

**3° CONGRESSO INTERNAZIONALE NUTRIZIONE  
E MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE  
Ponzano Veneto (TV), 2-3 Giugno 2007**

Bilancio ossidativo ed integrazione nutrizionale nelle patologie cronico-degenerative  
Dr. Eugenio Luigi Iorio, MD, PhD  
*Osservatorio Internazionale Stress Ossidativo (Salerno)*

Le malattie degenerative costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie, ad eziopatogenesi multifattoriale, spesso etichettate come “idiopatiche”, probabilmente correlate ad alterazioni del sistema immunitario, ad accentuazione della risposta infiammatoria e/o a processi infettivi, a decorso subdolo, generalmente cronico e, nella gran parte dei casi, inesorabilmente progressivo (1).

Target primari di queste complesse malattie sono, con elevata frequenza, il sistema nervoso (es. sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, etc.) e l'apparato muscolo-scheletrico (es. distrofie muscolari), sebbene nessun organo possa considerarsi virtualmente “immune” dalle loro più o meno tipiche alterazioni (2).

Le malattie neurodegenerative, in particolare, sono particolarmente diffuse nell'età avanzata, con proiezioni a dir poco allarmanti (3). In Italia, per esempio, l'allungamento dell'aspettativa di vita ad 87 anni per la donna e ad 85 per l'uomo lascia prevedere che entro il 2025 si conteranno almeno 3 milioni di persone affette da una forma di demenza e ciò provocherà inevitabilmente una lievitazione della speciale, che andrà ad aggiungersi alla sofferenza dei pazienti e al disagio dei loro familiari. Di qui la necessità di mettere appunto nuove ed efficaci strategie preventive, sui soggetti a rischio, e di trattamento, a malattia conclamata.

In tale contesto, l'applicazione sistematica, sia in vitro che in vivo, di metodiche di separazione cromatografica ad elevata risoluzione (es. high performance liquid chromatography, HPLC) spesso in associazione con specifiche tecniche di rivelazione (es. spettroscopia di risonanza di spin dell'elettrone, spettrometria di massa, spettrofotometria, fluorimetria, etc.), ha iniziato a gettare nuova luce sulle basi biochimiche di un considerevole numero di patologie neurodegenerative, aprendo così la strada all'impiego di trattamenti volti a ripristinare l'equilibrio tra produzione e inattivazione di specie chimiche reattive, alterato in conseguenza del cosiddetto “stress ossidativo” (4). Quest'ultimo può essere definito come una condizione patologica “trasversale” a molte malattie, ma non per questo priva di una sua identità, secondaria all'accentuarsi in senso pro-ossidante del fisiologico equilibrio tra la produzione e l'eliminazione, da parte dei fisiologici sistemi di difesa antiossidante, di specie chimiche ossidanti, generalmente, ma non esclusivamente, di natura radicalica e centrate sull'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS) (5).

Le evidenze scientifiche disponibili sono attualmente concordi nel ritenere che lo stress ossidativo costituisce uno dei fattori di rischio emergenti per la salute (6). Ad esso, infatti, risultano associati non solo l'invecchiamento precoce, ma una serie di quadri morbosi, spesso di natura degenerativa e ad andamento cronico, con target elettivo nel sistema nervoso centrale, nell'apparato osteoarticolare, nel sistema cardiovascolare etc. (5, 6).

Uno dei meccanismi più comuni, attraverso il quale le ROS, una volta superate le difese antiossidanti, attaccano le varie componenti biochimiche cellulari ed extracellulari dell'organismo, è quello legato alla produzione dei cosiddetti idroperossidi (5, 7).

In tale modello fisiopatologico, una cellula, sia per effetto di stressori esogeni (agenti fisici, chimici e biologici) che per la sua stessa attività metabolica (soprattutto a livello della plasmamembrana, dei

mitocondri, del reticolo endoplasmatico e del citosol) inizia a produrre quantità elevate di radicali liberi, tra cui il temibilissimo radicale idrossile (HOB), una delle più istolesive specie reattive dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS). Infatti, il suddetto radicale può "attaccare" qualsiasi substrato molecolare (glicidi, lipidi, amminoacidi, peptidi, proteine, acidi nucleici, etc.) e, strappando un elettrone (sotto forma di atomo di idrogeno), radicalizzarlo. Dalla reazione a catena che ne deriva, in presenza di ossigeno molecolare, sono, infine, generati gli idroperossidi (ROOH), agenti relativamente stabili ma dotati di potenzialità ossidanti. Per tale motivo, la cellula espelle al suo esterno questi metaboliti reattivi dell'ossigeno (Reactive Oxygen Metabolites), i quali, a loro volta, diffondono, attraverso le pareti del microcircolo, sia nella matrice, innescando o accentuando il processo infiammatorio, che nei liquidi extracellulari, quali il sangue. Qui, in condizioni di ischemia anche lieve, l'attivazione del metabolismo anaerobio induce un rilascio di cataboliti acidi che, provocando un lieve abbassamento del pH, inducono, tra l'altro, una modifica della conformazione della transferrina, che viene così costretta a rilasciare il ferro in forma libera. Sarà questo elemento di transizione, poi, a provocare per via catalitica (reazione di Fenton) la scissione degli idroperossidi in radicali alcossilici (ROB) e perossilici (ROOB), in definitiva responsabili di lesioni ossidative a carico sia dell'endotelio che di componenti plasmatiche, quali le LDL. E' evidente, quindi, che gli ROOH rappresentano non solo i "testimoni" ma anche i potenziali "amplificatori" del danno ossidativo a tutte le cellule dell'organismo (5, 7).

Fattori specifici, legati alle peculiarità del sistema nervoso centrale (metabolismo neuronale, reattività della microglia, composizione in proteoglicani della matrice, efficienza della barriera ematoencefalica e suscettibilità del sistema microvascolare), potranno di volta in volta accentuare o attenuare i suddetti fenomeni ossidativi (8). Non v'è dubbio, tuttavia, che l'asse cerebro-spinale è per definizione una struttura anatomica altamente suscettibile all'attacco delle ROS. Infatti, il solo encefalo, pur rappresentando il 2% del peso dell'intero organismo, utilizza circa il 20% dell'ossigeno inspirato, l'elemento base per le ROS. Inoltre, in varie aree cerebrali sono riscontrabili cospicue concentrazioni di ferro, il cui ruolo nella generazione di radicali liberi è ampiamente noto (vedi sopra). Ed ancora, alcuni neuromediatrici, quali le catecolammine (adrenalina, noradrenalina, diidrossifenilalanina etc.), possono andare incontro a fenomeni di autoossidazione generando ROS. A ciò si aggiunga che le membrane dei neuroni sono particolarmente ricche, nella frazione fosfolipidica, di acidi grassi poliinsaturi, i cui doppi legami sono target elettivo dell'attacco di specie chimiche ossidanti. Infine, se si considera che già fisiologicamente il sistema nervoso centrale presenta bassi livelli di antiossidanti, si comprende, in definitiva, come esso possa essere sede preferenziale di sviluppo di processi degenerativi ove lo stress ossidativo gioca un ruolo determinante (8). Ulteriori meccanismi biochimici, quali le alterazioni nell'arrangiamento tridimensionale delle proteine al fine di raggiungere la prestabilita struttura terziaria o quaternaria (misfolding), eventualmente associate a processi indesiderati aggregazione sopramolecolare (proteosomal malfunction), l'eccitotossicità, la disfunzione mitocondriale, l'attivazione gliale e l'innescamento dei processi apoptotici, possono di volta in volta, intervenire nella patogenesi delle singole patologie neurodegenerative, in primis la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica e la sclerosi multipla, senza trascurare patologie a forte impronta genetica, quali la sindrome di Down (9).

Dal punto di vista pratico, la documentazione in un soggetto apparentemente sano di fattori di rischio specifici o, in un paziente, di sintomi e segni di malattia (neuro)degenerativa, dovrebbe fare scattare sempre, nel clinico, l'ipotesi di un coinvolgimento dello stress ossidativo nella patogenesi del disturbo (5). E siccome questa condizione è di natura squisitamente biochimica, ossia non dà luogo ad un proprio corteo sintomatologico, è assolutamente indispensabile che l'ipotesi diagnostica venga suffragata dai risultati di test di laboratorio precisi, affidabili, di facile esecuzione e di favorevole rapporto costo-benefici, specificamente disegnati per la valutazione del bilancio ossidativo (10). Fra i vari panel attualmente disponibili, quello sviluppato dal chimico Carratelli su

campioni di sangue, ha dimostrato di possedere, sulla base della vasta letteratura disponibile, tutti i suddetti requisiti (11).

Tale panel si basa sull'esecuzione del d-ROMs test, per la misura dello stato ossidante globale del plasma nei confronti della N,N-dietilparafenilendiammina (valori normali 250-300 U CARR) (6, 7), ed il BAP test, per la quantificazione del potenziale biologico antiossidante del plasma espresso come capacità ferro-riducente (valori normali >2200  $\mu$ Eq/L) (12). Ambedue possono essere effettuati in laboratorio, mediante comuni fotometri o analizzatori multipli, oppure in ambulatorio o al domicilio del paziente, mediante strumentazioni analitiche dedicate, quali i sistemi FREE (Diacron International, Grosseto) e FRAS (HeD, Parma) (13).

Tali test si sono rivelati preziosi strumenti di valutazione per l'identificazione di alterazioni del bilancio ossidativo e per il monitoraggio del corrispondente trattamento mediante terapie convenzionali e/o integrazioni antiossidanti nella malattia di Alzheimer (14, 15), nella sclerosi multipla (16), nella sclerosi laterale amiotrofica (17) e nella malattia di Parkinson (18, 19). Aumentati valori del d-ROMs test sono stati riscontrati recentemente anche nella Progeria, prototipo delle malattie da invecchiamento precoce, e in uno studio preliminare condotto su un gruppo di soggetti affetti da Sindrome di Williams. Le alterazioni riscontrate nel bilancio ossidativo sono simili a quelle osservate in passato, con la medesima metodologia, nella sindrome di Down (20). Ciò apre interessanti prospettive relativamente all'uso più estensivo del panel Carratelli anche nelle malattie degenerative su base genetica, ove lo stress ossidativo gioca sicuramente un ruolo rilevante (21).

Attualmente, nel vasto panorama delle formulazioni antiossidanti, Deutrosulfazyme® (Cellfood®, Eurodream, La Spezia), una soluzione colloidale in fase disperdente acquosa a base di aminoacidi, minerali, enzimi e deuterio solfato in tracce (22), che ha già dimostrato di possedere potente azione antiossidante sia in vitro che in vivo (23), si propone, anche per il suo favorevole impatto sul consumo di ossigeno, come formulazione potenzialmente in grado di migliorare il trofismo neuronale, più o meno gravemente compromesso dallo squilibrio del bilancio ossidativo tipico delle malattie croniche e degenerative. Particolarmente innovative appaiono tre formulazioni di Deutrosulfazyme®, arricchite rispettivamente, con S-Adenosilmetionina (SAMe®), con vitamine (Multivitamine®) e con coenzimi e cofattori del ciclo folato-cobalamina (DNA-RNA®), proposte in versione gocce sublinguali la prima e spray orale le rimanenti due, per un più rapido assorbimento ed una più immediata biodisponibilità.

Infine, alquanto promettenti appaiono le associazioni di Gin Pent Makino, papaia fermentata e glutazione ridotto (GPG, Ambros Plant) e gli estratti di Ginkgo biloba (Agheron, Fasepharma), dei quali la prima già preliminarmente sperimentata con successo attraverso l'impiego del d-ROMs test e del BAP test (24).

In conclusione, lo stress ossidativo sembra giocare un ruolo rilevante nella patogenesi delle malattie croniche e degenerative, in particolare, nelle forme che coinvolgono il sistema nervoso centrale. Pertanto, in attesa della più ampia diffusione della farmacogenomica (25) o ad integrazione di essa, quando disponibile, una valutazione biochimica del bilancio ossidativo dovrebbe essere sistematicamente proposta sia ai pazienti che soffrono di tali patologie che ai soggetti a rischio. Dall'esatta interpretazione dei risultati di questi test, da inserire nel contesto del singolo caso clinico, possono scaturire importanti informazioni sulla base delle quali ridisegnare in maniera più corretta e razionale non solo i trattamenti convenzionali ma anche quelli specificamente volti a riequilibrare il bilancio ossidativo, per una migliore qualità della vita del paziente ed un abbattimento dei costi sociali di affezioni così gravemente invalidanti ed onerose (10).

## Bibliografia

1. Chien KR, Karsenty G. Longevity and lineages: toward the integrative biology of degenerative diseases in heart, muscle, and bone. *Cell*. 2005. 120 (4): 533–544.
2. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol*. 2007. 7 (2): 161–167.
3. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2004. 1035: 104–116.
4. Favier A. Oxidative stress in human diseases. *Ann Pharm Fr*. 2006. 64 (6): 390–396.
5. Iorio EL, Carratelli M, D'Amicantonio T. Stress ossidativo e malattia. *ADI Magazine*. 2006. 4 (10): 399–404.
6. Cornelli U, Cornelli M, Terranova R, Luca S, Belcaro G. The importance of oxidative stress as a risk factor for morbidity. *La Medicina Biologica*. 2004. 1: 13–18.
7. Alberti A, Bolognini L, Macciantelli D, Carratelli M. The radical cation of N,N-diethyl-para-phenyldiamine: a possible indicator of oxidative stress in biological samples. *Res Chem Intermed*. 2000. 26 (3): 253–67.
8. Iorio EL. What's news. The latest information about the oxidative stress researches with d-ROM, BAP, and OXY adsorbent tests. *Proceedings IV Free Radical Seminar*. Tokyo. 2007. 9th July. P. 3.
9. Goodall EF, Morrison KE. Amyotrophic lateral sclerosis (motor neuron disease): proposed mechanisms and pathways to treatment. *Expert Rev Mol Med*. 2006. 8 (11): 10.1017/S1462399406010854.
10. Iorio EL, Cinquanta L, Pisano R. A diagnostic algorithm to manage oxidative stress. *Australasian J Cosmet Surg*. 2006. 2 (1) : 26–30.
11. Carratelli M, Iorio EL, Bianchi L. Metodi di misurazione dello stress ossidativo. *ADI Magazine*. 2006. 4 (10): 405 – 414.
12. Dohi K, Satoh K, Ohtaki H, Shioda S, Miyake Y, Shindo M, Aruga T. Elevated plasma levels of bilirubin in patients with neurotrauma reflect its pathophysiological role in free radical scavenging. *In Vivo*. 2005. 19 (5): 855–860.
13. Iorio EL. La valutazione globale dello stress ossidativo. *Il Patologo Clinico*. 2003. 5/6: 155–159.
14. Guidi I, Galimberti D, Lonati S, Novembrino C, Bamonti F, Tiriticco M, Fenoglio C, Venturelli E, Baron P, Bresolin N, Scarpini E. Oxidative imbalance in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2006. 27 (2): 262 – 269.
15. Squitti R, Rossini PM, Cassetta E, Moffa F, Pasqualetti P, Cortesi M, Colloca A, Rossi L, Finazzi-Agro A. d-penicillamine reduces serum oxidative stress in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Invest*. 2002. 32 (1): 51–59.
16. Visconti A, Cotichini R, Cannoni S, Bocca B, Forte G, Ghazaryan A, Santucci S, D'ippolito C, Stazi Ma, Salvetti M, Alimonti A, Ristori G. Concentration of elements in serum of patients affected by multiple sclerosis with first demyelinating episode: a six-month longitudinal follow-up study. *Ann Ist Super Sanità*. 2005.41(2):217–222.
17. Siciliano G, D'Avino C, Del Corona A, Barsacchi R, Kusmic C, Rocchi A, Pastorini E, Murri L. Impaired oxidative metabolism and lipid peroxidation in exercising muscle from ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002. 3 (2): 57–62.
18. Forte G, Bocca B, Senofonte O, Petrucci F, Brusa L, Stanzione P, Zannino S, Violante N, Alimenti A, Sancesario G. Trace and major elements in whole blood, serum, cerebrospinal fluid and urine of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2004. 111 (8): 1031–1040.
19. Alimonti A, Bocca B, Forte G, Pino A, Ruggirei F. Morbo di Parkinson: biomonitoraggio degli elementi chimici e del danno ossidativo. *Rapporti ISTISAN – 05/23 Istituto Superiore di Sanità*. Roma (Italy). 2005 (3): Suppl. 11.

20. Carratelli M, Porcaro R, Ruscica M, De Simone E, Bertelli AAE, Corsi MM. Reactive Oxygen Metabolites (ROMs) and prooxidant status in children with Down Syndrome. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*. 2001. 21 (2): 79–84.
21. Gualandri W, Gualandri L, Demartini G, Esposti R, Marthyn P, Volontà S, Stangoni L, Borgonovo M, Frascini F. Redox balance in patients with Down's syndrome before and after dietary supplementation with a-lipoic acid and L-cysteine. *Int J Clin Pharm Res*. 2003. 23 (1): 23–30.
22. Iorio EL. Deutrosulfazyme® (Cellfood®). Overview clinico-farmacologica. Proceedings International Conference Safety Evaluation of Complementary and Alternative Medicine. Empoli. 2003. October 24-25.
23. Iorio EL, Bianchi L, Storti A. Deutrosulfazyme®: un potente antiossidante. *La Medicina Estetica*. 2006. 30 (1): 115 – 116.
24. Iorio EL. A diagnostic algorithm to manage oxidative stress. Proceedings I International Congress of Antiaging Medicine. Milan. 2006. May 20.
25. Kaput J, Perlina A, Bartholomew A, Nikolsky Y. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics*. 2007. 8 (4): 369–390.