abnormalities in Machado–Joseph disease models**
Marcelo et al., 2019
Human Molecular Genetics
DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy328>



- [13] **Fermented Ophiocordyceps sinensis mycelium products for preventing contrast-associated acute kidney injury: a systematic review of randomized controlled trials**
Pu et al., 2024
Renal Failure
DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2300302>
- [14] **Current Evidence of Ergogenic and Post-Exercise Recovery Effects of Dietary Supplementation with Cordyceps militaris in Humans—A Narrative Review**
Jędrejko et al., 2026
Nutrients
DOI: <https://doi.org/10.3390/nut18050781>
- [15] **Effect of Cs-4[®] (Cordyceps sinensis) on Exercise Performance in Healthy Older Subjects: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial**
Chen et al., 2010
The Journal of Alternative and Complementary Medicine
DOI: <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0226>
- [16] **Cordyceps Sinensis (CordyMax Cs-4) Supplementation Does Not Improve Endurance Exercise Performance**
Parcell et al., 2004
International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism
DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.14.2.236>
- [17] **Dietary Supplements**
2026
FDA
DOI: <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements>
- [18] **Efficacy and safety of Cordyceps sinensis (Hirsutella sinensis, Cs-C-Q80) in chronic bronchitis**
Shu et al., 2024
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1428216>
- [19] **Cordycepin Down-Regulates Multiple Drug Resistant (MDR)/HIF-1α through Regulating AMPK/mTORC1 Signaling in GBC-SD Gallbladder Cancer Cells**
Wu et al., 2014
International Journal of Molecular Sciences
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150712778>
- [20] **Cordycepin Decreases Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Hearts via Upregulating AMPK/Mfn2-dependent Mitochondrial Fusion**
Yu et al., 2021
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.754005>
- [21] **Cordycepin combined with antioxidant effects improves fatigue caused by excessive exercise**
Cheng et al., 2025
Scientific Reports
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92790-3>
- [22] **Structural Elucidation and Activities of Cordyceps militaris-Derived Polysaccharides: A Review**
Miao et al., 2022
Frontiers in Nutrition
DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.898674>
- [23] **Use of bailing capsules (cordyceps sinensis) in the treatment of chronic kidney disease: a meta-analysis and network pharmacology**
Tao et al., 2024
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1342831>
- [24] **Bidirectional regulatory effects of Cordyceps on arrhythmia: Clinical evaluations and network pharmacology**
Wang et al., 2022
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.948173>
- [25] **Cordycepin Augments the Chemosensitivity of Human Glioma Cells to Temozolomide by Activating AMPK and Inhibiting the AKT Signaling Pathway**
Bi et al., 2018
Molecular Pharmaceutics
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00551>



- [26] Cordycepin augments the chemosensitivity of osteosarcoma to cisplatin by activating AMPK and suppressing the AKT signaling pathway
Li et al., 2021
Cancer Cell International
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02411-y>
- [27] Immunomodulatory effect of exo-polysaccharides from submerged cultured *Cordyceps sinensis*: enhancement of cytokine synthesis, CD11b expression, and phagocytosis
Kuo et al., 2007
Applied Microbiology and Biotechnology
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-007-0880-5>
- [28] The role and mechanisms of cordycepin in inhibiting cancer cells
Yu et al., 2024
Brazilian Journal of Medical and Biological Research
DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X2024e13889>
- [29] Cordycepin Inhibits Protein Synthesis and Cell Adhesion through Effects on Signal Transduction
Wong et al., 2010
Journal of Biological Chemistry
DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.071159>
- [30] Beneficial Effect of *Cordyceps militaris* on Exercise Performance via Promoting Cellular Energy Production
Choi et al., 2020
Mycobiology
DOI: <https://doi.org/10.1080/12298093.2020.1831135>
- [31] Cordycepin mediates neuroprotection against apoptosis via ERK/CREB signaling activation in Abi-42 induced neuronal cell models
Zhou et al., 2025
Ibrain
DOI: <https://doi.org/10.1002/ibra.12192>
- [32] Cordycepin protects against b-amyloid and ibotenic acid-induced hippocampal CA1 pyramidal neuronal hyperactivity
Yao et al., 2019
The Korean Journal of Physiology & Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2019.23.6.483>
- [33] Inhibition of the AMPK/nNOS pathway for neuroprotection in stroke
Khan et al., 2016
Neural Regeneration Research
DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.179039>
- [34] Cordycepin Attenuates Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats via Modulation of AMPK and AKT Activation
Alamoudi et al., 2022
Pharmaceutics
DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081652>
- [35] Orexin A Activates Locus Coeruleus Cell Firing and Increases Arousal in the Rat
Hagan JJ et al., 1999
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1999;96(19):10911-10916.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.19.10911>
- [36] Orexin-A Infusion in the Locus Ceruleus Triggers Norepinephrine (NE) Release and NE-Induced Long-Term Potentiation in the Dentate Gyrus
Walling et al., 2004
The Journal of Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1587-04.2004>
- [37] Extracellular Calcium Contributes to Orexin-Induced Postsynaptic Excitation of the Rat Locus Coeruleus Neurons
Kouros-Arami et al., 2022
International Journal of Peptide Research and Therapeutics
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10989-022-10379-0>
- [38] Nitric Oxide Mediates Selective Degeneration of Hypothalamic Orexin Neurons through Dysfunction of Protein Disulfide Isomerase
Obukuro et al., 2013
Journal of Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0595-13.2013>
- [39] Activation of orexin neurons through non-NMDA glutamate receptors evidenced by c-Fos immunohistochemistry
Eyigor et al., 2010
Endocrine
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9284-x>



- [40] Oxidative stress induces phosphorylation of neuronal NOS in cardiomyocytes through AMP-activated protein kinase (AMPK)
Kar et al., 2015
Biochemical and Biophysical Research Communications
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.113>
- [41] Reducing neuronal nitric oxide synthase (nNOS) expression in the ventromedial hypothalamus (VMH) increases body weight and blood glucose levels while decreasing physical activity in female mice
Hirschberg et al., 2024
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.05.15.594324>
- [42] AMP-activated protein kinase and nitric oxide regulate the glucose sensitivity of ventromedial hypothalamic glucose-inhibited neurons
Murphy et al., 2009
American Journal of Physiology-Cell Physiology
DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00127.2009>
- [43] Blocking a vicious cycle nNOS/oxynitrite/AMPK by S-nitrosoglutathione: implication for stroke therapy
Khan et al., 2015
BMC Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0179-x>
- [44] A Functional Link between AMPK and Orexin Mediates the Effect of BMP8B on Energy Balance
Martins et al., 2016
Cell Reports
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.045>
- [45] Safety Assessment of HEA-Enriched Cordyceps cicadae Mycelium: A Randomized Clinical Trial
Tsai et al., 2021
Journal of the American College of Nutrition
DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1743211>
- [46] Can Cordyceps cicadae be used as an alternative to Cordyceps militaris and Cordyceps sinensis? – A review
Nxumalo et al., 2020
Journal of Ethnopharmacology
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112879>
- [47] Bioactive principles from Cordyceps sinensis: A potent food supplement – A review
Shashidhar et al., 2013
Journal of Functional Foods
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.04.018>
- [48] The genus Cordyceps : An extensive review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology
Olatunji et al., 2018
Fitoterapia
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.05.010>
- [49] Morphological study of orexin neurons in the hypothalamus of the Long-Evans rat, with special reference to co-expression of orexin and NADPH-diaphorase or nitric oxide synthase activities
Cheng et al., 2003
Neuroscience Research
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(03\)00026-9](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(03)00026-9)
- [50] Endogenous Nitric Oxide Inhibits, Whereas Awakening Stimuli Increase, the Activity of a Subset of Orexin Neurons
Yamakawa et al., 2018
Biological and Pharmaceutical Bulletin
DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00633>
- [51] Orexin Modulates Behavioral Fear Expression through the Locus Coeruleus
Soya S et al., 2017
Nature Communications. 2017;8:1606.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01782-z>
- [52] Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus
Sears et al., 2013
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1320325110>
- [53] Astrocyte Glutamate Uptake and Signaling as Novel Targets for Antiepileptogenic Therapy
Peterson et al., 2020
Frontiers in Neurology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01006>



- [54] Genetic inactivation of mTORC1 or mTORC2 in neurons reveals distinct functions in glutamatergic synaptic transmission
McCabe et al., 2020
eLife
DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.51440>
- [55] Physiological and Pathological Role of mTOR Signaling in Astrocytes
Hochmuth et al., 2025
Neurochemical Research
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04306-6>
- [56] mTOR Promotes Astrocyte Activation and Participates in Neuropathic Pain Through Upregulation of RIP3
Dong B et al., 2025
Neurochemical Research. 2025;50(2):93.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-025-04341-x>
- [57] Hypocretin/Orexin Excites Hypocretin Neurons via a Local Glutamate Neuron: A Potential Mechanism for Orchestrating the Hypothalamic Arousal System
Li Y et al., 2002
Neuron. 2002;36(6):1169-1181.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01132-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01132-7)
- [58] SLC38A10 Regulates Glutamate Homeostasis and Modulates the AKT/TSC2/mTOR Signaling Pathway in Primary Mouse Cortical Cells
Tripathi R et al., 2022
Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2022;10:854397.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.854397>
- [59] Elevated gene expression of glutamate receptors in noradrenergic neurons from the locus coeruleus in major depression
Chandley et al., 2014
The International Journal of Neuropsychopharmacology
DOI: <https://doi.org/10.1017/s1461145714000662>
- [60] Dietary therapy restores glutamatergic input to orexin/hypocretin neurons after traumatic brain injury in mice
Elliott et al., 2018
Sleep
DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx212>
- [61] Monosynaptic Glutamatergic Activation of Locus Coeruleus and Other Lower Brainstem Noradrenergic Neurons by the C1 Cells in Mice
Holloway et al., 2013
The Journal of Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2916-13.2013>
- [62] Glutamatergic Projections from the Ventrolateral Periaqueductal Gray to the Locus Coeruleus Orchestrate Adaptive Arousal States in Threat Contexts
Wang S et al., 2026
Neuroscience Bulletin. 2026;42:255-269.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-025-01491-4>
- [63] Noradrenergic Activation in the Paraventricular Nucleus During Acute and Repeated Immobilization Stress: An In Vivo Microdialysis Study
Pacak K et al., 1992
Brain Research. 1992;589(1):91-96.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91165-b](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91165-b)
- [64] Activation of Glutamate Transporters in the Locus Coeruleus Paradoxically Activates Descending Inhibition in Rats
Hayashida K et al., 2010
Brain Research. 2010;1317:80-86.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.086>
- [65] Properties and Modulation of Excitatory Inputs to the Locus Coeruleus
Barcomb K et al., 2022
The Journal of Physiology. 2022;600(22):4897-4916.
DOI: <https://doi.org/10.1113/jp283605>
- [66] Astrocytes Amplify Neuronal Dendritic Volume Transmission Stimulated by Norepinephrine
Chen et al., 2019
Cell Reports
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.092>
- [67] Role of Paraventricular Noradrenergic/Epinephrine Inputs on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Acute and Chronic Stress
Flak JN et al., 2014
European Journal of Neuroscience. 2014;39(11):1903-1911.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.12587>



- [68] Regulation of corticotropin releasing hormone neuronal network activity by noradrenergic stress signals
Gouws et al., 2022
The Journal of Physiology
DOI: <https://doi.org/10.1113/jp283328>
- [69] Relationship of Alpha-1- and Alpha-2-Adrenergic-Binding Sites to Regions of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus Containing Corticotropin-Releasing Factor and Vasopressin Neurons
Cummings et al., 2008
Neuroendocrinology
DOI: <https://doi.org/10.1159/000124965>
- [70] ACTH and Cortisol Responses to CRH in Acute, Subacute and Prolonged Critical Illness: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Cohort Study
Peeters B et al., 2018
Intensive Care Medicine. 2018;44(12):2048-2058.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5427-y>
- [71] Continuous Administration of Human Corticotropin-Releasing Hormone in the Absence of Glucocorticoid Feedback in Man
Ur et al., 2008
Neuroendocrinology
DOI: <https://doi.org/10.1159/000126840>
- [72] The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions
Hantsoo et al., 2023
Frontiers in Endocrinology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295261>
- [73] Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of HPA Axis and Cortisol Dysregulation
Nunez et al., 2025
International Journal of Molecular Sciences
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26209994>
- [74] Defining a Serum Cortisol Cutoff After CRH Stimulation for the Diagnosis of ACTH Deficiency: A Retrospective Study Validated by a National Registry
Izuchi T et al., 2026
Frontiers in Endocrinology. 2026;17:1741709.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1741709>
- [75] Cordyceps militaris Enhances Cell-Mediated Immunity in Healthy Korean Men
Kang et al., 2015
Journal of Medicinal Food
DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.3350>
- [76] Advance in Cordyceps militaris (Linn) Link polysaccharides: Isolation, structure, and bioactivities: A review
Zhang et al., 2019
International Journal of Biological Macromolecules
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.020>
- [77] Trends in the Immunomodulatory Effects of Cordyceps militaris: Total Extracts, Polysaccharides and Cordycepin
Lee et al., 2020
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.575704>
- [78] Pharmacological and economical aspects of important species of Cordyceps sensu lato: A review
Jameel M. Al-Khayri; Tahir Khan, 2024
Cellular and Molecular Biology
DOI: <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.9.7>