

Lo Stress Ossidativo e le sue implicazioni nella salute femminile

Ascanio Polimeni, Cristiana Aperio
REGENERA RESEARCH GROUP, ITALIA

ABSTRACT

{ITA} Nell'ultimo ventennio l'importanza del ruolo giocato dal sistema antiossidante nelle cellule degli organismi aerobi, è stata universalmente riconosciuta dalla comunità scientifica internazionale.. Questa breve review ha lo scopo di esporre in particolare qual è il ruolo giocato dallo Stress Ossidativo nelle patologie legate alle varie fasi della vita della donna fin dall'adolescenza. Il controllo del bilancio ossidativo, attraverso la sua valutazione ed il monitoraggio, in varie situazioni critiche della vita femminile (età fertile, menopausa e post-menopausa) si potrebbe rivelare di grande utilità nella prevenzione e risoluzione dei disturbi che caratterizzano le varie fasi della vita della donna con i disturbi ad esse collegati (sindrome pre-mestruale, problemi di fertilità, depressione, rischio cardiovascolare, osteoporosi) e nel rallentare il processo di invecchiamento con l'insorgenza dei disturbi ad esso inevitabilmente correlati.

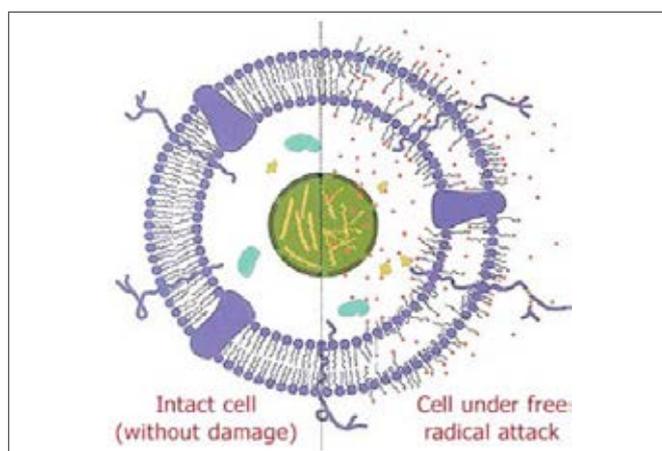
{ENG} In the past twenty years the role of oxidative stress was universally recognized by scientific international community. Actually we know that the oxidative stress modulates aging process and is a Key factor in the onset, evolution and resolution of several women's diseases. This short review wants to show how evaluating and monitoring the oxidative balance might provide a base for the development of new strategies in the management of diseases related to the stages of women's life (pre-menstrual syndrome, fertility problems, depression, cardiovascular disease, osteoporosis) and preventing and slowing the diseases strongly linked to aging.

INTRODUZIONE

È noto ormai da tempo il coinvolgimento di una condizione di stress ossidativo come denominatore comune nella patogenesi di svariate patologie croniche. Anche le più moderne e complesse teorie sul ruolo dello stress ossidativo, in processi tanto fisiologici quanto patologici, confermano che un equilibrio tra produzione di specie ossidanti e difese antiossidanti sia indispensabile per preservare la salute umana e la longevità. Lo squilibrio nel bilancio ossidativo è caratteristico di molte malattie e di tutte quelle su base infiammatoria cronica, anche se la causa nell'alterazione dello stato redox, non è sempre la stessa poiché in alcune è dovuta ad un'aumentata produzione di specie reattive, in altre ad una riduzione delle difese antiossidanti ed infine, in alcuni casi alla combinazione di entrambi i meccanismi.

Ad oggi in molti casi non è ancora possibile stabilire se i radicali liberi sono la causa oppure l'effetto delle lesioni che caratterizzano le malattie in cui sono coinvolti. Ciò che è ormai assodato è che a prescindere dalla causa che determina un aumento dei ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno) all'interno della cellula, nel momento in cui tali molecole sono presenti in concentrazioni superiori ai livelli normali, esse sono in grado di attaccare qualunque substrato della cellula con cui entrano in contatto causando alterazioni funzionali e strutturali al fine di raggiungere il proprio equilibrio.

Le strutture cellulari così alterate perdono a loro volta la sta-



bilità chimica e si innesca un processo radicalico a catena che amplifica il danno a livello cellulare e che, se non viene opportunamente bloccato, amplifica il danno a livello tissutale e poi, in seguito al meccanismo di propagazione, a livello d'organo e infine sistemico.

Il ROS sono coinvolti direttamente nel danno cellulare e tissutale che si riscontra in almeno 50 diverse malattie (malattia aterosclerotica, nel diabete mellito, nelle malattie su base infiammatoria, in corso di tumori e in alcune epato- e broncopneumopatie). In generale, tuttavia, non vi è patologia umana

nella quale non sia documentabile un qualche ruolo patogeno delle specie reattive dell'ossigeno (nefropatie, endocrinopatie, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, colite ulcerosa, pancreatite, malattie metaboliche, ecc.).

L'invecchiamento è il periodo della vita in cui molte delle patologie in cui i radicali liberi sono coinvolti si manifestano con particolare incidenza. Recentemente il ruolo dello stress ossidativo nell'invecchiamento ha cominciato ad essere investito del ruolo di direttore d'orchestra nel complesso processo multifattoriale responsabile alterazioni morfo-funzionali proprie dell'aging [1].

E' stato ad esempio dimostrato che i ROS inducendo il danno ossidativo causano, la progressiva perdita della funzionalità cellulare, l'insufficienza del sistema cui la cellula appartiene e la senescenza dell'organismo.

La teoria sul coinvolgimento dei radicali liberi nell'invecchiamento è attribuibile a Denham Harman che nel 1956 avanzò l'ipotesi che le Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) normalmente prodotte nell'organismo dal fisiologico metabolismo cellulare potessero essere messe in relazione con il processo di invecchiamento[2].

Nell'ultimo ventennio l'importanza del ruolo giocato dal sistema antiossidante nelle cellule degli organismi aerobi, che si è evoluto negli anni come strategia difensiva nei confronti dell'ingiuria ossidativa è stata universalmente riconosciuta dalla comunità scientifica internazionale. Di conseguenza il ruolo dei ROS e dei Radicali Liberi come importanti regolatori dei pathways intracellulari e quello dello squilibrio degli enzimi antiossidanti, così come il ruolo dell'incremento dello Stress Ossidativo nel processo di invecchiamento e nell'insorgenza, nell'evoluzione e nella eventuale risoluzione di molte patologie sono stati argomenti oggetto di aumentato interesse.

Questa review ha lo scopo di esporre in particolare qual è il ruolo giocato dallo Stress Ossidativo nelle patologie legate alle varie fasi della vita della donna a partire dall'adolescenza fino ad arrivare al critico periodo della menopausa e della post

menopausa. Lo scopo principale è da ricercarsi dal crescente interesse sugli effetti del controllo del bilancio ossidativo, attraverso la sua valutazione ed il monitoraggio, in varie situazioni critiche della sfera femminile quali in particolare quelle legate ai problemi relativi al concepimento, con uno sguardo rivolto anche alle problematiche andrologiche legate ai ROS, che sono in rapida crescita e al periodo post menopausale, dal momento che l'allungamento della vita media espone la donna ad un accresciuta esposizione malattie contro le quali sono protette dall'assetto ormonale tipico dell'età fertile (depressione rischio cardiovascolare, osteoporosi).

LO STRESS OSSIDATIVO

Lo stress ossidativo è una particolare condizione di disequilibrio biochimico, provocata da un'accentuazione in senso pro-ossidante dei processi ossidativi e riduttivi che hanno luogo continuamente in ogni cellula, quale espressione fisiologica della normale attività cellulare.

Lo stress ossidativo può essere il risultato di un'aumentata produzione di specie reattive, oppure di una riduzione delle difese antiossidanti, o della combinazione di ambedue i meccanismi. Inoltre può avere anche origini esterne alla cellula nel caso in cui ci sia un'aumentata esposizione a fonti di molecole ossidanti (fumo di sigaretta, radiazioni, alcuni farmaci, esercizio fisico non adeguato), oppure un ridotto intake di molecole con funzione antiossidante con l'alimentazione. Una condizione di stress ossidativo è caratterizzata indipendentemente dai meccanismi che la determinano da un'eccessiva presenza di Radicali Liberi.

I RADICALI LIBERI

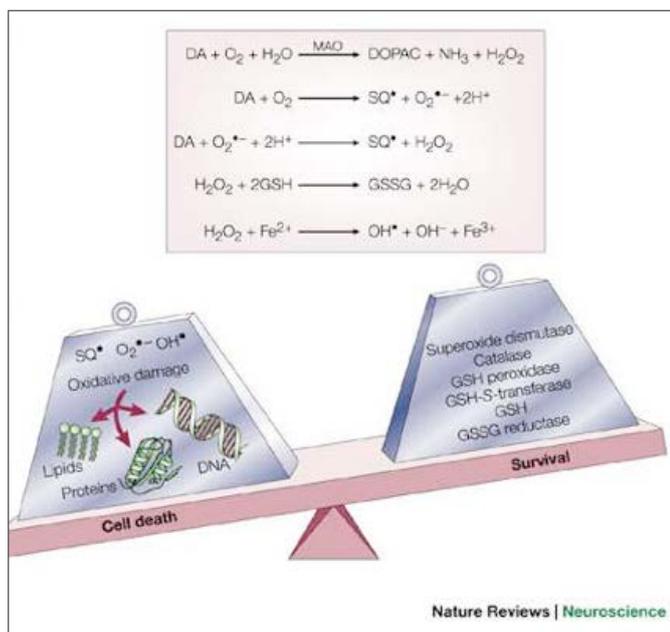
I Radicali Liberi sono molecole dalla vita breve che contengono uno o più elettroni spaiati negli orbitali periferici degli atomi costitutivi. Questa conformazione li rende altamente instabili perciò tendono a sottrarre l'elettrone mancante ad atomi o molecole vicini al fine di raggiungere la stabilità, o inerzia chimica.

I radicali liberi vengono classificati sulla base della natura dell'atomo al quale appartiene l'orbitale con l'elettrone spaiato. Esistono, quindi, radicali liberi centrati sull'ossigeno, sul carbonio, sull'azoto, o sul cloro, solo per citare quelli di più immediato interesse in patologia umana.

I Radicali Liberi sono una sottofamiglia della più grande famiglia delle specie reattive che analogamente ai radicali liberi si classificano sulla base degli atomi coinvolti (specie reattive dell'ossigeno ROS, specie reattive dell'azoto RNS)

Poiché l'ossigeno è uno degli elementi quantitativamente più importanti della materia vivente, e la fonte primaria della vita attraverso la respirazione cellulare determina continuamente la formazione di specie chimiche con caratteristiche di reattività. La famiglia dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) comprende un insieme di specie reattive derivanti dall'ossigeno, sia di natura radicalica che non, che hanno molteplici implicazioni nella modulazione di processi fisiologici a livello cellulare. I ROS hanno tutti la tendenza più o meno spiccata ad ossidare vari substrati organici (carboidrati, lipidi, amminoacidi, proteine, nucleotidi, ecc.).

Tutte le specie chimiche reattive, radicaliche o meno, possiedono attività ossidante:



Equilibrio tra produzione ed eliminazione di specie ossidanti

l'ossidazione consiste nel trasferimento di uno o più elettroni da una molecola all'altra con lo scopo di raggiungere la stabilità o inerzia chimica, condizione garantita dalla presenza di elettroni disposti in coppie. Il processo di ossidazione è la base chimica dello stress ossidativo.

I ROS sono molecole indispensabili per il corretto funzionamento dell'organismo perché svolgono un ruolo di regolazione in svariati processi. La loro importanza è confermata dal fatto in ciascun sito cellulare, vengono prodotte molecole diverse di specie reattive funzionali all'espletamento di processi biochimici specifici per quel distretto cellulare. Le principali funzioni svolte dai radicali liberi sono:

- » Promuovere l'espressione dei geni che sintetizzano molecole ad azione antiossidante
- » Fungere da molecole segnale
- » Partecipare alla difesa antimicrobica - ione superossido $O_2^{\cdot-}$

Però è anche vero che sono potenzialmente dannose per la cellula. Questa duplice funzione è probabilmente dovuta a differenze nella produzione di ROS sia per durata che per quantità.

VARI TIPI DI STRESS OSSIDATIVO

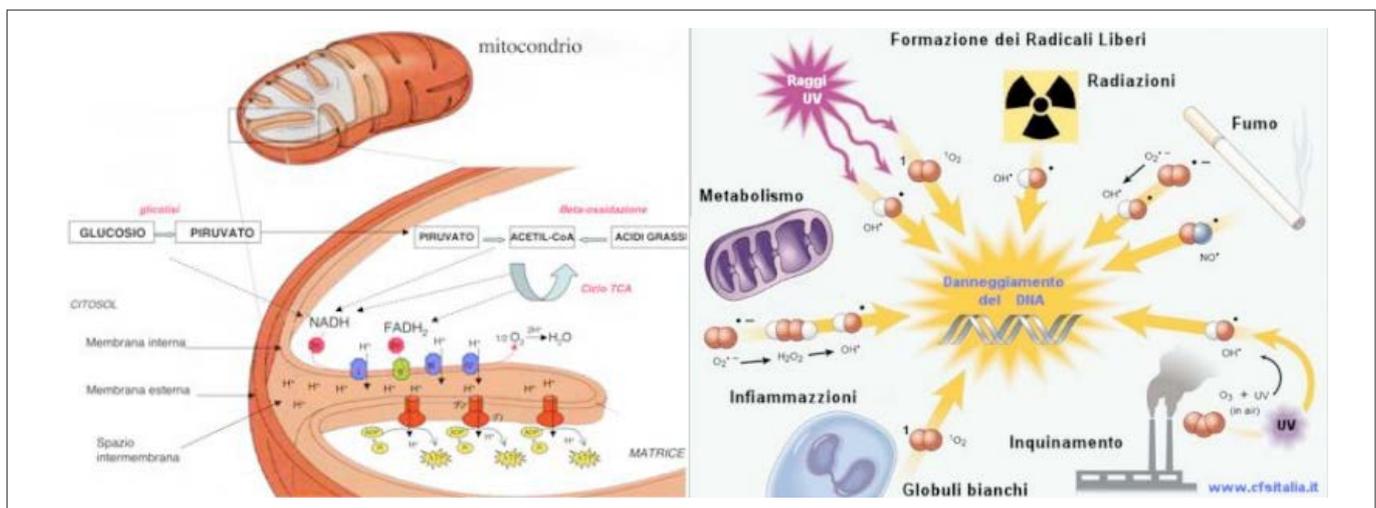
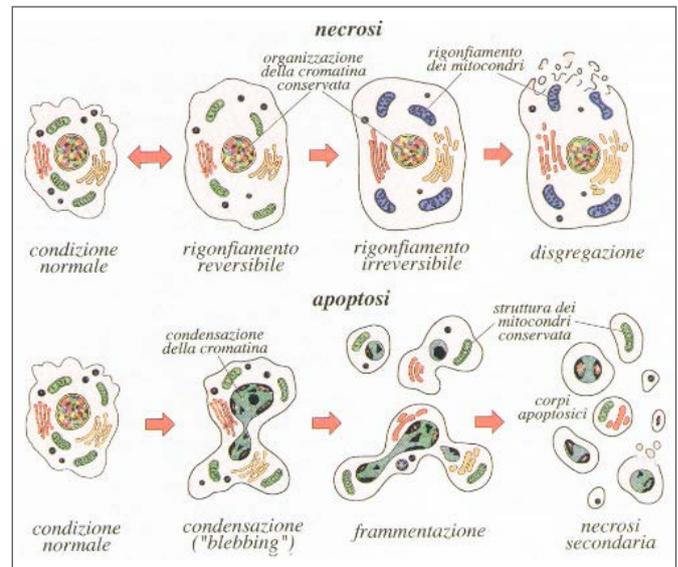
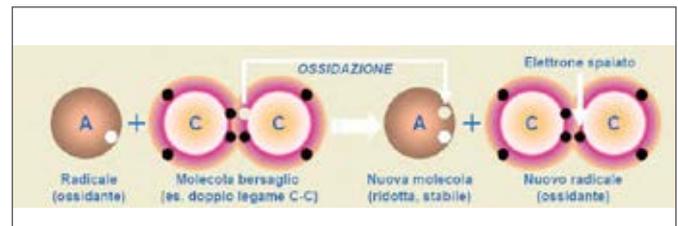
Quando per qualche motivo la bilancia ossidativa non è più in equilibrio e si verifica un aumento di specie reattive, per aumento o squilibrio nell'attività metabolica della cellula per interferenza con la fisiologica attività cellulare da parte di fonti esterne di ROS o perché la produzione di radicali liberi non è più adeguatamente controllata dai sistemi di difesa antiossidanti, si verificano una serie di alterazioni funzionali e strutturali della cellula, che possono condurre all'apoptosi o addirittura alla necrosi.

Riassumendo una condizione di stress ossidativo è il risultato: dell'aumento dell'attività metabolica cellulare (fondi endogene);

- » dell'azione di agenti (fonti esogene: l'esposizione a radiazioni, a raggi UV, al fumo di sigaretta che determinano un aumento di ROS nella cellula.
- » della riduzione delle difese antiossidanti dovuto ad

SPECIE REATTIVE

<p><i>Dell'OSSIGENO (ROS)</i> <i>Radicaliche</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » anione superossido $O_2^{\cdot-}$ » radicale idrossile HO^{\cdot} » radicale perossile ROO^{\cdot} <p><i>Dell'OSSIGENO (ROS)</i> <i>NON Radicaliche</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » ossigeno singoletto $1O_2^*$ » ozono O_3 » perossido di idrogeno H_2O_2 	<p><i>Dell'AZOTO (RNS)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> » ossido nitrico (NO) » perossinitrito (ONOO⁻)
--	---



Fonti endogene di Stress Ossidativo

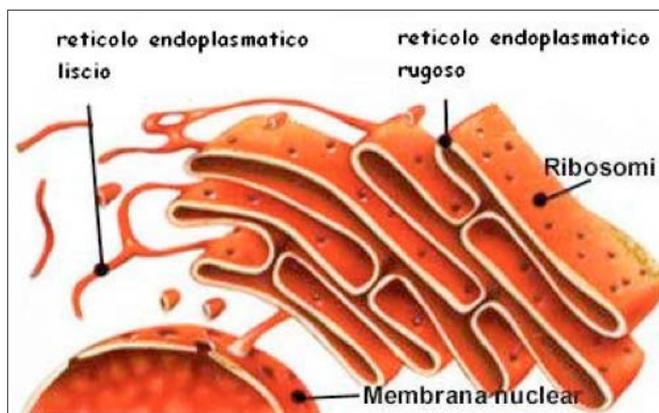
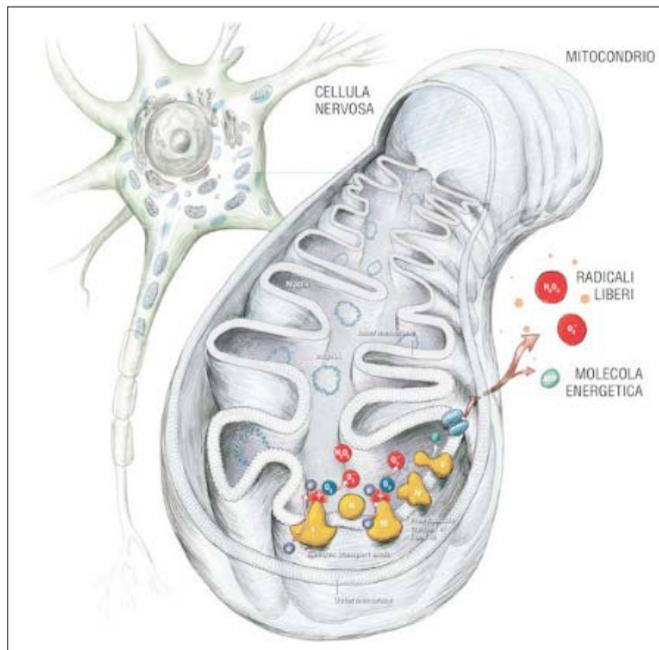
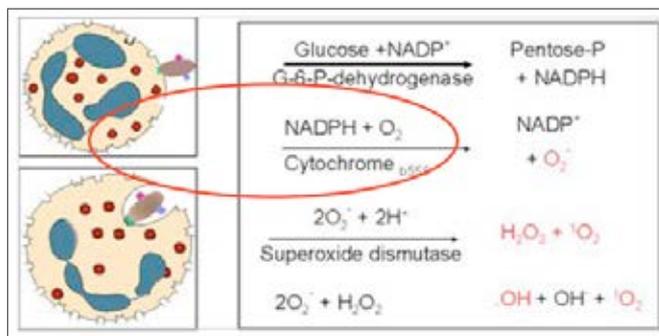
Fonti esogene di Stress Ossidativo

un deficit assoluto o relativo di antiossidanti, determinatosi a causa di una diminuita efficienza nell'azione degli antiossidanti prodotti dalla cellula o da una inadeguata introduzione di antiossidanti con la dieta, condizione che può anche essere dovuta a patologie che alterano l'assorbimento dei nutrienti come accade nel caso della celiachia.

Quindi negli organismi viventi un innalzamento dei livelli di ROS può avere un'origine endogena come conseguenza dell'aumento dell'attività metabolica cellulare - i ROS sono intermedi quasi obbligati del metabolismo cellulare anche in condizioni di attività metabolica normale - o una derivazione esogena nel caso in cui siano agenti esterni all'organismo a determinarne un aumento.

Le specie reattive di derivazione endogena vengono prodotte durante la normale attività cellulare in almeno sei distretti della cellula:

- » Membrana plasmatica: è una delle fonti più importanti di ROS, in particolare nei PMN. Infatti la funzione difensiva di questa classe di linfociti si esplica tramite la produzione di metaboliti fortemente ossidanti (respiratory burst), deputati a distruggere i batteri internalizzati attraverso l'azione di due enzimi la NADPH ossidasi e la Lipoossigenasi che catalizzano rispettivamente la formazione di anione superossido (O_2^-) da O_2 , intermedi metabolici con caratteristiche di perossidi, a partire dall'AA.
- » Mitochondri: rappresentano la fonte metabolica primaria di ROS poiché durante la respirazione cellulare si verifica sulle creste mitocondriali la riduzione uni o bivalente dell'ossigeno molecolare senza l'intervento di enzimi, al contrario di quanto osservato in altre sedi cellulari. Infatti sulle creste mitocondriali sono localizzati i complessi enzimatici della catena respiratoria deputati alla fosforilazione ossidativa. Se il processo fosse perfetto il trasferimento di elettroni (riduzione tetraivalente) da NADH e/o FADH₂ all' O_2 dovrebbe concludersi con produzione di H₂O. Tuttavia sistematicamente ed in condizioni fisiologiche una certa quota di elettroni (1-2%) sfugge al sistema di trasporto dei vari coenzimi (es. ubiquinone, flavoproteine, citocromi, ecc.) e reagisce direttamente con l'ossigeno molecolare, generando, così, anione superossido e /o perossido di idrogeno (riduzione uni- e bivalente dell'ossigeno molecolare). E' stato inoltre stimato che durante un esercizio fisico intenso nei muscoli scheletrici, a causa dell'intensa stimolazione metabolica cellulare la quota di questo shunt elettronico può arrivare a raggiungere fino al 15% dell'ossigeno utilizzato dai mitocondri. A livello mitocondriale, un'altra possibile fonte di ROS sono le monoammino-ossidasi (MAO) che, nel catalizzare la rimozione del gruppo amminico primario dalle ammine biogeniche, determinano la formazione di H₂O₂.
- » Perossisomi: in questi organelli cellulari sono presenti numerose ossidasi, enzimi che utilizzano l' O_2 per rimuovere atomi di H da altri substrati organici in una reazione ossidativa che produce H₂O₂. Una delle



più importanti funzioni ossidative, fonte di ROS, che hanno luogo nei perossisomi (cellule del fegato) è la degradazione di molecole di acidi grassi a lunga catena (β -ossidazione).

- » REL: nel REL la produzione di ROS passa attraverso il sistema monoossigenasico citocromo P450-dipendente. Le principali specie coinvolte (O_2^- e H₂O₂) possono formarsi come conseguenza del decadimento del complesso tra l'enzima e l' O_2 attivato, necessario per la funzione catalitica dell'enzima. Particolarmente coinvolte in questo processo sono le isoforme CYP2E1 e 2B.
- » Citosol: A livello citoplasmatico la Ciclossigenasi

sintetizza Prostaglandine a partire dall'Acido Arachidonico. Nella conversione dalla Prostaglandina G alla Prostaglandina H ad opera dell'enzima prostaglandina H sintasi (PHS) vengono prodotti molti ROS.

A ciascun sito cellulare coinvolto si può associare un particolare tipo di stress ossidativo e al fine semplificare la complessa e multiforme situazione biochimica, che si viene a delineare a livello cellulare in caso di Stress Ossidativo si è pensato di proporre una sorta di classificazione dei diversi tipi utilizzando la circumlocuzione "Stress Ossidativo indotto prevalentemente da...". Consci dei limiti che ogni tentativo di classificazione comporta ed in particolare nel complesso network della biochimica dello Stress Ossidativo si parlerà di Stress Ossidativo: indotto prevalentemente da modificazioni reattive della superficie cellulare, indotto prevalentemente da una ridotta efficienza della respirazione cellulare, secondario prevalentemente ad induzione farmacometabolica, indotto prevalentemente da variazioni della tensione intracellulare di ossigeno e da meccanismi multipli combinati.

GLI ANTIOSSIDANTI

Poiché i ROS sono specie chimiche potenzialmente lesive gli organismi viventi hanno sviluppato nel corso dell'evoluzione un complesso sistema di difesa antiossidante, regolarmente distribuito sia a livello extracellulare che intracellulare.

Un antiossidante è un agente riducente, costituito da una molecola o uno ione o un agente fisico che rallenta o previene l'ossidazione di altre sostanze. Alcuni antiossidanti come il Glutathione, l'Ubichinone (CoQ10), l'Acido α -lipoico (ALA), la Superossidodismutasi e le Catalasi sono prodotte direttamente dalla cellula in difesa da possibili squilibri radicalici. Altri come la Vitamina C, la Vitamina E (α -tocoferolo), i Carotenoidi, i Polifenoli, devono essere introdotti con l'alimentazione.

Gli antiossidanti sono presenti nei fluidi e nei tessuti corporei in un ampio intervallo di concentrazioni. La protezione esercitata dagli antiossidanti dipende dalla loro concentrazione e dalla loro reattività verso un particolare ROS, quindi sono molecole specie specifiche.

Gli antiossidanti possono essere classificati secondo diversi criteri:

- » in base all'origine: endogeni ed esogeni
- » in base alla natura chimica: enzimatici e non enzimatici
- » in base alla solubilità: liposolubili e idrosolubili
- » in base al meccanismo d'azione: preventivi (prevencono la formazione dei ROS; es: molecole chelanti metalli di transizione: transferrina e lattoferrina che sequestrano il Fe; emopessina: che stabilizza il gruppo eme prevenendo il rilascio di Fe; ceruloplasmina e albumina che chelano il Cu; aptoglobina: sequestra l'emoglobina), scavenger (riducono la concentrazione di ROS rimuovendoli dal mezzo in cui si trovano; es: α -tocoferolo), agenti di riparo (enzimi che intervengono dopo che il danno da ROS si è instaurato; es: idrolasi, transferasi, polimerasi).

La classificazione in base alla natura chimica è la più comune. Gli Antiossidanti enzimatici sono: superossido dismutasi

(SOD) che rappresenta la difesa cellulare primaria contro l'anione superossido O_2^- ; Catalasi che rappresenta la difesa cellulare primaria contro il perossido di idrogeno H_2O_2 ; Glutathione perossidasi (GPx) che rappresenta un importantissimo sistema di difesa contro i perossidi; Glutathione reductasi (GRed)

Gli Antiossidanti non enzimatici possono ulteriormente distinguersi in endogeni ed esogeni che vengono assunti con l'alimentazione:

Endogeni: Glutathione Ubichinone (CoQ10) Acido α -lipoico (ALA); sono poi antiossidanti non enzimatici endogeni tutte le proteine plasmatiche (in particolare albumina, transferrina, lattoferrina, ceruloplasmina, ecc...), acido urico, bilirubina e biliverdina, ecc.

Esogeni: Vitamina C, Vitamina E (α -tocoferolo), Carotenoidi, Polifenoli, Glucosinolati.

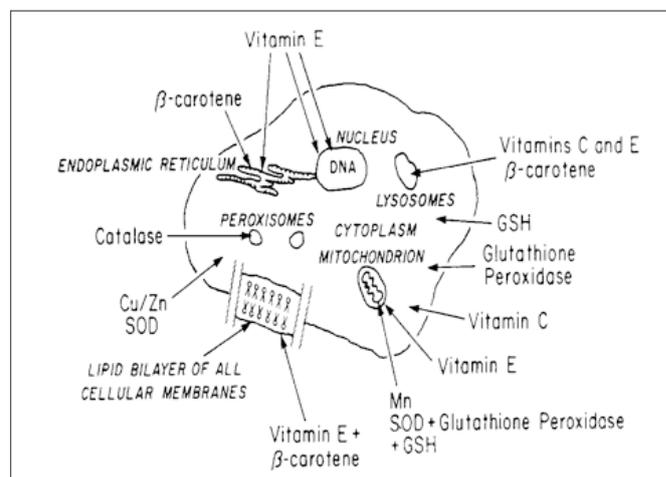
Gli antiossidanti lipofili presenti nelle membrane costituiscono la prima linea di difesa contro i ROS.

Mediamente gli antiossidanti introdotti attraverso l'alimentazione non provocano alcun tipo di problema perché non riescono mai a raggiungere quantitativi eccessivi ma il discorso è diverso quando si fa ricorso ad un'integrazione nutrizionale assunta in modo incontrollato. Infatti gli antiossidanti una volta che hanno ceduto il loro elettrone o il loro idrogeno diventano pro-ossidanti (sistema redox) quindi se somministrati in quantità eccessive provocano l'effetto opposto.

Come molti studi hanno evidenziato il singolo antiossidante in dosi elevate può indurre carcinogenesi (es. beta-carotene: a dosi superiori a 3000 RE -1 RE corrisponde a 6 mcg di beta-carotene- aumenta l'incidenza dei tumori).

Da qui la necessità da parte dello specialista di affidarsi ad una adeguata valutazione di laboratorio che possa consentire l'identificazione e la definizione circostanziata di una condizione di stress ossidativo e rendere possibile, quando indicato, il monitoraggio di un'eventuale terapia antiossidante.

D'altra parte è ormai acquisito che un farmaco ipocolesterolemizzante va assunto solo dopo che un test abbia documentato inequivocabilmente una condizione di ipercolesterolemia, mentre è ormai documentato quanto possa essere dannosa la pratica comune dell'uso di antiossidanti anche quando non è necessario, proprio perché non è ancora diventata buona prassi eseguire preliminarmente una valutazione di laboratorio dello stress ossidativo.



Quando la produzione di radicali liberi è eccessiva si genera una condizione nota come stress ossidativo. I sistemi enzimatici e gli antiossidanti intracellulari non riescono più a far fronte alla sovrapproduzione di specie reattive e i radicali liberi generano danno cellulare che può diventare danno tissutale e poi patologie d'organo oppure possono indurre condizioni sfavorevoli sul piano sistemico quali l'invecchiamento precoce, l'aterosclerosi e così via.

IL DANNO DA RADICALI LIBERI

Come già accennato si pensa che lo stress ossidativo sia associato ad oltre cento patologie umane (quali fibroplasia retrolenticolare, aterosclerosi, ipertensione arteriosa, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, diabete mellito, colite, artrite reumatoide ecc.), e che rivesta un ruolo importante nel processo di invecchiamento.

Numerosi studi sperimentali condotti su modelli animali hanno dimostrato una correlazione inversa tra produzione di radicali liberi e durata della vita.

In caso di stress ossidativo si possono osservare precocemente: riduzione della memoria, riduzione della concentrazione, disturbi del sonno, diminuite capacità sessuali, capelli bianchi, calvizie, comparsa di rughe e macchie sulla pelle, diminuzione della massa muscolare ed aumento della massa grassa, riduzione della difesa immunitaria, aumento del rischio cardiovascolare, diminuzione di energia, stress con ansia e depressione.

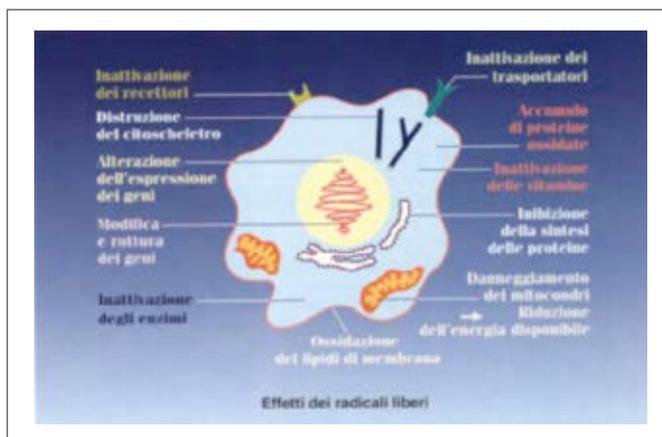
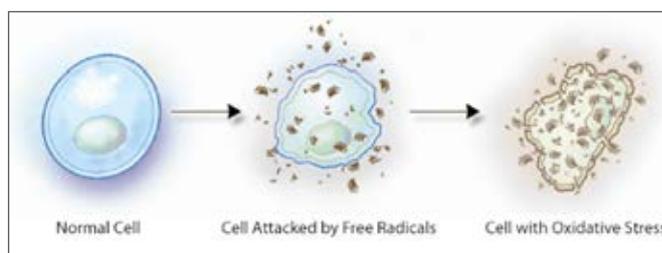
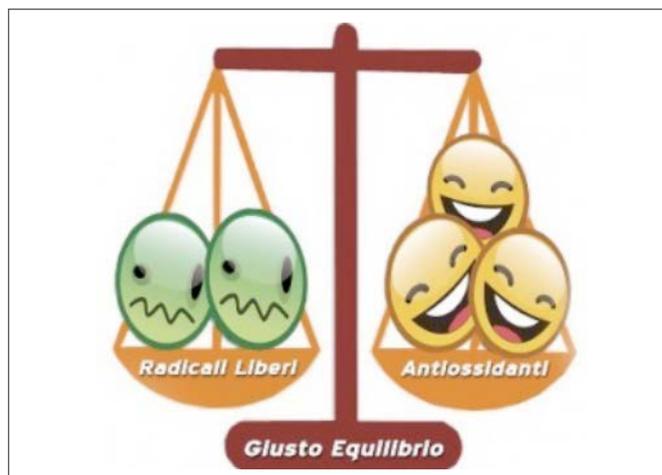
A proposito delle malattie, va precisato che alcune di esse si accompagnano ad un'aumentata produzione di specie reattive, altre ad una riduzione delle difese antiossidanti, altre ancora, infine, alla combinazione di ambedue i meccanismi.

Spesso, tuttavia, non è chiaro se i radicali liberi ne siano la causa oppure l'effetto o addirittura un semplice epifenomeno.

Dal punto di vista biochimico, considerando il fenomeno all'interno della cellula, è indubbio che all'origine delle alterazioni funzionali e strutturali vi sia un aumento della produzione di specie reattive per stimolazione parziale o generalizzata del metabolismo, spesso sotto la spinta di fattori esogeni. I ROS, resisi disponibili in grandi quantità, sono in grado di attaccare qualsiasi substrato cellulare con il quale giungono a contatto, strappando ad esso l'elettrone o gli elettroni necessari per raggiungere la propria stabilità. Ciò, a sua volta, innesca processi radicalici a catena che, se non bloccati tempestivamente, possono provocare gravi conseguenze sul piano, dapprima funzionale, poi anche strutturale.

MECCANISMO LESIVO DEI RADICALI LIBERI

Quando un ROS inseguendo la stabilità chimica attacca carboidrati, enzimi, proteine, membrane cellulari e DNA, per sottrarre l'elettrone mancante danneggia e spesso compromette la funzione di queste molecole. Inoltre, i ROS rubando elettroni alle altre molecole, trasformano i loro bersagli in radicali liberi e scatenano reazioni a catena provocando estesi danni nella cellula, che possono essere reversibili o irreversibili e portare a morte cellulare (apoptosi o necrosi) ed essere causa di patologie degenerative (arteriosclerosi, artrosi, patologie infiammatorie croniche) e di tumori. In linea di massima, in base al sito cellulare specifico che su-



bisce danno si possono delineare altrettanti possibili quadri fisiopatologici e quindi clinici.

Lo stress ossidativo, essendo una condizione squisitamente biochimica, non dà luogo a manifestazioni cliniche proprie, né soggettive né oggettive.

Pertanto, esso rimarrà sconosciuto, con inevitabile danno all'organismo, fino a quando il manifestarsi dei sintomi della patologia non spingeranno il medico a prescrivere indagini.

STRESS OSSIDATIVO E PATOLOGIE FEMMINILI

Le patologie tipicamente femminili legate allo stress ossidativo sono varie ed interessano la donna per tutto l'arco della vita dal periodo fertile (anche relativamente a patologie della riproduzione come l'endometriosi, la sindrome dell'ovaio policistico, complicazioni della gravidanza come la poliabortività precoce e la preeclampsia che potrebbero svilupparsi proprio in risposta ad uno stato di alterato bilancio ossidativo) [5] a quello della menopausa durante il quale il ruolo dello stress ossidativo è sicuramente più incisivo nel promu-



vere patologie legate all'invecchiamento.

L'uso di contraccettivi orali e l'incremento di stress ossidativo nelle donne in pre-menopausa.

La terapia contraccettiva orale specie con farmaci della vecchia generazione ed in soggetti predisposti è associata con un aumentato rischio di trombosi venosa profonda ed ictus.

E' stato dimostrato che le donne in pre-menopausa in trattamento con contraccettivi orali (OCT) presentano livelli aumentati di stress ossidativo e questo incremento nei valori dei Radicali liberi è indipendente rispetto ai classici fattori di rischio cardiovascolare [6]. Diverse implicazioni fanno pensare alla possibilità che lo stress ossidativo causato dalla OTC possa contribuire alla predisposizione alle patologie vascolari

Si è visto però che non tutti gli estrogeni si comportano allo stesso modo ma esistono importanti differenze: ad esempio l'etilestradiolo (EE) la componente estrogenica da sempre utilizzata nei farmaci ad azione anticoncezionale, ed oggi disponibile in alcuni di essi a basso dosaggio (15 µg/die), non aumenta la produzione di NO nelle cellule endoteliali umane e non le protegge dall'esposizione al Perossido d'idrogeno (H₂O₂), quindi non svolge alcuna protezione verso i danni da radicali liberi.

Al contrario l'estradiolo (E₂) bioidentico specie se utilizzato nella forma transdermica o sublinguale (che saltano il primo metabolismo epatico) incrementa la produzione di NO secondo un meccanismo dose-dipendente. Infatti nei vasi l'estadiolo induce vasodilatazione sia attraverso meccanismi d'azione classici (modulazione della NO sintasi endoteliale e della prostaglandino sintasi) sia attraverso l'attivazione non genomica della NO sintasi endoteliale.

L'estradiolo quindi, pur promuovendo il bilancio redox verso uno stato pro-ossidante, svolge però un ruolo protettivo verso l'esposizione delle cellule endoteliali all'H₂O₂.

L'incremento dello stress ossidativo indotto dall'uso di contraccettivi orali può quindi provocare un'aumentato rischio di sviluppare complicazioni vascolari. Per tale motivo viene consigliata la supplementazione di integratori ad azione antiossidante [7] durante la somministrazione della terapia sostitutiva specie con anticoncezionali della vecchia generazione oppure e' preferibile utilizzare ormoni con formula chimica piu' vicina possibile a quella nativa o bioidentica.

L'ENDOMETRIOSI

L'endometriosi è una patologia ginecologica estrogeno-correlata, caratterizzata da un locale processo infiammatorio, consistente nell'impianto e nella crescita di endometrio in sedi anomale. Dalle stime risulta che circa il

10% della popolazione femminile in età fertile sia affetta da endometriosi e la sua incidenza nei paesi industrializzati è in aumento. La malattia è caratterizzata da degenerazione ed infiammazione cronica del tessuto endometriosico, con documentata presenza di elevate concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e prodotti dello stress ossidativo.

Ancora rimangono poco chiari i meccanismi che legano l'aumento dello stress ossidativo all'insorgenza ed alla progressione dell'endometriosi.

Una delle ipotesi più accreditate si basa sull'evidenza che le cellule endometriosiche come le cellule tumorali presentano concentrazioni più elevate di ROS che promuovono la proliferazione cellulare attraverso l'attivazione di MAP chinasi (ERK1/2), Nf-Kappa B, ed altri pathways che coinvolgono anche l'eccessiva produzione di Prostaglandina E₂ (PG E₂) che si lega preferibilmente a due recettori EP₂ ed EP₄. L'insieme di questi meccanismi altera in modo sfavorevole il controllo di alcuni processi come proliferazione, differenziamento e apoptosi. L'eccessiva concentrazione di ROS è conseguenza della compromissione dei processi di detossificazione nelle cellule di pazienti con endometriosi ed è ormai noto come il trattamento con agenti antiossidanti (ad esempio il mifepristone) sia in grado di bloccare la proliferazione cellulare in tale patologia. Alcuni studi hanno dimostrato che le donne che si attengono ad una dieta ricca in antiossidanti naturali o che fanno uso di integratori hanno marker di stress ossidativo nella norma e che nelle donne con endometriosi assumono dosi più basse di vitamine A, C ed E, di Rame Cu e Cu, rispetto ad un controllo di donne in età fertile che non presentano la patologia. Si è anche dimostrato come una supplementazione di vitamina C ed E per 4 mesi abbia fatto rientrare nelle normalità i markers di Stress Ossidativo senza peraltro migliorare il tasso di fertilità

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

E' lo squilibrio endocrino più comune nelle donne in età riproduttiva con una prevalenza pari 18%. Normalmente si manifesta con irregolarità del ciclo che spaziano dall'amenorrea alla metrorragia ed è caratterizzata da iperandrogenismo e acne ed in più del 90% di casi da infertilità. Anche la Sindrome dell'ovaio policistico è stata associata con una ridotta concentrazione di antiossidanti e di conseguenza è legata ad uno stato di stress ossidativo. Probabilmente nelle pazienti con ovaio policistico, la condizione di stress ossidativo è il risultato dell'iperglicemia che caratterizza questa sindrome, determinando un aumento di ROS, che a loro volta attivano il rilascio di TNF-alpha ed incrementano la trascrizione del NF-Kappa B, che promuovono l'innescare dell'infiammazione. Si instaura così un processo perverso che determina un ulteriore aumento del TNF-alpha che è un mediatore dell'insulinoresistenza. La diminuita efficienza mitocondriale con un ridotto consumo di O₂, i bassi livelli di GSH (glutazione) insieme spiegano l'aumentata produzione di ROS lo stato infiammatorio cronico come dimostrano i livelli di Proteina C reattiva (PCR), mediamente alterati nei soggetti con Sindrome dell'ovaio Policistico. Lo stato infiammatorio creato dallo Stress ossidativo che aumenta ulteriormente la resistenza all'insulina e peggiora l'iperandrogenismo. Il primo obiettivo su cui andare ad agire in questi casi è lo stile di vita che deve essere basato sullo svolgimento di un'attività fisica adeguata, un'alimentazio-

ne impostata sulla restrizione calorica, ed una dieta bilanciata. **Sindrome premenstruale**

Ci sono ancora pochi studi sul legame fra squilibrio ossidativo e sindrome premenstruale. Però valutazioni su una batteria di marcatori hanno rilevato che in corrispondenza del 21° giorno del ciclo risultano aumentati i livelli di idroperossidi ematici e diminuita la capacità antiossidante totale nel gruppo di donne con sindrome premenstruale rispetto al controllo. Verosimilmente si verifica un incremento dello stato ossidativo ed una ridotta capacità antiossidante nella Sindrome premenstruale che può essere considerato una concausa dei disturbi legati alla PMS [8].

MENOPAUSA E STRESS OSSIDATIVO

Il periodo della menopausa e della postmenopausa è caratterizzato dalla ben nota caduta degli estrogeni e dai caratteristici disturbi che tale riduzione comporta: disturbi vasomotori, modificazione dell'omeostasi neurofisiologica con conseguenti disturbi dell'umore e l'instaurarsi di una condizione di stress ossidativo. Infatti la caduta degli estrogeni comporta una serie di alterazioni nella produzione di amine neuroattive (serotonina, noradrenalina e dopamina), e la riduzione del fattore neurotrofico BDNF, con conseguente insorgenza del panel di disturbi dell'umore tipici del periodo della perimenopausa, menopausa e post-menopausa, vale a dire: insonnia, irritabilità, stanchezza e depressione. La diminuzione degli estrogeni influenza in modo negativo anche le difese antiossidanti determinando una diminuzione di vitamina C, vitamina E e tioli con conseguente instaurarsi di uno squilibrio nella bilancia ossidativa a favore dei Radicali Liberi e conseguente danno ossidativo responsabile a sua volta di alcuni disturbi in cui è coinvolta la minore produzione di amine neuroattive quali vampate di calore, tachicardia, aumento della temperatura corporea, sudorazione e vasodilatazione e di altri eventi negativi come l'accelerazione dell'instaurarsi della malattia aterosclerotica, causata da un aumento della lipoperossidazione (LDLox, MDA).

Di importanza non trascurabile il ruolo decisivo che gioca l'aumento dei radicali liberi nel promuovere l'invecchiamento cutaneo. Durante e dopo la menopausa il coinvolgimento di un aumento dei radicali liberi è duplice poiché agisce sia sul fisiologico cronoaging attraverso un incremento radicalico endogeno che sul fotoaging attraverso un incremento della suscettibilità della pelle all'azione lesiva dei radicali liberi di provenienza esogena dovuta alla diminuzione delle difese antiossidanti. I radicali liberi in eccesso producono un insulto a livello delle proteine determinando un processo di ossidazione dei gruppi sulfidrilici, un aumento dell'attività delle collagenasi, l'inattivazione dell' α 1-antitripsina, la degradazione del collagene e la depolimerizzazione dell'acido ialuronico, cioè di tutte le molecole deputate al mantenimento del tono, dell'idratazione e dell'elasticità del derma.

L'OSTEOPOROSI

Con l'avvento della menopausa e la conseguente caduta degli estrogeni si presenta il problema prima dell'osteopenia e poi dell'osteoporosi. L'osteopenia è una condizione in cui si verifica una riduzione sistemica della quantità di osso al di sotto della norma ed è una situazione che precede

l'osteoporosi vera e propria.

L'osteoporosi è una malattia sistemica ad eziologia multifattoriale caratterizzata da una ridotta massa ossea, con deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che conduce ad un'aumentata fragilità e conseguente aumento del rischio di frattura.

Recentemente, alcuni studi hanno suggerito che lo stress ossidativo abbia un ruolo essenziale nelle degenerazioni scheletriche legate all'invecchiamento, mostrando come la carenza di estrogeni induca la perdita di tessuto osseo attraverso una maggiore produzione di ROS, mentre gli antiossidanti sopprimono il differenziamento e l'attività degli osteoclasti. Inoltre, i ROS impediscono la differenziazione osteoblastica mentre gli antiossidanti aumentano la differenziazione di osteoblasti. Tali evidenze sono emerse, sulla base di studi eseguiti sia su modelli animali che sull'uomo e dimostrano che nella molteplicità dei fattori coinvolti nella patogenesi dell'osteoporosi lo Stress ossidativo gioca un ruolo da non trascurare poiché è una pedina fondamentale insieme alla perdita di estrogeni nel processo di impoverimento della massa ossea. Il radicale libero che sembra maggiormente coinvolto in questo processo è il perossido d'idrogeno H₂O₂, che è un intermedio molto comune nei fisiologici processi ossidativi del metabolismo cellulare. L'H₂O₂ oltre ad attaccare le cellule come si conviene a tutte le specie radicaliche sembra avere una spiccata azione nell'inibire la differenziazione degli osteoblasti. Infatti è stato dimostrato che esso agisce negativamente sul tessuto osseo attraverso diversi pathway accomunati dalla sua azione tossica, che induce disfunzioni sull'attività degli osteoblasti [9]. Innanzi tutto deprime in modo significativo l'attività della fosfatasi alcalina [10], enzima chiave nel processo di mineralizzazione dell'osso, inoltre aumenta l'espressione di una serie di geni coinvolti nella differenziazione degli osteoclasti come runx 2, che a sua volta regola l'espressione di molti geni correlati allo sviluppo del tessuto osseo anche a livello dentale, mentre riduce l'espressione di COL1A1 che accelera il differenziamento osteoblastico e la formazione di osso in maniera Runx2-indipendente.

LO STRESS OSSIDATIVO NELLA DEPRESSIONE

Un altro importante disturbo tipicamente legato al periodo della menopausa, dell'invecchiamento ed in cui è coinvolta la caduta degli estrogeni è indubbiamente la depressione. La depressione è donna ed interessa con un'incidenza maggiore le donne in menopausa. Indagini morfometriche mediante RM sulla corteccia frontale nei soggetti con depressione hanno dimostrato che vi sono differenze anatomiche:

- » differenze nella densità e nel numero totale di cellule gliali rispetto ai controlli sani in corrispondenza di quest'area della corteccia prefrontale;
- » riduzione del volume dell'ippocampo.

Entrambe queste alterazioni morfologiche sono imputabili ad un'inibizione della neurogenesi riconducibile a due fattori causali che sono l'attivazione del sistema immunitario ed una situazione di inflamaging cioè infiammazione cronica a basso grado di intensità. Entrambi questi processi causano un

umentata produzione di ROS con conseguente alterazione dell'equilibrio ossidativo [11]. Ma nei soggetti depressi i meccanismi che propendono per uno sbilanciamento nell'equilibrio ossidativo non si limitano a quelli appena citati, e sono amplificati da altri meccanismi come l'aumentata trasmissione glutaminergica e l'aumento dei livelli di glutammato, che portano nel SNC dei depressi ad una prolungata esposizione dei neuroni al glutammato, che a loro volta sono causa di iperproduzione di ROS con i potenziali danni già illustrati.

Il processo infiammatorio nella patogenesi della depressione è documentabile attraverso il dosaggio di molecole infiammatorie e infatti alti livelli di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa) sono stati rilevati nei soggetti con depressione.

Le citochine proinfiammatorie sono l'espressione dell'attività delle cellule immunitarie: macrofagi, neutrofilii, monociti e quindi sono espressione di un processo infiammatorio. Il collegamento con alterati livelli di Stress Ossidativo è imputabile proprio alle suddette citochine proinfiammatorie che esaltando l'asse HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, «asse ipotalamo-ipofisi-surrene») lo inducono a produrre cortisolo e ROS. L'aumento di ROS è infine aggravato dalla produzione da parte delle monoaminoossidasi di molecole proossidanti come l'H₂O₂ e dai livelli aumentati di cortisolo oltre che dalla modesta presenza nel cervello di difese antiossidanti infatti la catalasi è localizzata nei perossisomi e quindi è scarsamente biodisponibile.

STRESS OSSIDATIVO E INFERTILITÀ: UNO SGUARDO AL LATO MASCHILE DEL PROBLEMA

ROS in eccesso vengono prodotti da spermatozoi con alterazioni morfologiche; in particolare, a seguito di un'alterazione della catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale [12], in caso di una quantità eccessiva di citoplasma presente nello spermatozoo dopo la spermiogenesi [13] e/o dai leucociti presenti nelle ghiandole accessorie maschili e/o nell'eiaculato.

Il principale ROS prodotto dagli spermatozoi è l'anione superossido, che genera perossido di idrogeno spontaneamente o in seguito all'attività della superossido dismutasi (SOD). Il perossido di idrogeno è in grado quindi, di attraversare la membrana plasmatica e in condizioni favorevoli, di promuovere la formazione di radicale idrossile, che è il prodotto più dannoso.

Il corretto stato redox è garantito da un insieme di sistemi sia di tipo enzimatico che non (il GSH, la superossido dismutasi, SOD, la catalasi e la glutazione/perossidasi-glutazione / riduttasi, la vitamina C, la vitamina E, il coenzima Q₁₀, etc). È importante ricordare che in quantità adeguate, i ROS prodotti dagli stessi spermatozoi sono essenziali per il processo di maturazione e per la capacità fecondante; da un altro punto di vista, bisogna però tenere presente che: a) lo spermatozoo è una cellula povera di sistemi scavenger in quanto, durante la spermiogenesi, lo spermatozoo perde il citoplasma e quindi anche gli enzimi ad azione antiossidante; b) la membrana citoplasmatica dello spermatozoo è particolarmente ricca in acidi grassi polinsaturi (substrati perossidabili).

Tutto ciò rende queste cellule maggiormente suscettibili alle alterazioni causate dai radicali in eccesso che causano danni nei gameti maschili e modificazioni chimico-fisiche nel liqui-

do seminale: iperviscosità, riduzione del numero, della motilità e della percentuale di spermatozoi con forma normale, frammentazione del DNA spermatico con conseguente influenza negativa nell'espressione e nella stabilità del codice genetico [14].

Lo stress ossidativo altera anche la normale struttura dei mitocondri [15] riducendo l'efficienza nella produzione di ATP molecola della quale lo spermatozoo ha bisogno per svolgere la sua funzione. Infatti, i ROS possono causare l'alterazione delle membrane mitocondriali e, quindi, compromettere la sua funzionalità e questo diventa un circolo vizioso perché le membrane danneggiate a loro volta inducono la produzione di altri ROS.

Tutto questo si traduce in:

- a) una ridotta capacità fecondante dello spermatozoo per l'alterazione della fluidità della membrana citoplasmatica che può inibire i processi di fusione dei gameti;
- b) aborti precoci
- c) mutazioni genetiche dell'embrione o tumori dell'infanzia.

Per questo si ritiene anche che l'introduzione di metodiche atte a valutare i livelli di ROS e di danno al DNA potrebbe essere utile per sviluppare nuove strategie terapeutiche e migliorare i risultati delle tecniche di fecondazione assistita.

L'evidenza che un alterato stato redox interferisce con la funzione spermatica è stata ulteriormente confermata dai risultati di numerosi studi che hanno mostrato come l'impiego di sostanze antiossidanti (acido ascorbico, α -tocoferolo, glutazione, carnitina, acido α -lipoico, e soprattutto di più sostanze contemporaneamente) in vitro e in vivo porti ad un miglioramento in termini di motilità, riduzione dei danni al DNA e quindi miglioramento della funzione riproduttiva, prevenendo la lipoperossidazione delle membrane degli spermatozoi.

Ovviamente tutto questo in associazione all'eliminazione delle cause, quando possibile, alla radice dell'aumento dello stato ossidativo.

VALUTAZIONE DEL BILANCIO OSSIDATIVO

Anche se un alterato stato ossidativo è coinvolto in molteplici condizioni patologiche, la presenza di stress ossidativo, in quanto tale non dà segno di sé, poiché non manifesta una sintomatologia caratteristica ad esso riconducibile ed il paziente colpito non esteriorizza un vero e proprio quadro clinico, che possa far sospettare al medico tale condizione. In alcuni casi l'esecuzione di alcuni semplici esami potrebbe essere d'aiuto al medico per inquadrare meglio la situazione del paziente al fine di esercitare in modo efficace la prevenzione ed evitare allo stesso una serie di conseguenze, che possono compromettere la qualità e la durata della vita. Essendo infatti, lo stress ossidativo fonte, in prima istanza di danni cellulari, in seguito tissutali e poi d'organo, la possibilità di valutare lo stato ossidativo di un paziente, sia esso in salute o già affetto da una qualche patologia, ha un impatto fondamentale nell'impostare una strategia preventiva per evitare i danni a catena (prima tissutale e poi d'organo), e per monitorare la risposta ad un eventuale trattamento proposto dal medico. La valutazione di laboratorio dell'equilibrio ossidativo non è però pratica semplice, in quanto i radicali liberi sono, per definizione, specie chimiche estremamente reattive, a bre-

vissima emivita, e l'unica tecnica in grado di evidenziarli è la spettroscopia di risonanza di spin dell'elettrone (ESR o EPR) che, eseguita talvolta con particolari accorgimenti (metodi di spin trap), costituisce il golden standard per valutazioni nel vivente. Il problema è che l'ESR è una tecnica complessa, che richiede una strumentazione e delle professionalità non disponibili in tutti i laboratori, ed è particolarmente costosa, per cui viene utilizzata non per indagini di routine o studi di screening, quanto, piuttosto, per validare altri metodi di laboratorio, come accaduto, con il d-ROMs test. Il d-ROMs test è un test per la valutazione dello stato pro-ossidante infatti permette di determinare per via spettrofotometrica la concentrazione degli idroperossidi (ROOH), generati nelle cellule dall'attacco ossidativo dei ROS su svariati substrati biochimici (glicidi, lipidi, amminoacidi, proteine, nucleotidi ecc.), presenti in un campione biologico [16].

La sigla ROM vuole sottolineare che gli analiti misurati dal test, gli idroperossidi, sono dei metaboliti reattivi dell'ossigeno (Reactive Oxygen Metabolites, ROM).

Alcuni laboratori analisi mettono oggi a disposizione dei test progettati per dare risposte complete sullo stato ossidativo di un paziente. E' il caso del CAF (Cellular Aging Factors) test, che offre una stima molto completa ed accurata del grado di invecchiamento cellulare. Si tratta di una batteria di test che valuta oltre lo stato pro-ossidante (misurazione della concentrazione di radicali liberi nel sangue) e anche quello antiossidante offrendo una valutazione globale dello stato ossidativo. Questo test permette di misurare la capacità degli antiossidanti presenti nel circolo ematico (enzimi, vitamine, polifenoli ecc.) di ridurre gli ioni ferro, e quindi in grado "in vivo" di contrastare l'attività dei radicali liberi. Tale capacità può essere assunta come la misura del potere antiossidante del plasma. E' ovvio che una tale valutazione di laboratorio consente al medico di impostare una terapia antiossidante mirata e non casuale, a tutto vantaggio del paziente non solo in termini di salute ma anche economici, alla luce anche della paradossale situazione che si è venuta a creare soprattutto a carico di terapisti, farmacisti, allenatori sportivi e persino estetisti che continuano a prescrivere e/o suggerire al soggetto potenzialmente a rischio di stress ossidativo l'assunzione di integratori ad attività antiossidante, indipendentemente dalla reale presenza di una situazione di squilibrio redox.

Infatti, secondo una prassi ormai consolidata, non è abitualmente prevista l'esecuzione preliminare di test di laboratorio, pur disponibili per la routine clinica, per dimostrare tramite l'identificazione e la quantificazione nei fluidi extracellulari e/o nei tessuti di adeguati marker biochimici, la necessità oggettiva di tali formulazioni. In realtà così come il farmaco ipocolesterolemizzante va prescritto solo dopo che un test abbia documentato inequivocabilmente una condizione di ipercolesterolemia, l'uso di antiossidanti dovrebbe essere subordinato alla preliminare una valutazione di laboratorio dello stress ossidativo, dal momento che anche gli integratori se usati a sproposito non sono privi di effetti negativi [17].

Ultimo nato in termini di rilevanza dello stress ossidativo è un dispositivo il Revelar, in grado di eseguire un rivoluzionario "breath test" capace di catturare e quantificare la maggior parte delle aldeidi presenti nell'aria espirata, fornendo un'affidabile valutazione dell'insulto ossidativo. Questa tecnica si

basa sull'impiego di una sostanza brevettata in grado di reagire direttamente con le aldeidi presenti nell'esalato respiratorio, derivate dai processi perossidativi degli acidi grassi, e di sviluppare una variazione di colore la cui intensità viene tradotta dal dispositivo fotometrico in un valore numerico, derivato dall'applicazione di validati ed affidabili algoritmi.

Infine, anche se non ultimi per importanza ed utilità, vanno considerati fra gli strumenti di diagnosi i test genomici, un'arma innovativa e molto sofisticata a disposizione del clinico, solo apparentemente complessa, in grado di integrare e di suggerire al medico come organizzare il calendario ed il pannello di parametri biochimici da monitorare su un determinato paziente al fine di mettere a punto strategie di prevenzione puntuali ed efficaci. In tema di Stress Ossidativo esiste attualmente una batteria di marcatori genetici che permette di capire a come l'organismo è in grado di gestire il bilancio ossidativo. I markers genomici (polimorfismi), ad oggi disponibili sono in grado di rilevare l'esistenza di varianti di rischio genetico associate ad una scarsa efficienza nei meccanismi:

- » che impediscono la formazione delle specie reattive dell'ossigeno (enzimi appartenenti alla famiglia delle deidrogenasi);
- » di detossificazione dalle specie reattive dell'ossigeno (enzimi appartenenti alla classe delle ossido-reduttasi);
- » che influenzano l'assorbimento e la regolazione della concentrazione ematica di alcune vitamine con effetti antiossidanti come la vitamina C e la vitamina E;
- » di attivazione dei sistemi cellulari deputati alla detossificazione dai radicali liberi.

Il test genomico si configura come uno strumento di innegabile interesse per il medico al fine di aiutare i pazienti nel tentativo di ridurre efficacemente le probabilità di sviluppare patologie legate ad una non corretta diagnosi e gestione degli squilibri ossidativi, poiché permette di individuare i soggetti per i quali il rischio di sviluppare danni da stress ossidativo è significativamente più elevato rispetto alla media della popolazione, e di conseguenza di intervenire con l'attuazione di un programma preventivo puntuale e personalizzato. Alcuni laboratori mettono a disposizione del clinico strumenti accessori di interpretazione del test genetico di indubbia utilità nel facilitare il compito del medico curante, come ad esempio gli Algoritmi Statistici Multivariati (MSA), corredati in alcuni casi anche di grafici esplicativi, che hanno lo scopo di pesare ed integrare diversi indici di rischio genetico riconducibili ai diversi polimorfismi coinvolti, fornendo un livello di rischio riassuntivo per le specifiche aree. In questo modo si evita di incorrere in errori di valutazione dell'entità della predisposizione genetica e si riesce ad individuare la fascia di prevenzione in cui collocare un paziente in modo più preciso.

CONCLUSIONI

Lo Stress Ossidativo è profondamente coinvolto nella regolazione della vita cellulare e come ovvia conseguenza dell'intero organismo. Lo squilibrio ossidativo che caratterizza alcuni momenti della vita femminile può dipendere dall'assetto ormonale tipico dello stesso e può avere profondi effetti sui disturbi legati alla fertilità, al tono dell'umore, all'insorgenza delle malattie tipiche della menopausa e svolge un ruolo importante nel modulare il processo di invecchiamento.

Il monitoraggio di marker che evidenziano un eventuale aumento dei radicali liberi e che permettano di organizzare una corretta alimentazione, un'adeguata attività fisica e una integrazione a base di prodotti antiossidanti, valutata in base alle

necessità individuali si potrebbe rivelare di grande utilità nella risoluzione dei disturbi legati al periodo pre-menopausale e nel rallentare il processo di invecchiamento e l'insorgenza dei disturbi ad esso correlati.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*.2000;408(6809):239–247
2. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298–300 Purohit A, Lai LC, Singh A, Coldham NG, Ghilchik MW, Reed MJ, et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on aromatase and DNA polymerase alpha activities in breast tumours. *J Steroid Biochem* 1989; 34:443–446.
3. Klein EA, Thompson Jr. IM, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) *Journal of the American Medical Association*. 2011;306(14):1549–1556.
4. Ippolito S, Caruso R, Novembrino C, Bamonti- Catena, Della Noce C, Lorenzano E, Camolo J, Tonini A, Lonati S, Rosina M, Accinni R Dislipidemia and oxidative stress. *Ital J Biochem*. 2002. 51 (3-4): 129.
5. Ashok Agarwal, Anamar Aponte-Mellado, Beena J Premkumar, Amani Shaman, and Sajal Gupta: The effects of oxidative stress on female reproduction: a review *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10: 49. Published online 2012 June 29.
6. Chen JT, Kotani K: Oral contraceptive therapy increases oxidative stress in pre-menopausal women. *Int J Prev Med*. 2012 Dec;3(12):893-6.
7. Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med* 2002. 40 (7): 673–6.
8. Duvan CI, Cumaoglu A, Turhan NO, Karasu C, Kafali H.: Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Feb;283(2):299–304. doi: 10.1007/s00404-009-1347-y. Epub 2010 Jan 19
9. Baek KH, Oh KW, Lee WY, Lee SS, Kim MK, Kwon HS, Rhee EJ, Han JH, Song KH, Cha BY, Lee KW, Kang MI Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. *Cell Biol Int*. 2004;28(12):905–11.
10. Liu AL, Zhang ZM, Zhu BF, Liao ZH, Liu Z Metallothionein protects bone marrow stromal cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteoblastic differentiation. *Cell Biol Int*. 2004;28(12):905–11.
11. P.Galecki e coll. *Human Psychopharmacology Clin Esp* 24,277–286,2009
12. Koppers AJ, De Iuliis GN, Finnie JM, McLaughlin EA, Aitken RJ. Significance of mitochondrial reactive oxygen species in the generation of oxidative stress in spermatozoa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):3199–207. doi: 10.1210/jc.2007-2616. Epub 2008 May 20
13. Baker MA, Aitken RJ Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility. *Calcif Tissue Int*. 2010 Sep;87(3):226–35. doi: 10.1007/s00223-010-9393-9. Epub 2010 Jul 8.
14. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A, *J Clin Endocrinol Metab*. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol*. 2007 Sep–Oct;33(5):603–21.
15. Koppers AJ, De Iuliis GN, Finnie JM, McLaughlin EA, Aitken RJ Significance of mitochondrial reactive oxygen species in the generation of oxidative stress in spermatozoa. *Reprod Biol Endocrinol*.2005 Nov 29;3:67
16. Trotti R, Carratelli M, Barbieri M. Performance and clinical application of a new, fast method for the detection of hydroperoxides in serum. *Panminerva Med* 2002. 44 (1): 37–40.
17. Iorio EL, Carratelli M, Alberti A A simple test to monitor the oxidative stress by evaluating total serum hydroperoxides. *Proceedings of the 2nd International Conference on Oxidative Stress and Aging*. 2-5 April 2001. Maui, Hawaii, USA. 2001. P25.