

## **Dossier scientifico Oxi test**

(Profilo di valutazione dei markers di invecchiamento cellulare)

INDICE

### **1. INVECCHIAMENTO E AMBIENTE**

### **2. COS'E' OXI TEST?**

### **3. OSSIDAZIONE**

Droms (Free Radical Test)

Bap (barriera antiossidante plasmatica )

### **4. METILAZIONE**

4.1. Omocisteina

4.2. Acido folico

4.3. Vitamina B12

### **5. INFIAMMAZIONE**

5.1. Proteina C reattiva

5.2. Fibrinogeno

5.3. Profilo completo degli acidi grassi

### **6. GLICAZIONE**

6.1. Glicemia

6.2. Insulinemia

6.3. Indice HOMA

6.4. Emoglobina glicata

## **7. BIBLIOGRAFIA**

### **1. INVECCHIAMENTO E AMBIENTE**

Recenti studi hanno dimostrato che l'ambiente è in grado di influenzare fortemente alcuni processi interni dell'organismo e causare un invecchiamento precoce. Un'alterazione a questi processi può portare inevitabili danni alle cellule, se non correttamente monitorati.

Questo perché in tutti gli organismi viventi e, in particolare nell'uomo, esiste un delicato equilibrio fra la produzione e l'eliminazione dei radicali liberi, a opera dei sistemi di difesa antiossidanti. I radicali liberi sono i diretti responsabili dell'aumento di stress ossidativo, che normalmente è un processo fisiologico che avviene durante la digestione degli alimenti. In condizioni di normalità, gli agenti antiossidanti sono in grado di neutralizzare l'azione potenzialmente lesiva dei radicali liberi e di ridurre il livello o l'attività.

La rottura dell'equilibrio sopra esplicito, dovuto a condizioni di stress eccessivo o a patologie croniche, provoca l'insorgenza di lesioni cellulari che, se gravi e protratte nel tempo, conducono ad un'accelerazione del processo dell'invecchiamento e all'insorgenza di numerosissime patologie croniche.

Alcune specie reattive si formano a seguito di radiazioni, farmaci, metalli pesanti, fumo di sigaretta, alcool, inquinamento, esercizio fisico inadeguato, sedentarietà, infezioni e anche altre malattie.

Migliorando lo stile di vita, l'alimentazione e, a volte, diminuendo la quantità di calorie ingerite giornalmente si può ridurre il problema.

L'invecchiamento è anche e soprattutto il risultato delle modificazioni dell'espressione genica all'interno dell'organismo. Sono queste modificazioni a causare il deterioramento degli organi vitali che si manifesta con l'avanzare dell'età. Ricerche sulla longevità indicano che riducendo l'apporto calorico è spesso possibile rallentare il fisiologico deterioramento delle funzioni dell'organismo.

Premesso che i fattori genetici sono determinanti per la salute, alcuni studi stabiliscono che la dieta e lo stile di vita giocano un ruolo fondamentale nel garantire una sana vecchiaia. L'espressione dei geni è influenzata dai fattori ambientali e dallo stile di vita, i quali possono avere un effetto negativo sulla crescita e lo sviluppo, scatenare malattie croniche e accelerare il processo di invecchiamento.

Esistono quattro processi chiave correlati a tutto ciò:

- **Ossidazione:** reazione che porta alla formazione di radicali liberi che provocano danni al DNA, alle proteine e di conseguenza alle cellule.
- **Metilazione:** permette la regolazione dell'espressione dei geni (stimolazione o inibizione), è quindi essenziale a livello del DNA; è correlata alla salute del cuore e dei vasi sanguigni.
- **Infiammazione:** risposta immunitaria ai danni alle nostre cellule; può essere acuta o cronica, e in questo ultimo caso può interessare tutti gli apparati se protratta nel tempo.
- **Glicazione:** regolazione della glicemia (concentrazione del glucosio nel sangue) e dei fattori che la controllano. Un'eccessiva glicazione proteica e lipidica a livello tissutale comporta perdita di elasticità delle proteine e dei lipidi, con successive alterazioni e anomalie nelle loro funzioni.

Tutti questi processi, governati da protagonisti diversi, si riferiscono a condizioni squisitamente biochimiche, quindi nella maggior parte dei casi non danno luogo a manifestazioni cliniche soggettive o oggettive. Pertanto rimarranno sconosciute, provocando inevitabili danni all'organismo, fino a quando non vengono eseguiti test specifici come l'Oxi test. **1. COS'E' L'OXI TEST?**

E' un test di valutazione del grado di invecchiamento cellulare e dello stato globale dei nostri organi, attraverso l'analisi di specifici biomarcatori.

I biomarkers studiati, che vengono comunque sempre personalizzati in base alla storia clinico-anamnestica del paziente, sono:

- Emocromo

- Glicemia
- Homa test
- Colesterolo tot, HDL, LDL
- Trigliceridi
- Transaminasi GOT, GPT, Gamma gt
- Amilasi
- Creatinina azotemia
- CPK
- PCR
- TSH Reflex
- Elettroforesi proteica
- Ferro, Ferritina, selenio, folati, vitamin b12, 25ohvitamina d
- Omocisteina
- Insulina, hba1c
- Cortisolo salivare
- BAP
- D-Roms
- Omega screening
- Test Disbiosi (urine)
- Testosterone (U)/Estradiolo (D)/rso fecale /dheas

Rigore scientifico nell'esecuzione delle analisi, una visione attenta e di ampio respiro nella valutazione dei dati, unite ad una ponderata personalizzazione dei consigli, definiscono OXI test un progetto moderno ed innovativo. Perché benessere vuol dire più di stare bene.

Nel ventunesimo secolo, la maggior parte della gente sta cercando risposte a domande correlate alla salute, all'alimentazione e alla possibilità di invecchiare meglio. Alcuni quesiti sono:

- Perché assumere vitamine sotto forma di integratori se si pensa di seguire una sana alimentazione? Quali vitamine e quali integratori assumere e in quali dosi?
- È possibile vivere più a lungo e in salute grazie ad una corretta attività fisica e all'assunzione di integratori?
- Cosa si intende con terapia anti-invecchiamento? Basterebbe apportare modifiche al proprio stile di vita, come una nuova dieta, l'attività fisica o altri trattamenti?
- È possibile ridurre il rischio di manifestare malattie correlate all'età, come malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo II, Alzheimer, osteoporosi, ansia o artrite?
- Se sono già affetto da una malattia, posso modificare il mio stile di vita in modo facile e realistico così da star meglio?

Le finalità di questa valutazione sono molteplici: il monitoraggio e il trattamento di svariate patologie, come quelle cardiovascolari, neurologiche, muscolari, il diabete mellito, la tonicità e l'invecchiamento cutaneo con comparsa di rughe, lo stress psicofisico, l'obesità, la prevenzione e il trattamento di inestetismi cutanei. E ancora, l'individuazione delle carenze metaboliche di ogni persona e, in caso di necessità, di una dieta mirata al dimagrimento, e infine, ma non ultimo per importanza, la valutazione nel tempo dell'efficacia delle cure effettuate e degli integratori assunti

## 2. OSSIDAZIONE

E' il meccanismo che permette di difendere l'organismo dall'attacco dei radicali liberi, che vengono inevitabilmente formati a seguito della produzione di energia da parte delle cellule. I radicali liberi sono atomi o raggruppamenti di atomi nei quali almeno un orbitale esterno è "occupato" non da una coppia ma da un solo elettrone, detto appunto "spaiato". Ogni orbitale disposto intorno al nucleo di un atomo può possedere al massimo due elettroni, evento che corrisponde alla massima stabilità; quando in un orbitale è presente un solo elettrone quest'ultimo conferisce all'atomo che lo possiede (radicale libero) caratteristiche di reattività. Queste ultime sono legate al tentativo di completare "la coppia".

In condizioni normali, nell'uomo sono presenti agenti antiossidanti endogeni che limitano il danno causato dai radicali liberi andando a bloccarne la funzione. Essi sono agenti in grado di neutralizzare l'azione potenzialmente lesiva dei radicali liberi, di ridurre il livello o l'attività degli ossidanti. Alcuni di essi (es. sistemi enzimatici della superossidodismutasi e della catalasi) sono endogeni, cioè vengono prodotti dal nostro organismo di cui sono parte integrante. Altri, invece, quali ad esempio le vitamine C ed E, sono esogeni, cioè devono essere introdotti dall'esterno, per esempio con una corretta alimentazione.

In situazioni di stress o di alcune particolari patologie, spesso questi antiossidanti endogeni non sono sufficienti a eliminare tutti i radicali liberi formati e lo stress ossidativo aumenta. Per questo è fondamentale avere una dieta ricca di agenti antiossidanti.

## **CAUSE DI AUMENTO DELLA PRODUZIONE DI RADICALI LIBERI**

### **EZIOLOGIA**

FATTORI AMBIENTALI  
FISIOLOGICI  
STILE DI VITA

### **ESEMPI**

RADIAZIONI, INQUINAMENTO STATI  
GRAVIDANZA  
ALIMENTAZIONE, ALCOOL, FUMO, ESERCIZIO  
FISICO INCONGRUO, ATTIVITA' LAVORATIVA  
INTENSA  
STRESS PSICO-EMOTIVO MALATTIE  
TRAUMI, INFIAMMAZIONI, INFEZIONI,  
VASCULOPATIE, NEOPLASIE  
FARMACOTERAPIA, RADIOTERAPIA, RAGGI X

## **CAUSE DI RIDUZIONE DELLE DIFESE ANTIOSSIDANTI**

### **EZIOLOGIA**

RIDOTTA ASSUNZIONE DI ANTIOSSIDANTI

### **ESEMPI**

IPOVITAMINOSI, DIETE  
MONOTONE

RIDOTTO ASSORBIMENTO DI ANTIOSSIDANTI

SINDROMI DA MALASSORBIMENTO  
CELIACHIA

RIDOTTA CAPACITA' DI UTILIZZAZIONE  
ANTIOSSIDANTI

DEFICIT DEI MECCANISMI DI  
CAPTAZIONE E/O TRASPORTO

INSUFFICIENZA DEI SISTEMI ENZIMATICI  
ANTIOSSIDANTI

FATTORI GENETICI E/O IATROGENI

ECESSIVO CONSUMO DI ANTIOSSIDANTI

ECESSIVA PRODUZIONE DI  
SPECIE REATTIVE

ASSUNZIONE DI FARMACI

SOVRACCARICO DEL SISTEMA  
MICROSOMIALE

MALATTIE  
inquinamento

VARI FATTORI AMBIENTALI Radiazioni,

STATI FISIOLOGICI

GRAVIDANZA

Uno dei meccanismi più diffusi attraverso il quale i radicali liberi, una volta superate le difese antiossidanti, attaccano le varie componenti biochimiche cellulari ed extracellulari dell'organismo, è quello legato alla produzione dei cosiddetti idroperossidi. L'idroperossido è un metabolita reattivo dell'ossigeno con formula generale R-OOH generato nelle cellule da una vasta classe di composti organici. In questo 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 membrana plasmatica, dei mitocondri, del reticolo endoplasmatico e del citosol) inizia a produrre quantità elevate di radicali liberi, tra cui il radicale idrossile (OH•), 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, ecc.) 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 (R-OOH), 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, RMO), i quali, a loro volta, si diffondono, attraverso le pareti del microcircolo, sia nella matrice sia 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 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 (RO•) e perossilici (R-OO•), in definitiva responsabili di lesioni ossidative a carico sia dell'endotelio sia di componenti plasmatiche, quali le LDL (il colesterolo "cattivo").

È evidente, quindi, che gli R-OOH rappresentano non solo i testimoni ma anche i potenziali amplificatori del danno ossidativo a tutte le cellule dell'organismo.

In linea di massima, all'attivazione di specifici siti cellulari corrispondono altrettanti possibili quadri fisiopatologici e, quindi, clinici.

I siti cellulari dove lo stress ossidativo può avvenire sono:

- membrana cellulare: generazione di acido arachidonico (molecola pro-infiammatoria della famiglia degli acidi grassi, dalla quale derivano anche gli isoprostani)
- mitocondri: disfunzione mitocondriale
- microsomi: attivazione citocromi p450/b5
- citosol: attivazione xantina ossidasi

Le patologie più frequentemente associate a stress ossidativo sono l'apnea notturna, l'asma, l'aterosclerosi, l'artrite reumatoide, il by-pass cardiopolmonare, la cataratta, la cellulite, il danno da ischemia-riperfusion, la degenerazione maculare, la dermatite atopica, il diabete mellito, le dislipidemie, l'epatopatia-alcolica, l'infarto del miocardio, l'infezione e l'infiammazione da *Helicobacter pylori*, l'iper-omocisteinemia, l'ipertensione arteriosa, l'ischemia/ictus cerebrale, la leishmaniosi cutanea, il lupus eritematoso sistemico, la malattia di Alzheimer o di Parkinson, la malattia reumatica, la miocardite, il morbo di Crohn, l'obesità, l'osteoartrosi, l'osteoporosi, la psoriasi, lo scompenso cardiaco, la sepsi, la sindrome da fatica cronica e le ustioni.

Con il nostro test valutiamo sia la percentuale di marcatori che rilevano un aumentato stress ossidativo (droms test), ma anche i parametri che aiutano il nostro organismo a proteggerci (bap test).

### **3.1 D roms test**

Test che determina la presenza di radicali liberi legati all'ossigeno, che provocano un danno ai tessuti e causano un invecchiamento precoce generalizzato e patologie ad esso correlate. È importante tenere monitorato il livello di stress ossidativo per un buon stato di salute come anche per l'invecchiamento cellulare, il trattamento di patologie degenerative, cardiovascolari, l'invecchiamento cutaneo, ecc.

Abitudini voluttuarie come il fumo possono incrementare i radicali liberi; al contrario, un'attività sportiva corretta e un'alimentazione adeguata possono aiutare a prevenirli.

### **3.2 BAP TEST**

La valutazione del potere antiossidante viene effettuata attraverso il BAP test che permette di misurare la capacità degli antiossidanti presenti nel circolo ematico di ridurre gli ioni ferro. Tale capacità può essere assunta come la misura del potere antiossidante del plasma analizzato.

### 3. METILAZIONE

La metilazione è il trasferimento di un gruppo metilico composto da un atomo di carbonio e tre atomi di idrogeno (CH<sub>3</sub>) da una molecola all'altra. Questo meccanismo è necessario per un'adeguata formazione e riparazione del DNA, per la regolazione della crescita cellulare, per la corretta espressione dei geni, come anche per la produzione di numerosi neurotrasmettitori (serotonina, melatonina, adrenalina, noradrenalina, acetilcolina). La metilazione ha un ruolo fondamentale anche nella formazione della guaina mielinica, durante la produzione di ormoni, lipidi e proteine. Anche il fegato sfrutta i processi di metilazione per l'escrezione di tossine esogene (pesticidi) o per l'escrezione di metaboliti ormonali (estrogeni).

La metilazione è un processo che richiede un abbondante supporto di donatori di metili (es. metionina) e di fattori della metilazione (es. vitamina B6, vitamina B12, acido folico). Se il corpo è povero di donatori di metili e di fattori della metilazione, le essenziali funzioni di detossificazione, riparazione e costruzione sono danneggiate. I radicali liberi attaccano gli acidi nucleici e a loro volta alterano i processi di metilazione.

L'accumulo di omocisteina nel sangue è uno dei marcatori più importanti di inefficiente metilazione.

I tre elementi misurati nel test sono l'omocisteina, l'acido folico e la vitamina B12.

#### 4.1 OMOCISTEINA

È un aminoacido contenente zolfo che non interviene nella formazione delle proteine; si forma esclusivamente dalla demetilazione della metionina e viene eliminata attraverso due processi: rimetilazione e transsulfurazione.

Alcuni dei fattori che aumentano i livelli di omocisteina sono:

- Tabagismo
- Assunzione smodata di caffè
- Assunzione smodata di alcolici
- Invecchiamento precoce
- Stress ossidativo
- Terapia estro-progestinica
- Dieta con meno di 2 mg/giorno di vitamina B6, 400 ug/giorno di acido folico, 3 ug/giorno di vitamina B12.

La ridotta formazione di S-nitroso-omocisteina comporta l'auto-ossidazione dei gruppi tiolici dell'omocisteina con formazione di omocistina, disolfidi misti e omocisteina tiolattone, generando alcune molecole reattive dell'ossigeno, come il superossido e il perossido. Queste ultime comportano un aumento dell'adesione molecolare e di citochine, danni al DNA, citotossicità, citolisi, perossidazione dei lipidi, danni endoteliali e diminuzione dell'espressione della NO-sintetasi endoteliale e la degradazione dell'ossido nitrico.

Un'alterazione del ciclo dell'omocisteina può essere ritenuta responsabile di numerose patologie neurovascolari, muscolari, cardiovascolari, tra cui aterosclerosi, ipertensione, infarto del miocardio e ictus. Elevati livelli di omocisteina vengono spesso riscontrati nei soggetti affetti da patologie quali l'artrite reumatoide, l'ipotiroidismo, il [LES](#) (lupus eritematoso sistemico) e la [psoriasi](#) e, in quelli che vengono sottoposti a trattamenti farmacologici a base di carbamazepina, fenitoina, isoniazide e metotrexate. Il ciclo dell'omocisteina interviene infatti nella formazione dei neurotrasmettitori del sistema neurovegetativo, nella formazione

dei fattori vasoattivi endoteliali, della guaina mielina, ma anche nella formazione e nella metilazione del DNA.

Elevati livelli di omocisteina possono essere ridotti attraverso due vie metaboliche.

La più comune è il processo di rimetilazione, in cui i gruppi metilici vengono donati all'omocisteina che si ritrasforma in metionina e s-adenosilmetionina. Un potente donatore di metili è la trimetilglicina caratterizzata da tre gruppi metilici legati ad ogni molecola di glicina che vengono trasferiti all'omocisteina per rimetilare. La rimetilazione, e quindi la detossificazione dell'omocisteina, necessita di cofattori come acido folico e vitamina B12. L'altra via metabolica per ridurre l'iperomocisteinemia è la transulfurazione in cui l'omocisteina viene trasformata in cisteina grazie alla presenza della Vitamina B6. La quantità di vitamina B6 necessaria è variabile da individuo a individuo.

In individui con un'età superiore ai 65 anni i livelli di omocisteina possono aumentare fino ai 20 umol/L. in individui più giovani, in condizioni fisiologiche, l'omocisteina non dovrebbe superare le 15 umol/L.

## **4.2 ACIDO FOLICO**

Vitamina molto importante per l'organismo, in particolare durante il periodo della gravidanza. Ha una funzione nella moltiplicazione delle cellule, ovvero nella sintesi degli acidi nucleici, nonché degli aminoacidi; come vitamina del gruppo B interviene nella formazione dei globuli rossi (fattore antianemico) ed è importante per l'equilibrio del sistema nervoso. Studi hanno dimostrato che l'assunzione di questa vitamina diminuisce la possibilità di attacchi cardiaci e diabete ed è stata riscontrata la sua utilità nella prevenzione di alcune malformazioni del sistema nervoso dei nascituri (spina bifida). Il range di normalità va dai 3 ai 20 ng/mL.

### **FONTI NATURALI:**

#### **Ortaggi**

- Carciofi
- Asparagi
- Indivia
- Cavolini di bruxelles
- Bieta lessata
- Broccoli verdi
- Spinaci
- Fagiolini
- Cavolfiore bollito
- Pomodori pachino

#### **Frutta fresca o secca:**

- Arance
- Pistacchi
- Fragole
- Mandorle
- Pompelmi
- Clementine
- Nocciole
- Noci



**Legumi:**

- Piselli
- Ceci
- Fagioli borlotti
- Lenticchie

**CHI NECESSITA' DI QUANTITA' ADDIZIONALI:**

- Soggetti con introito alimentare quali-quantitativo inadeguato
- Persone anziane
- Donne in gravidanza o allattamento
- Donne che utilizzano contraccettivi orali
- Soggetti che abusano di alcool e droghe
- Soggetti affetti da malassorbimento

**4.3 VITAMINA B12**

Vitamina essenziale per la sintesi dell'emoglobina. Agisce in combinazione con l'acido folico per una perfetta emopoiesi. La sua carenza è pertanto simile a quella dell'acido folico e, quando è grave, produce anemia, ma non solo, può dare una sindrome da affaticamento cronico e stanchezza continua. Un giusto dosaggio di vitamina B12 aumenta l'appetito e dà maggior vigore, migliora i sintomi delle neuropatie causate dal diabete, accelera la guarigione da herpes facciale o herpes zoster. La vitamina B12 accelera il recupero dopo infezioni virali e batteriche e, qualche volta, il decorso post-operatorio. Allevia i disturbi neuropsichiatrici e previene la degenerazione mentale. Un'integrazione dona maggior vigore e previene le sindromi da affaticamento cronico. Il range di normalità va dai 180 ai 900 pg/mL.

**FONTI NATURALI:**

- Farine di pesce
- Ostriche
- Fegato di vitello
- Fegato di maiale
- Carne magra di bovini
- Caseina
- Latte

**CHI NECESSITA DI QUANTITA' ADDIZIONALI:**

- Vegetariani
- Chi presenta deficit di fattore intrinseco
- Gastrectomizzati
- Pazienti con atrofia della mucosa gastrica
- Soggetti con introito quali-quantitativo nutrizionale inadeguato
- Soggetti con asportazione dell'ileo

Forti dosi di vitamina C possono distruggere la vitamina B12. Lasciare intercorrere almeno un'ora tra l'assunzione delle due vitamine.

Le vitamine del gruppo B sono essenziali in molte funzioni intra ed inter cellulari, aumentano il metabolismo, stimolano l'appetito, permettono la comunicazione all'interno della cellula e tra cellule. Una carenza porta a malfunzionamento della maggior parte delle funzioni cellulari.

Un'integrazione eccessiva porta a squilibri nel metabolismo e nella sensazione di fame. È una famiglia di vitamine non immagazzinabili quindi l'organismo deve assumerne quotidianamente in quantità sufficienti per evitare carenze.

#### **4. INFIAMMAZIONE**

Esistono due tipi di infiammazione, differenti a seconda della durata all'interno dell'organismo. L'infiammazione acuta è il processo che si instaura per un trauma, una ferita o un'infezione, a seguito del quale l'organismo tenta di curare se stesso, e va ad interferire con il normale funzionamento delle cellule.

L'infiammazione cronica, per contro, è una condizione di irritazione persistente che può non dare sintomi per anni ma può essere più distruttiva per i tessuti vitali di quella acuta. Essa coinvolge l'equilibrio immunitario, e comporta fenomeni di glicazione, danno da radicali liberi, stress ossidativo, alterazione dell'equilibrio degli acidi grassi, fenomeni tipici dei processi di invecchiamento.

La principale molecola attivata dall'infiammazione è NFkb, un fattore di trascrizione fondamentale. NFkb deprime il sistema immunitario, aumenta i radicali liberi, altera l'espressione genica, interferisce con l'abilità del corpo di utilizzare insulina aumentando i livelli di glicemia che a sua volta aumenta l'infiammazione e stimola l'accumulo di grasso nel corpo. Un'altra citochina protagonista del fenomeno infiammatorio è TNFalfa, che altera l'espressione genica, ma anche la parete dei vasi sanguigni instaurando processi aterosclerotici; inibisce l'ingresso dei trigliceridi ematici nelle cellule. L'infiammazione a lungo andare può anche determinare la rottura delle placche arteriose.

Per di più, in seguito a questa condizione, si può assistere alla morte progressiva delle cellule cerebrali. La beta amiloide, proteina che si accumula in patologie come Parkinson e Alzheimer all'interno delle cellule cerebrali, a volte funziona come risposta protettiva al danno da stress ossidativo.

Le patologie associate all'infiammazione cronica sono molteplici e varie: le cardiovascolari, come ictus, infarto del miocardio, aterosclerosi e ipertensione; le allergiche, incluse sinusite, eczema, e asma; le autoimmuni, come lupus eritematoso sistemico, psoriasi, artrite reumatoide; le neurologiche, in questo caso in alcune tipologie di Alzheimer e dolori ossei.

Le citochine e le altre molecole infiammatorie coinvolte nell'infiammazione cronica e studiate nel nostro test sono la proteina C reattiva, il fibrinogeno e le principali famiglie degli acidi grassi.

##### **4.1 PROTEINA C REATTIVA (PCR)**

È una molecola proinfiammatoria prodotta dal fegato, nella fase acuta di varie malattie, nei [processi infiammatori](#) di origine [batterica](#) e [virale](#), durante l'[infarto miocardico](#), nei reumatismi articolari, negli accessi addominali, in caso di peritoniti o di lupus eritematoso sistemico e nel morbo di Chron. Elevati livelli di PCR indicano che l'organismo è sottoposto ad uno stress considerevole. Il test innovativo utilizzato nel nostro laboratorio viene detto PCR ultra sensibile (hs), viene utilizzato per stimare il rischio cardiovascolare anche in persone sane; infatti, l'infiammazione costituisce uno dei fenomeni che sta alla base dell'instaurarsi dell'aterosclerosi. Attualmente la PCR viene considerata come un parametro in grado di predire gli eventi cardiovascolari: quanto più elevati sono i livelli di PCR, tanto più alto è il rischio di avere un infarto miocardico o un ictus cerebrale. È stato inoltre dimostrato che

questo parametro aumenta ulteriormente il rischio a cui sono esposte le persone con ipertensione arteriosa. E' importante notare che livelli elevati di PCR, nelle persone con ipertensione da moderata a grave, possono raddoppiare il rischio di infarto o di ictus. Nella metodica ad alta sensibilità la PCR non deve trovarsi in circolo in concentrazioni superiori ai 0,10 mg/dL.

## 4.2 FIBRINOGENO

Glicoproteina sintetizzata dal fegato che, trasformandosi in fibrina, permette la formazione del trombo emostatico e quindi svolge un ruolo essenziale nel processo di coagulazione del sangue. Un aumento della concentrazione del fibrinogeno può essere dovuto a situazioni come infiammazioni, artrite reumatoide, aterosclerosi, nefrosi, ustioni, uso di contraccettivi. Una diminuzione invece può essere dovuta ad insufficienza epatica, coagulazione intravascolare disseminata, shock. La concentrazione plasmatica di fibrinogeno aumenta, in parallelo alla sua velocità di sintesi, nella fase acuta di vari stimoli infiammatori ed il loro aumento è associato ad un rialzo del [rischio cardiovascolare](#). Più fibrinogeno in circolo significa infatti una maggiore tendenza del sangue a coagulare, e viceversa. Studi recenti rafforzano la correlazione tra alta concentrazione di fibrinogeno e rischio aterosclerotico associato a diabete. Il range di normalità del fibrinogeno va dai 150 ai 400 mg/dL.

È da considerare, durante l'interpretazione del dato, che per alcuni di questi valori si parla di concentrazioni molto esigue di marcatore. Per questo bisogna fare attenzione: l'IL-6, come tutte le citochine, si ritrova a concentrazione molto basse in circolo, poiché è un potente segnale pro-infiammatorie, quindi si possono avere risultati in cui la proteina C reattiva è alterata, e non lo è l'IL-6 perché già stata degradata, o comunque non abbastanza concentrata da dare un risultato fuori range.

Per quanto riguarda il fibrinogeno, la situazione è differente, poiché la sua concentrazione non influisce sul risultato degli altri due marker sopra citati, quindi può dare risultati nella norma anche in situazioni di infiammazione cronica presente, ma moderata.

## 4.3 ACIDI GRASSI

Con il termine grassi non si intendono solamente i grassi di deposito visibili, che a volte possono creare problemi estetici. All'interno di ogni cellula del nostro organismo sono presenti altri grassi, che svolgono funzioni importanti: gli acidi grassi, viscerali, con funzioni energetiche, metaboliche e strutturali.

Questi sono i precursori di sostanze simili a potenti ormoni locali (eicosanoidi), importanti perché controllano l'infiammazione, la risposta immunitaria, la pressione arteriosa. Possono essere classificati in acidi grassi saturi (SFA) e insaturi. Questi ultimi si differenziano in acidi grassi monoinsaturi (MUFA) e polinsaturi (PUFA).

### **Gli acidi grassi della serie omega-3 (n-3):**

- **acido alfa-linoleico** (C 18:3; LNA): è considerato il capostipite degli acidi grassi della classe n-3. Studi recenti indicano che una dieta ricca di LNA determina una riduzione della mortalità per patologie cardiovascolari.
- **acido eicosapentaenoico** (C 20:5; EPA): possiede un'importante proprietà antiaggregante e compete con l'acido arachidonico in modo da prevenirne la conversione in metaboliti infiammatori.

- **acido docosaesaenoico** (C 22:6; DHA): ha una funzione prevalentemente strutturale, il ruolo primario è quello di rendere fluida la membrana cellulare. Svolge un ruolo importante per lo sviluppo e la maturazione cerebrale, del tessuto retinico, e anche dell'apparato riproduttivo.
- **acido docosapentaenoico** (C 22:5; DPA): i livelli riscontrati nel sangue sono correlabili con il miglioramento della resistenza insulinica nei pazienti con diabete di tipo II.

### **Gli acidi grassi della serie omega-6 (n-6):**

- **acido linoleico** (C 18:2; LA): è considerato il precursore degli acidi grassi della classe n-6. da esso deriva l'AA, da cui derivano molecole con funzione pro-aggregante e pro-infiammatoria. Questo acido grasso è presente in alte concentrazioni negli oli di semi.
- **acido arachidonico** (C 20:4; AA): è il precursore di molecole pro-infiammatorie. Opportunamente bilanciato con l'acido DHA della serie n-3 è importante per lo sviluppo embrionale e l'accrescimento del bambino. Quando in eccesso, può danneggiare le cellule e anche i mitocondri in quanto, se ossidato, dà origine a molecole pro-infiammatorie. Tutto questo porta all'aumentata produzione di radicali liberi, all'aumento dello stress ossidativo ed all'attivazione di NfκB che determina lo stimolo alla produzione di citochine infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNFα.

**Acidi grassi monoinsaturi (MUFA)** I più diffusi in natura sono l'**acido oleico** e l'**acido palmitoleico**. L'acido oleico, presente ad alte concentrazioni nell'olio d'oliva, abbassa i livelli del colesterolo totale e favorisce l'aumento dei livelli di HDL (colesterolo buono).

**Acidi grassi saturi (SFA)** sono considerati grassi nocivi per l'organismo. Apportano calorie, favoriscono l'irrigidimento della membrana cellulare, riducendo la sua permeabilità. Consumati in eccesso, possono indurre un aumento del tasso di colesterolo, un aumento del rischio di contrarre patologie cardiovascolari, di obesità, di insorgenza di diabete e sindrome metabolica. Le fonti principali di SFA sono la carne (in misura minore le carni bianche come il pollo e il tacchino), il burro e i latticini con prevalenza nei formaggi stagionati, i grassi idrogenati come la margarina, l'olio di cocco e di palma (utilizzati ampiamente nei prodotti industriali come ad esempio i biscotti) e l'olio di semi di arachide.

- **acido palmitico** (C 16:0) e **acido stearico** (C 18:0): livelli elevati sono associabili al rischio di contrarre patologie cardiovascolari.

Tra gli acidi grassi essenziali (che devono essere assunti con gli alimenti) l'acido arachidonico (AA) e l'acido eicosapentaenoico (EPA) sono ritenuti molto importanti per il benessere e la salute dell'intero organismo. In realtà ciò che più conta è il mantenimento di un giusto equilibrio tra omega-6 e omega-3. La quantità e la qualità di acidi grassi essenziali introdotti attraverso l'alimentazione influenza la quantità di omega-3 e omega-6 presente nel nostro organismo e, di conseguenza, la produzione di eicosanoidi, molecole proinfiammatorie (es. prostaglandine, leucotrieni e trombossani). Il mantenimento del giusto equilibrio tra omega-6 e omega-3 è di rilevante importanza nella prevenzione di alcune patologie (es. malattie cardiovascolari). Inoltre, è importante in particolari stati fisiologici quali la gravidanza e l'invecchiamento.

Quindi il rapporto AA/EPA indica se l'apporto di acidi grassi omega-6 e omega-3 da parte del paziente è bilanciato. Conoscere questo rapporto permette di ottimizzare il consumo giornaliero di acidi grassi allo scopo di mantenere i valori del rapporto entro i parametri ideali. I valori ideali del rapporto tra questi due acidi grassi (AA/EPA) variano anche in

funzione della classe di età e a seconda dell'assunzione o meno di integratori di acidi grassi essenziali. In particolare, come si può osservare dai parametri di riferimento relativi al rapporto AA/EPA nel plasma, in soggetti clinicamente sani che assumono omega-3, il rapporto AA/EPA ideale varia tra 3.7 e 5.1.

Un rapporto AA/EPA ideale comporta:

- una maggior efficienza del sistema immunitario;
- un'inibizione dei fenomeni infiammatori (che sono alla base di molteplici patologie invalidanti);
- una riduzione del livello di trigliceridi circolanti;
- una regressione del processo aterosclerotico.

In definitiva si ritiene che un'ottimizzazione di questo rapporto porti ad un miglioramento dello stato di benessere psicofisico. Secondo le più recenti ricerche quando questo rapporto non è compreso tra i valori ideali bisogna modificare la propria alimentazione allo scopo di aumentare l'assunzione di omega-3 o più semplicemente integrare la propria alimentazione con composti ad alto dosaggio di omega-3.

## 6. GLICAZIONE

La glicazione è una reazione chimica nella quale le molecole di zucchero in circolo, ma anche all'interno delle cellule a livello tissutale, reagiscono con proteine e lipidi dando luogo alla formazione di glicoproteine e glicolipidi deformati e mal funzionanti. Questo processo è definito Reazione di Maillard.

Il processo di glicazione determina la formazione di prodotti precoci della glicosilazione, come ad esempio l'emoglobina glicosilata (HbA1c).

E' un meccanismo attivato come conseguenza di un cattivo metabolismo del glucosio e dei lipidi, causato spesso da un'alimentazione sregolata ed eccessiva. Il risultato finale è l'amplificazione dello stress ossidativo, poiché questi composti sono metabolizzati più difficilmente e lentamente e per cui generano una maggior quantità di radicali liberi.

Nel tempo questi prodotti precoci subiscono lenti e complessi riarrangiamenti che determinano la formazione dei prodotti avanzati della glicazione (Advanced Glycated End products, AGEs), che si formano a partire da intermedi glicosilati in presenza di specie reattive dell'ossigeno.

I prodotti di Maillard oltre a derivare da prodotti glicosilati si formano anche a partire da intermedi di derivazione lipidica da cui poi si generano i prodotti avanzati di lipossidazione (ALEs). La dislipidemia, fenomeno molto frequente, costituisce pertanto un'importante fonte di alterazione proteica. Gli AGEs alterano le proprietà chimiche di proteine, lipidi e DNA.

Gli AGEs si legano a particolari recettori sulla membrana cellulare, i RAGEs (Receptors for AGEs), inducendo stress ossidativo e promuovendo il processo di infiammazione.

Il legame tra gli AGEs ed i loro recettori induce l'attivazione intracellulare dello stress ossidativo, il quale a sua volta porta alla formazione di citochine, fattori di crescita e fattori di trascrizione come NFκB. Il legame AGEs-RAGE è un processo che tende ad autoamplificarsi: più AGEs si legano agli RAGE più siti RAGE si sviluppano. Tutto ciò crea una sorta di circolare feedback positivo che determina un importante danno tissutale.

Essi agiscono come segnale cellulare promotore di una cascata di eventi distruttivi cellulari quando si legano ai RAGEs. Come conseguenza si ha un incremento della generazione di radicali liberi di 50 volte. D'altro canto lo stress ossidativo è spesso descritto come starter

della formazione di AGEs. In pratica stress ossidativo ed accumulo di AGEs rappresentano un circolo vizioso.

AGEs e ALEs contribuiscono in modo significativo ai processi di invecchiamento cellulare ed ai processi patologici che determinano patologie come la malattia di Alzheimer, le patologie cardiovascolari legate anche al diabete, l'invecchiamento cutaneo, le patologie del connettivo, la degenerazione del cristallino, l'ipertensione arteriosa, l'ictus, l'infarto del miocardio, le nefropatie. La percentuale di accumulo di AGEs e le alterazioni tissutali da essi prodotte sono proporzionali al tasso di glucosio ematico ed alle volte che il tasso alterato persiste.

Fondamentale è quindi non aspettare i danni legati alla formazione di AGEs, ma prevenirne la formazione.

La dieta può essere un'ulteriore significativa sorgente ambientale di AGEs. Le quantità di questi prodotti presenti nei cibi dipendono dalle temperature di cottura, dal tempo di cottura, dalla presenza di vapore. La cottura a fuoco vivo (225°C) e la friggitura (177°C) determinano la formazione della maggior quantità di AGEs, seguite dalla cottura arrosto (177°C) e dalla bollitura (100°C).

In pazienti con diabete mellito di tipo II un pasto ad alto contenuto di AGEs, rispetto a un pasto a basso contenuto di AGEs, induce una significativa riduzione dell'efficienza delle funzioni micro e macrovascolari. Deduciamo quindi che le modificazioni chimiche del cibo, legate alle modalità di cottura, influenzano le disfunzioni vascolari postprandiali.

Gli AGEs vanno a interferire anche su altri tessuti come il connettivo, l'osseo, il muscolare, il cardiovascolare, il cerebrale.

Ad esempio, il collagene è la proteina più abbondante del corpo umano, costituisce la rete di fibre tra capillari e cellule dei tessuti quindi è costituente fondamentale della matrice extracellulare. Il crosslinking del collagene determinato dagli AGEs causa quindi dannosi effetti ubiquitari che coinvolgeranno la funzione della matrice extracellulare, di ossa, tendini, cartilagini, denti, sistema cardiovascolare, muscolo scheletrico. La patologia connettivale determina anche una degenerazione estetica, che consiste nella comparsa di rughe cutanee, rallentamento del tempo di guarigione delle ferite, perdita di elasticità dei tessuti, disorganizzazione delle macromolecole, perdita di matrice extracellulare, invecchiamento cutaneo e talvolta in estetismi cutanei come la cellulite.

Gli AGEs, insieme a numerosi altri fattori, influenzano la perdita di massa ossea tipica dell'avanzare dell'età; inoltre, vanno ad inficiare la forza e quindi l'efficienza del muscolo scheletrico. AGEs sono stati trovati nelle alterazioni neurofibrillari della malattia di Alzheimer. In vitro la polimerizzazione dei peptidi di beta amiloide è accelerata in modo significativo dai fenomeni di crosslinking legati alla presenza degli AGEs.

Il fenomeno di glicazione può avvenire anche a livello dei fibroblasti e, può determinare, la perdita di contrattilità dei fibroblasti cutanei. Questo comporta una riflessione sull'invecchiamento cutaneo da AGEs ma anche sulla riduzione delle funzioni contrattili degli organi.

Con l'età, il sovrappeso, l'inattività fisica si altera anche la secrezione di insulina. L'aumento dei glucocorticoidi (p.e. cortisolo, ormone prodotto a partire dal colesterolo) riduce la sensibilità dei tessuti bersaglio, ossia il muscolo, il fegato e il tessuto adiposo, all'azione dell'insulina. Il grasso viscerale riveste un ruolo di primo piano nello sviluppo della resistenza a questo ormone; il tessuto adiposo, come "organo endocrino", è infatti in grado di liberare una serie di sostanze (leptina, TNF $\alpha$ , resistina, adiponectina, acidi grassi liberi) che concorrono allo sviluppo dell'insulino-resistenza. Esso inoltre è sede di uno stato di

infiammazione cronica a bassa intensità che rappresenta una fonte di mediatori chimici che aggravano la resistenza all'insulina.

E' quindi di fondamentale importanza riflettere sul sinergismo di glicazione, stress ossidativo e infiammazione nella comparsa delle patologie ed è fondamentale prevenirne gli effetti e potenziare i sistemi di difesa.

I marcatori presi in considerazione nel test sono la glicemia, l'insulinemia, da cui si può calcolare l'indice HOMA, l'emoglobina glicata e la fruttosamina.

## 6.1 GLICEMIA

Valore della concentrazione di [glucosio](#) nel sangue. Aumenta nei soggetti diabetici e si abbassa nel digiuno prolungato. Se l'apporto di glucosio con le scorte è insufficiente, la glicemia si abbassa (ipoglicemia) e inizia a manifestarsi la sofferenza cerebrale con capogiri e senso di spossatezza. Se il glucosio scarseggia e non c'è sufficiente apporto di carboidrati, il fegato sintetizza glucosio da proteine e da lipidi con un processo denominato gluconeogenesi. Tale processo provoca però un eccesso di urea (con sovraccarico renale) e un accumulo di corpi chetonici (scorie provenienti dall'utilizzo degli acidi grassi) con conseguente acidosi. Le variazioni glicemiche dipendono da svariati fattori: uno dei più importanti è sicuramente l'alimentazione. Un regime alimentare equilibrato è sicuramente un'arma fondamentale nella prevenzione e/o nella cura dell'iperglicemia. Inoltre, una pratica sportiva regolare e sufficientemente intensa abbassa la glicemia. Il range di normalità va dai 70 ai 110 mg/dL.

## 6.2 INSULINEMIA

Parametro che identifica la quantità di insulina presente nel circolo ematico. L'azione di questo ormone favorisce infatti l'ingresso del glucosio nelle cellule; pertanto, di fronte ad una sua carenza, i livelli glicemici si innalzano sensibilmente (iperglicemia), mentre quando viene secreta in eccesso si registra una caduta degli stessi. Nelle persone sane l'insulinemia non è costante, ma varia sensibilmente in relazione allo stato nutrizionale. Dopo un pasto i valori insulinemici aumentano sensibilmente, per poi ritornare ai livelli basali nel giro di un paio d'ore. Il picco raggiunto è tanto più consistente quanto maggiore è la quantità di zuccheri introdotta, mentre ha scarsa influenza il contenuto proteico e ancora meno quello lipidico. I grassi, come le fibre, si oppongono ad eccessivi rialzi dell'insulinemia rallentando i tempi di digestione del pasto, quindi la velocità di assorbimento intestinale degli zuccheri. Il valore di questo parametro è aumentato in pazienti affetti da diabete mellito di tipo II, condizioni di insulino-resistenza (comune tra gli obesi), assunzione di farmaci come corticosteroidi, levodopa o estrogeni (inclusi i contraccettivi orali), intolleranza al glucosio o al fruttosio. Diminuisce invece in quei soggetti affetti da diabete mellito di tipo I, ipopituitarismo, malattie pancreatiche quali pancreatite (inclusa quella da fibrosi cistica). Il range di normalità va dalle 2 alle 25 uIU/mL, ma già sopra un valore di 10 uIU/mL si ha un primo allarme di insorgenza di diabete e/o insulino-resistenza.

Uno dei primi segni di alterato metabolismo glucidico è la resistenza periferica all'insulina (essenzialmente di cellule muscolari, epatiche, adipose). Questa stimola a sua volta la secrezione pancreatica della stessa. La relazione tra glicemia e insulinemia ha portato all'elaborazione dell'**indice HOMA** (Homeostasis Model Assessment) che permette di mettere in evidenza una resistenza periferica all'insulina tanto nell'individuo con BMI normale che nell'obeso che nel prediabete. Il range di normalità del valore HOMA va da 0.23-2.5 quindi se il paziente presenta insulino-resistenza il valore è superiore a 2.5.

### 6.3 EMOGLOBINA GLICATA

Molecola formata quando il glucosio sierico si lega in modo irreversibile ad una parte specifica dell'[emoglobina](#), formando l'emoglobina glicata. Tanto più alta è la concentrazione ematica di glucosio e tanto maggiore risulta la percentuale di emoglobina glicata. Questa, contenuta nei [globuli rossi](#) (avidì di glucosio), circola nel sangue per tutta la durata della loro vita, in media 90/120 giorni. Entro certi limiti si tratta di un processo assolutamente normale, che non comporta alcun pericolo per la salute del paziente. I problemi sono legati agli alti livelli ematici di glucosio che l'accompagnano. Tutte queste caratteristiche rendono l'emoglobina glicata un parametro molto più utile della comune glicemia nella diagnosi e nel monitoraggio del diabete; essa è infatti espressione della glicemia media nel lungo periodo, non di un singolo momento; come tale non è soggetta a variazioni acute (come l'alimentazione del giorno precedente o lo stress da esame). La [glicosilazione](#) dell'emoglobina è stata associata a patologie cardiovascolari, [nefropatie](#), e a retinopatia dovuta al [diabete mellito](#).

#### CORRELAZIONE TRA I VALORI DI EMOGLOBINA GLICATA E GLICEMIA MEDIA

HbA1c            glicemia media dei 90-120gg precedenti 4.5%  
                     90mg/dl  
     5.0%            105mg/dl  
     5.5%            120mg/dl

6.5%	150mg/dl
7.0%	165mg/dl
7.5%	180mg/dl diabete
8.0%	195mg/dl diabete incontrollato
9.0%	200mg/dl
11%	300mg/dl

Per rallentare la glicazione proteica si può ricorrere ad alcuni semplici rimedi e alcune corrette abitudini di vita:

- Dieta: riduzione dell'intake di cibi ad alto contenuto di zucchero e carboidrati raffinati e controllo della quantità giornaliera di carboidrati assunti. Questi provvedimenti permettono un migliore controllo della glicemia, della secrezione di insulina e una protezione dall'incremento della insulino-resistenza.
- Esercizio fisico: favorisce una riduzione del grasso viscerale
- Riduzione del carico metabolico epatico
- Terapia Antiglicante



Esistono degli approcci nutrizionali ad hoc, i “low age diets”, che modulano la produzione degli AGEs generati dalla dieta, dalle modalità di cottura, dai tempi di cottura. Esempi di questi approcci possono essere la dieta mediterranea, quella vegetariana crudista, una restrizione calorica e i digiuni intermittenti. Altri stili di vita influenzano in modo negativo i processi infiammatori come l’abitudine al fumo, o lo stress psico-sociale.

Ogni assunzione di cibo è associata a risposte cellulari proinfiammatorie. È dimostrata la necessità di modulare le nostre abitudini di vita per modulare i fenomeni di glicazione. Studi recenti dimostrano che la restrizione calorica determina un potente effetto antinfiammatorio con riduzione del grasso e della secrezione di citochine proinfiammatorie, la riduzione di glucosio plasmatico e della concentrazione degli AGEs.

## **7. LINEE GUIDA PER LA VALUTAZIONE DEI RISULTATI**

Il punto di partenza nella valutazione dei marcatori dell’invecchiamento cellulare è l’esecuzione di questo test, che andrebbe effettuato in condizioni di buona salute o “basali” in quanto, valutando anche lo stato metabolico, fornisce risultati che sono influenzati dallo stile di vita.

E’ consigliabile astenersi da intensa attività fisica, uso/abuso di alcol, caffè e fumo nei giorni precedenti il prelievo. Il prelievo dev’essere, inoltre, effettuato a digiuno.

I risultati del test devono essere **sempre e comunque** inquadrati dal medico nella situazione clinica del singolo paziente.

E’ quindi sempre necessario considerare il tipo di attività fisica svolta dal paziente, il consumo di alcol, il tabagismo, il sovrappeso, l’obesità, alcune patologie classicamente associate allo stress ossidativo (ipertensione, vasculopatie, malattie cronico degenerative) e le terapie farmacologiche a cui sono sottoposti i pazienti.

Lo stato di invecchiamento cellulare può essere anche una condizione temporanea negli individui normali se è legato all’accelerazione di produzione di energia in ragione delle necessità oppure a uno stato di salute alterato. Ci si può quindi aspettare che, nel soggetto a riposo, i risultati siano diversi rispetto a quelli del soggetto in attività.

Il processo di invecchiamento può essere influenzato e ritardato attraverso lo stile di vita: selezionando i cibi che favoriscono un invecchiamento positivo, assumendo integratori scelti in base ai nuovi test disponibili, praticando un certo tipo di attività fisica e conservando la corretta composizione corporea.

Per contro è buona regola, e sicuramente un buon inizio per migliorare le proprie condizioni di salute, evitare di fumare, di mangiare cibi sbagliati, di non fare attività fisica, di respirare aria inquinata.

Oxi test è consigliato a tutti, per valutare il grado di salute cellulare e di invecchiamento, per prevenire le patologie ad esso correlate, come ad esempio il diabete, l’ipertensione, patologie cardiovascolari come aterosclerosi, rischio di infarto o ictus. E’ indicato anche in soggetti che presentano un invecchiamento precoce, con forte stress ossidativo, oppure sottoposti a notevole stress psico-fisico e tensioni. Come accennato prima, può essere utile anche in situazioni di sovrappeso, obesità e necessità di dimagrimento. Ultimi, ma non certo per importanza, gli inestetismi cutanei, tra cui le rughe di espressione e le sindromi da affaticamento cronico e stanchezza continua.

## 8. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Hankey GJ, et al. Homocysteine and stroke, *Curr Opin Neurol* 14:95-102.
2. Homocysteine and folate deficiency sensitize oligodendrocytes to the cell death-promoting effects of a presenilin-1 mutation and amyloid beta-peptide .2 Pak KJ, Chan SL, Mattson MP. *Neuromolecular Med.* 2003;3(2):119-28.
3. Grammas P et al. Inflammatory factors are elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2001 Nov-Dec;22(6):837-42.
4. Schuett H, et al., How much is too much? IL-6 and its signaling in atherosclerosis. *Immunoregulation in Vascular Biology*
5. Alaa Badawi, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention.
6. Perché e come misurare l'emoglobina glicata. Editoriale su invito. *G It Diabetol Metab* 2009
7. Meerwaldt R, The clinical relevance of assessing AGEs accumulation in diabetes. *Cardiovascular diabetology* 7 10 2008
8. Schmidt AM, et al., Activation of receptor for AGEs: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circul Res*, 1998
9. Stitt AW, et al., AGEs and diabetic complications, *Expert Opin Invest Drugs*, 2002
10. Yamagishi S, et al., AGEs and cardiovascular disease in diabetes, *Cardiovasc Hematol Med Chem.*
11. Jandeleit-Dahm K, et al. The role of AGEs in cardiovascular disease.
12. Goldberg T, et al., Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 200a aug; 104(8): 1287-91
13. Negrean M et al., Effects of AGEs in patients with type II Diabetes mellitus. *Am J Nutr.* 2007 May; 85 ( 5 ): 1236-43
14. Kueper T, et al. Vimentin Is the Specific Target in Skin Glycation.
15. Mathis D, Shoelson S, et al. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Immun*, Febr 2011.
16. Ouchi N, Parker J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Immun.* Febr 2011.
17. Zhao Y, et al. Diabetes mellitus is associated with shortened activated partial thromboplastin time and increased fibrinogen values.
18. Donath M, Shoelson S, et al. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Immun*, Febr 2011.
19. Pravenec M, et al. Effects of human C-reactive protein on pathogenesis of features of the metabolic syndrome.
20. Ramirez Alvarado MM, et al. Effect of a high saturated fatty acids load on serum concentrations of c-reactive protein, 1-antitrypsin, fibrinogen and 1-acid glycoprotein in obese women.
21. Odetti P et al, AGEs and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci* 2005 Jun, 1043:710-7
22. Haus JM et al, Collagen, cross-linking, and AGEs in aging human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2007 dec; 103 ( 6 ):2068-76

23. Sajithlal GB et al., AGEs induce crosslinking of collagen in vitro. *Biochim Biophys Acta*, 1998
24. Suji G, Sivakami S; Glucose, glycation and aging. *Biogerontology* 2004;5 (6):365-73
25. Fontana L., Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction. *Exp Gerontol.*2009 Jan Feb; 44 ( 1-2 ):41-5 Epub 2008 apr 12
26. Gugliucci A.; Short term low calorie diet intervention reduces serum AGEs in healthy overweight or obese adults, *Ann Nutr Metab.* 2009; 54 (3): 197-201. Epub 2009
27. Ortonne JP, et al. Cellulite and skin ageing: is there any interaction?
28. Halliwell B., Gutteridge J.M.C.“ Free radicals in Biology and Medicine”. 2nd ed.,Oxford Clarendon Press, 1989.
29. Gutteridge J.M.C., Halliwell B.. “Antioxidants in Nutrition, Health, and Diseases”. Oxford, New York, Tokio, Oxford University Press, 1994.
30. Cadenas E., Davies K.J.A. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic. Biol. Med.*, 29: 222-230, 2000.
31. Sies H (Ed.).In “Antioxidants in disease mechanisms and therapy”. *Advances in Pharmacology*, vol 38, Academic Press, 1997.
32. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408: 239-247, 2000.
33. Pennathur S, et al.Mechanisms of oxidative stress in diabetes: implications for the pathogenesis of vascular disease and antioxidant therapy
34. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative disease: Therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging*, 18: 685-716, 2001.
35. Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol. Pathol.*, 30(6): 620-650,2002.
36. Yang T TC, et al., Stress ossidativo e aterosclerosi. *J.of clinical ligand assay*, 2001; 24:13-24
37. Rector Scott R, et al. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome.
38. Famm SS, Morrow JD. The isoprostanes: Unique products of arachidonic acid oxidation – a review. *Curr Med Chem*, 2003; 10; 1723-1740
39. Morrow JD, The isoprostanes: their quantification as an index of oxidant stress status in vivo. *Drug Metab Rev.* 2000
40. Davi G, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F2 and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vit. E supplementation. *Circulation* 1999; 99: 224-229.
41. Keaney JF, et al. Obesity and systemic oxidant stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Atheroscl Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 434-439
42. Gwinotta C, et al. Prostaglandin F2-like compounds, f2-isoprostanes, are present in increased amounts in human atherosclerotic lesions. *Arterioscl THromb Vasc Biol*
43. Cesarone MR; Belcaro G; Carratelli M; Cornelli U; De Sanctis MT; Incandela L; Barsotti A; Terranova R; Nicolaidis A. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol.* 1999; 18(2): 127-130.
44. Trotti R; Caratelli 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.