



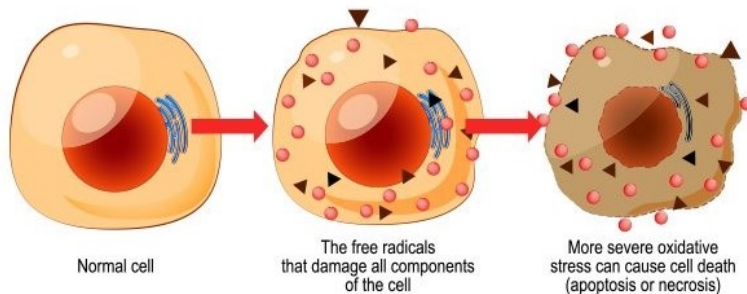
ORDINE DEI MEDICI CHIRURGI  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO



Pro-aging e Healthy Aging: strategie per un invecchiamento di successo

# Invecchiamento, mitomeresi e stress ossidativo

11 Novembre 2023 | Via Giacomo Manzù, 25 | BERGAMO

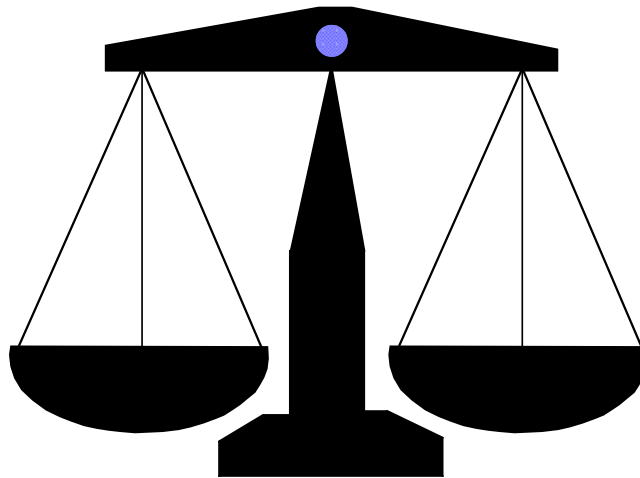


**Dr. Paolo Mariconti**  
EMAIL: [paolo.mariconti@tiscali.it](mailto:paolo.mariconti@tiscali.it)

**Dr. Giuseppe Mazzola**  
EMAIL: [dr.mazzolagiuseppe@gmail.com](mailto:dr.mazzolagiuseppe@gmail.com)  
CELL 329 164 0456

## DISTRESS OSSIDATIVO

Il concetto di oxidative stress (in italiano **distress ossidativo**) ossidativo è definito come "uno **squilibrio tra la generazione di stimoli ossidanti e i loro sistemi di eliminazione**, cioè gli antiossidanti, generalmente a favore degli ossidanti, con conseguente interruzione o malfunzionamento della segnalazione e del controllo redox e/o del danno molecolare" (Sies et al., 2017).



**PRO-OSSIDANTI**

**ANTIOSSIDANTI**

Secondo la "teoria dei radicali liberi", i **danni indotti da un eccesso incontrollato di radicali liberi sono una delle cause principali dell'invecchiamento** e della riduzione della durata della vita (Cadenas e Davies, 2000; Harman, 1956, 1972). Davies, 2000; Harman, 1956, 1972).

# LE REAZIONI CHE COINVOLGONO I RADICALI LIBERI

**INIZIO:** formazione di radicali liberi

**PROPAGAZIONE:** i radicali liberi reagiscono con altre molecole per produrre altri radicali liberi o comunque altre specie reattive

**TERMINAZIONE:** i radicali liberi reagiscono tra loro per formare molecole non reattive

Radiazioni, farmaci, metalli pesanti  
Fumo di sigaretta, alcool, inquinamento  
Esercizio fisico inadeguato, sedentarietà  
Infezioni ed altre malattie

Ridotta assunzione  
diminuita sintesi  
ridotta capacità di utilizzazione  
aumentato consumo di antiossidanti

Specie reattive ↑

Difese antiossidanti ↓



**Danno cellulare**

**Danno tissutale**

**Danno d'organo**

**Danno sistemico**

**Malattie  
cardiovascolari**

**Demenza,  
M. di Parkinson**

**Invecchiamento  
precoce**

**Infiammazioni,  
tumori**

**Altre  
malattie**

I principali radicali liberi sono le specie reattive dell'ossigeno (ROS) o quelle dell'azoto (RSN);

I principali **ROS** sono:

- $O_2^-$  (anione superossido),
- $\bullet O_2H$  (radicale idroperossido);
- $\bullet OH$  (radicale idrossilico);

I principali **RNS** sono:

- $\bullet NO$  (monossido d' azoto);
- $ONOO^-$  (anione perossinitrito).

Ancora esistono altre molecole, quali  $H_2O_2$  (perossido d' idrogeno) e  $HOCl$  (acido ipocloroso) che pur non essendo radicali di per sé, producono facilmente il *radicale idrossilico*



## RUOLI FISIOLGICI DEI ROS E RNS

A **concentrazioni fisiologiche**, I ROS e i RNS svolgono diverse **funzioni cellulari**, tra cui:

la **segnalazione cellulare (anche espressione genica)** [22], la **proliferazione** [23], l'**apoptosi** [24], la **regolazione dell'espressione genica** [25] e l'**immunità innata** per combattere gli agenti patogeni [26], vasodilatazione nelle arterie polmonari [27] e coronariche [28] stimolazione della proliferazione e dell'adesione cellulare [23].

Inoltre, **sembra che ROS e RNS sia in grado di regularsi vicendevolmente mediante meccanismi di feedback negativi**: ad esempio, il superossido ( $O_2^{--}$ ) favorisce la vasocostrizione grazie alla sua capacità di ridurre la concentrazione di ossido nitrico (-NO), diminuendo così la contrazione muscolare e favorendo il rilassamento [29].

I **ROS** hanno poi anche importanti funzioni fisiologiche, principalmente:

- **regolazione del metabolismo energetico** aerobico soprattutto,
- Induzione della **risposta infiammatoria**,
- Induzione della **proliferazione e differenziazione delle cellule staminali**.

I ROS sono prodotti da **mitocondri** [1], **perossisomi** [2] e **xantina ossidasi (XO)** [3], **NADPH ossidasi fagocitiche** e le **DUOX** (dual oxidases) [4,5], **lattoperossidasi (LPO)** [3] e **mieloperossidasi (MPO)** [6]

Infine sembrano anche avere un **ruolo nel metabolismo dei batteri commensali intestinali** [7,8].

Al-Shehri, Saad S. (2020). *Reactive oxygen and nitrogen species and innate immune response*. *Biochimie*, (), S0300908420303126-. doi:10.1016/j.biochi.2020.11.022

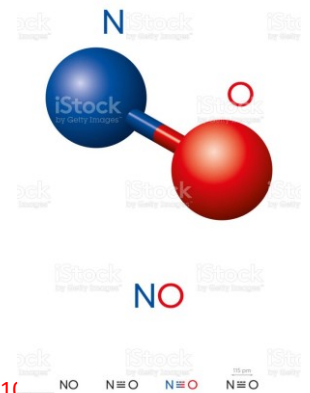
Luo J, Mills K, le Cessie S, Noordam R, van Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next? *Ageing Res Rev*. 2020 Jan;57:100982. doi: 10.1016/j.arr.2019.100982. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31733333.

## RUOLI FISIOLGICI DEI ROS E RNS

L'interazione dell'NO con il ferro dell'eme contenuto nella **guanilato ciclasi**, produce una modificazione conformazionale dell'enzima che, nella forma nitrosilata, è attivo e induce **l'aumento della concentrazione intracellulare di GMP ciclico (3'5'-cGMP)**. L'NO non è invece capace di attivare la guanilato ciclasi di membrana (insolubile).

**Interazioni NO con composti solforati:** nitrosilazione di alcuni composti solforati e **formazione di nitrosotioili**. Per esempio, la cisteina può interagire con l'NO formando **S-nitroso-cisteina**: quest'ultimo composto è un importante **attivatore della guanilato ciclasi**.

**Interazioni NO con amine.** Un'altra reazione di importanza biologica è la nitrosilazione delle amine. Le **nitrosamine, rilasciate dai macrofagi dopo stimolazione con linfocchine od endotossine, esercitano un'azione tossica nei confronti dei batteri** contribuendo all'attività di difesa operata dai macrofagi nei confronti degli agenti infettivi



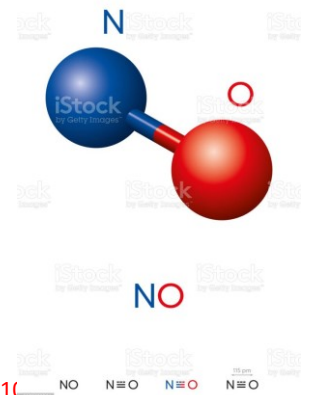
## RUOLI FISIOLGICI DEI ROS E RNS

Mediante gli effetti sopra esposti, l'ossido nitrico induce **effetti vasodilatatori** ed altri effetti di regolazione del circolo e del microcircolo, esercitando effetti indiretti significativi su **cervello, polmoni, fegato, reni, stomaco, muscoli ed altre strutture**.

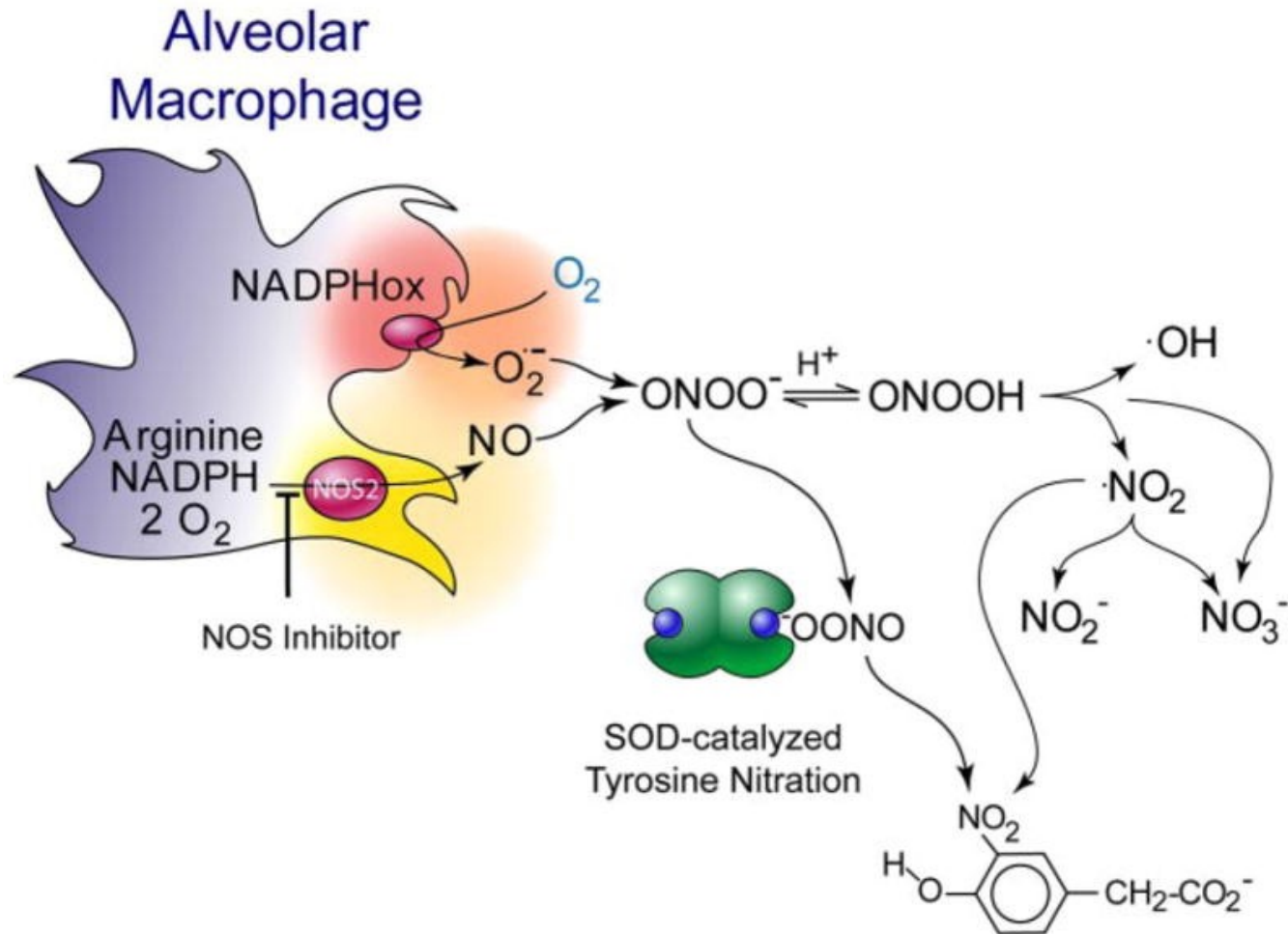
La sua azione incide anche sulla regolazione del rilascio di ormoni e neurotrasmettitori, come l'adrenalina.

### FUN FACT:

La sua assunzione sotto forma di integratori alimentari –precursori arginina e citrullina – sembra possa aumentare la crescita muscolare, migliorare il flusso di sangue verso i tessuti sottoposti a sforzo fisico e ridurre i tempi di recupero dallo sforzo fisico.



## SPECIE REATTIVE DELL'AZOTO (RNS)



## MITORMESI

Il termine **mitormesi** definisce una risposta biologica in cui l'induzione di una contenuta quantità di stress mitocondriale porta a un aumento della salute e della vitalità di una cellula/tessuto/organismo.

La risposta allo stress mitocondriale attivata da uno stimolo potenzialmente dannoso richiede un dialogo coordinato con il nucleo cellulare, noto come **comunicazione mitonucleare**. Questa interazione indotta dalla risposta ormonale nei mitocondri si basa su una varietà di segnali, tra cui i più rilevanti sono le specie reattive dell'ossigeno (**ROS**), i **metaboliti mitocondriali**, i **segnali proteotossici**, la risposta allo **stress mitocondrio-citosol** e il **rilascio di mitocine**.

L'attivazione della risposta mitocondriale aumenta la durata della vita in diversi modelli animali, dai vermi ai mammiferi.

Quindi I ROS ADEGUATAMENTE GESTITI IN UNA CONDIZIONE DI EUSTRESS, possono promuovere un aging di successo in modo dose-dipendente, mediante molti effetti, tra cui l'induzione di **risposte mitormetiche**

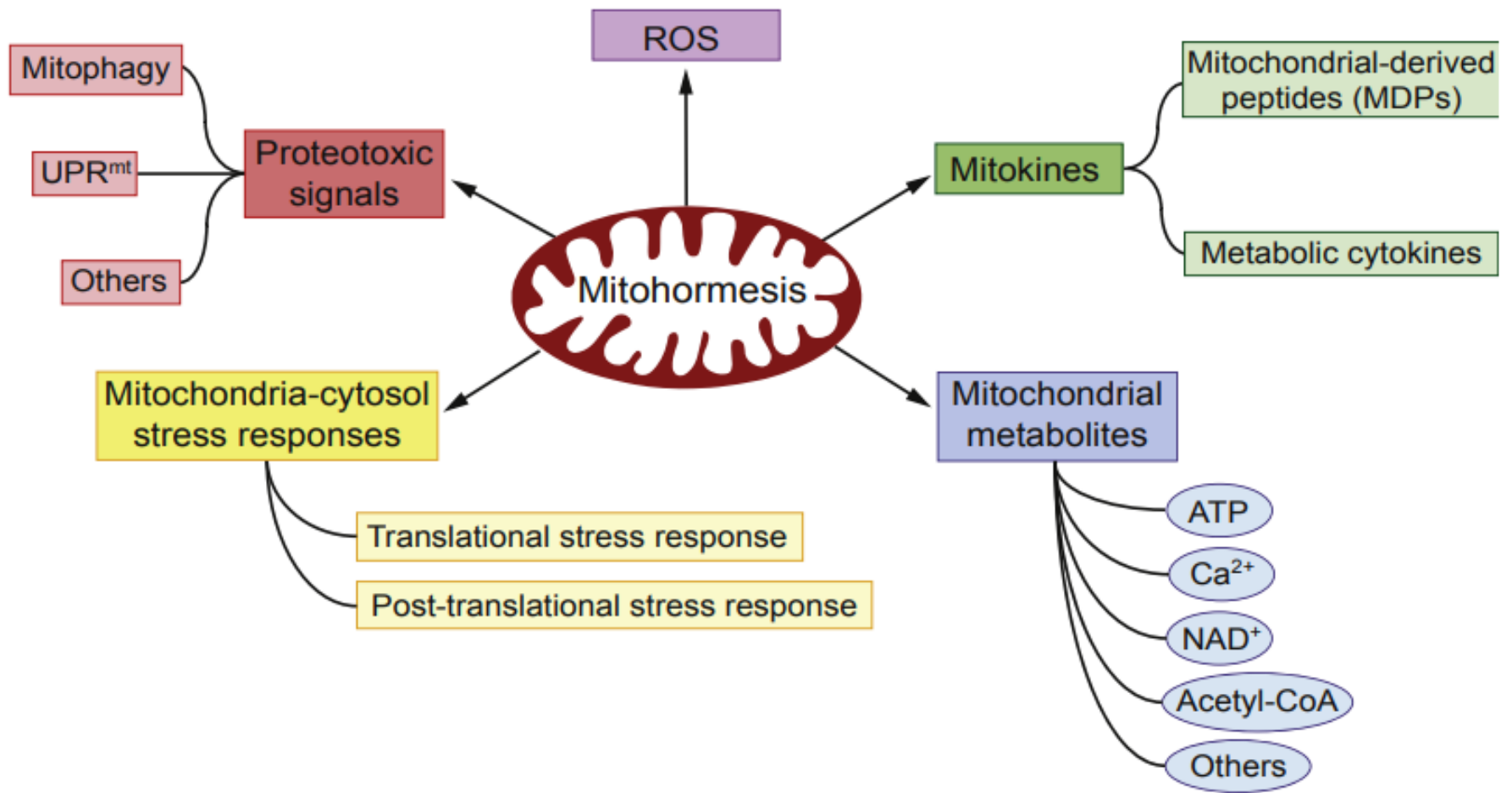


Figure 2 Mitohormesis signaling pathways. Mitohormesis involves different cellular mechanisms and requires a meticulous coordination between the nucleus and mitochondria. Hence, the mitohormetic response depends on the activation of a variety of signaling pathways, including changes in levels of reactive oxygen species (ROS) and mitochondrial metabolites, secretion of mitokines, generation of proteotoxic signals, and activation of mitochondria-cytosol stress responses. Therefore, depending on the nature of the mitochondrial insult, one or more of these signaling pathways will be triggered to activate mitohormesis.

## EFFETTI NEGATIVI DI UN ECCESSO O UN DIFETTO DI ROS

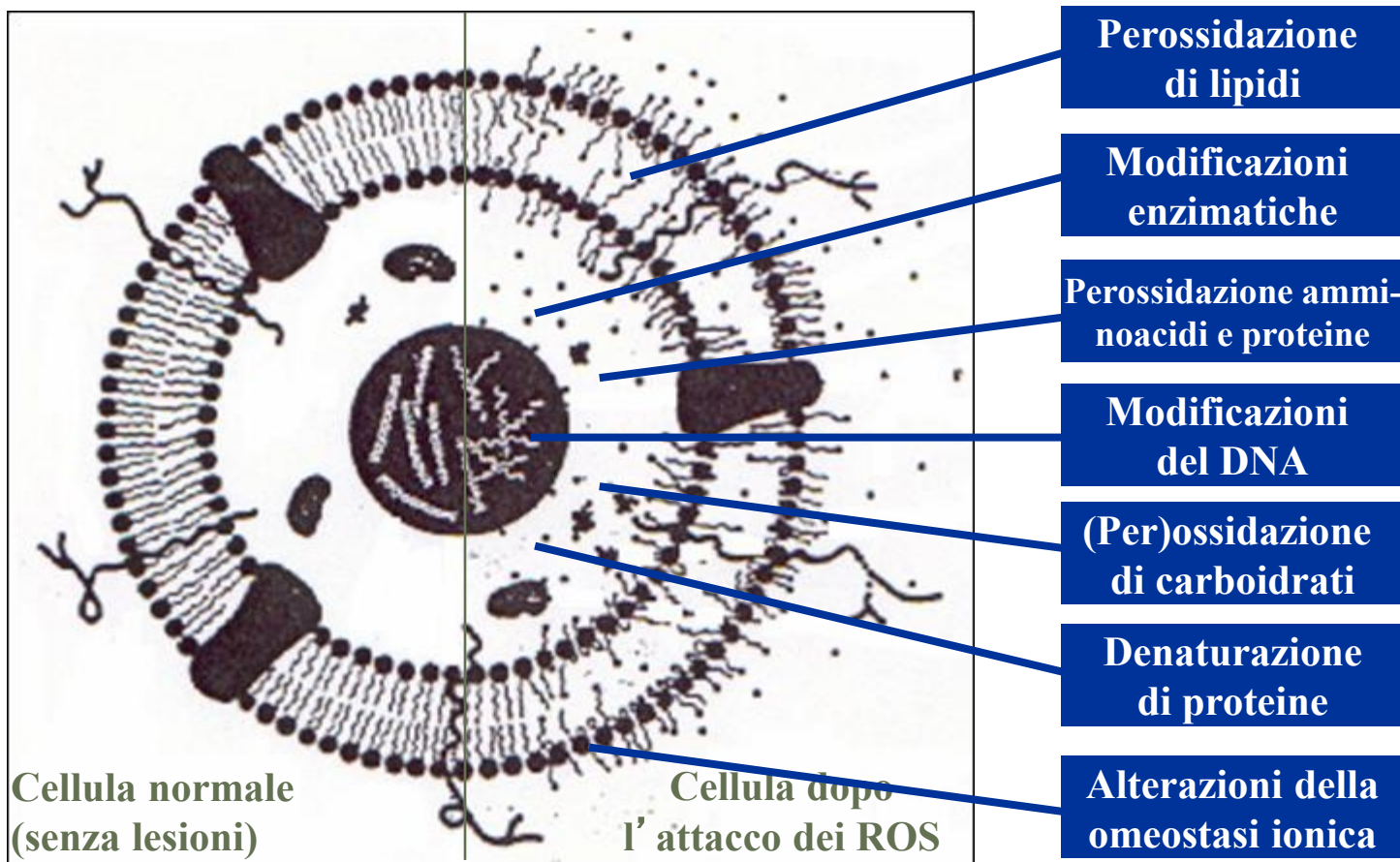
**Quando i livelli di ROS sono disfunzionali**, sia (troppo) bassi che (troppo) alti, possono verificarsi effetti **negativi sulla salute**.

Ad esempio, in molti modelli murini, un difetto di ROS indotto farmacologicamente è stato associato alla comparsa di numerosi disturbi autoimmuni.

D'altro canto, in caso di livelli elevati di ROS (tossicità), **l'eccesso di ROS potrebbe reagire in modo irreversibile con le macromolecole intracellulari, tra cui lipidi, proteine e DNA**, sia nei mitocondri che nel nucleo. Si formano e si **accumulano prodotti pericolosi** e le funzioni delle macromolecole e degli organelli vengono alterate.

**Una volta che questi prodotti superano la capacità di riparazione dell'organismo, si verificano danni devastanti e l'invecchiamento accelerato o le malattie multiple possono manifestarsi o progredire.**

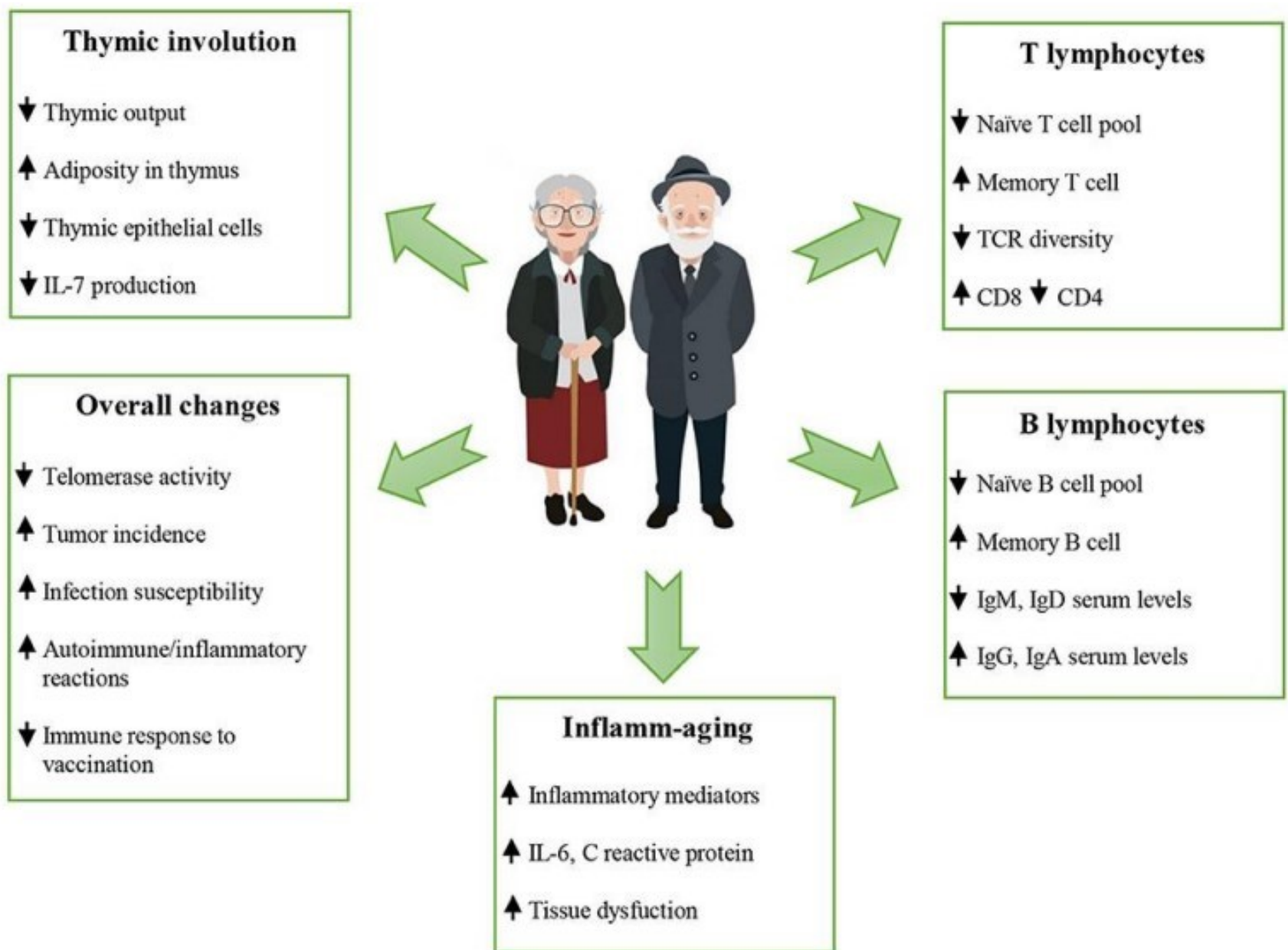
# Effetti del distress ossidativo sulla struttura e sulle funzioni cellulari



# L'invecchiamento e almeno 100 malattie sono correlate con il **DISTRESS OSSIDATIVO**



Secondo la "teoria dei radicali liberi", i danni indotti da un eccesso incontrollato di radicali liberi sono una delle cause principali dell'invecchiamento e della riduzione della durata della vita (Cadenas e Davies, 2000; Harman, 1956, 1972). Davies, 2000; Harman, 1956, 1972).



Moskalev A, Stambler I, Caruso C. Innate and Adaptive Immunity in Aging and Longevity: The Foundation of Resilience. *Aging Dis.* 2020 Dec 1;11(6):1363-1373. doi: 10.14336/AD.2020.0603. PMID: 33269094; PMCID: PMC7673842.



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGI  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO

Review > Gerontology. 2019;65(5):495-504. doi: 10.1159/000497375. Epub 2019 May 3.

## Human Inflammaging

Tamàs Fülöp<sup>1</sup>, Anis Larbi<sup>2,3</sup>, Jacek M Witkowski<sup>4</sup>

Affiliations + expand

PMID: 31055573 DOI: 10.1159/000497375

### Abstract

Human aging is a very complex process that occurs in an intricate biological and physiological setting. Many changes occur with aging and among the most important are changes in immune reactivity associated with cell differentiation stages and the phenomenon of inflammaging, understood as subclinical inflammatory readiness, manifested by elevated levels of proinflammatory factors. It was stated for a long time that this tandem occurs in parallel or eventually sequentially. However, recent evidence points to the fact that, as both originate from chronic antigen stimulation, they mutually drive each other. In this context, inflammaging is considered the basis of most age-related diseases (ARD). In this review concerning human inflammaging, we argue that inflammatory diseases develop during whole life as a diverted (excessive) normal immune reaction to specific stressors. Thus, inflammaging may not be the cause of these diseases; however, it can be the trigger of clinical manifestation of ARD. In this context, the best intervention should aim to regulate the balance between pro- and anti-inflammatory signals and the more appropriate reaction to chronic stimulations to avoid/delay the appearance of associated diseases.

Review > Nat Rev Endocrinol. 2018 Oct;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.

## Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases

Claudio Franceschi<sup>1</sup>, Paolo Garagnani<sup>2,3,4,5</sup>, Paolo Parini<sup>3</sup>, Cristina Giuliani<sup>6,7</sup>, Aurelia Santoro<sup>2,8</sup>

Affiliations + expand

PMID: 30046148 DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4



Review > Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Sep 18;1-14. doi: 10.1007/s12016-021-08899-6.

Online ahead of print.

## Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging

T Fulop<sup>1</sup>, A Larbi<sup>2</sup>, G Pawelec<sup>3,4</sup>, A Khalil<sup>5</sup>, A A Cohen<sup>6</sup>, K Hirokawa<sup>7</sup>, J M Witkowski<sup>8</sup>, C Franceschi<sup>9,10</sup>

Affiliations + expand

PMID: 34536213 PMCID: PMC8449217 DOI: 10.1007/s12016-021-08899-6

Free PMC article

### Abstract

The inflammaging concept was introduced in 2000 by Prof. Franceschi. This was an evolutionary or rather a revolutionary conceptualization of the immune changes in response to a lifelong stress. This conceptualization permitted to consider the lifelong proinflammatory process as an adaptation which could eventually lead to either beneficial or detrimental consequences. This dichotomy is influenced by both the genetics and the environment. Depending on which way prevails in an individual, the outcome may be healthy longevity or pathological aging burdened with aging-related diseases. The concept of inflammaging has also revealed the complex, systemic nature of aging. Thus, this conceptualization opens the way to consider age-related processes in their complexity, meaning that not only the process but also all counter-processes should be considered. It has also opened the way to add new concepts to the original one, leading to better understanding of the nature of inflammaging and of aging itself. Finally, it showed the way towards potential multimodal interventions involving a holistic approach to optimize the aging process towards a healthy longevity.

# ANTIOSSIDANTI: CLASSIFICAZIONE

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* (*tranferrina, lattoferrina, emopessina, ceruloplasmina, albumina*),

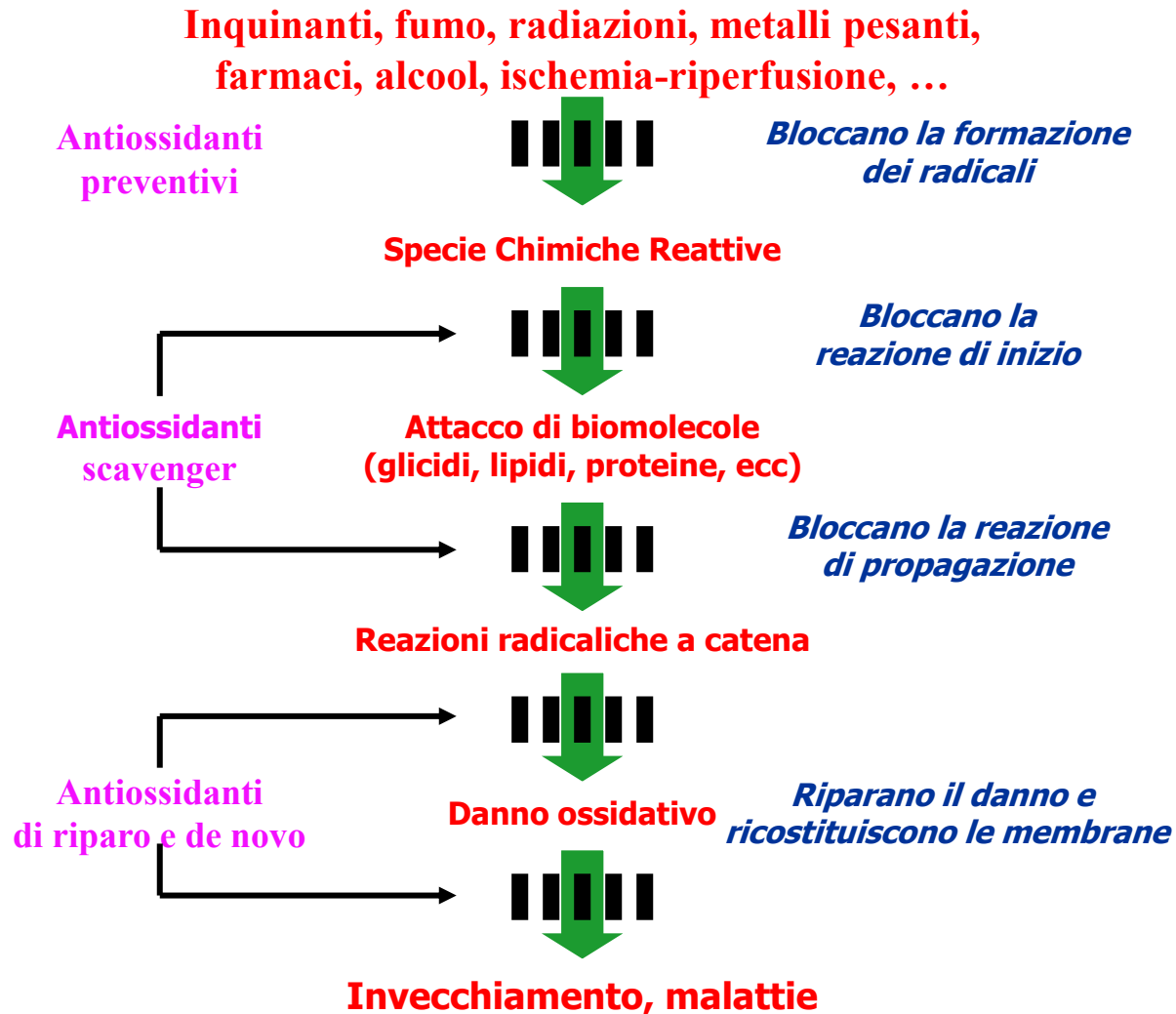
*scavenger* ( *$\alpha$ -tocoferolo*),

*agenti di riparo* (idrolasi, transferasi, polimerasi),

*agenti di adattamento* (esercizio fisico e regime alimentare equilibrato).



# Meccanismo d'azione degli antiossidanti



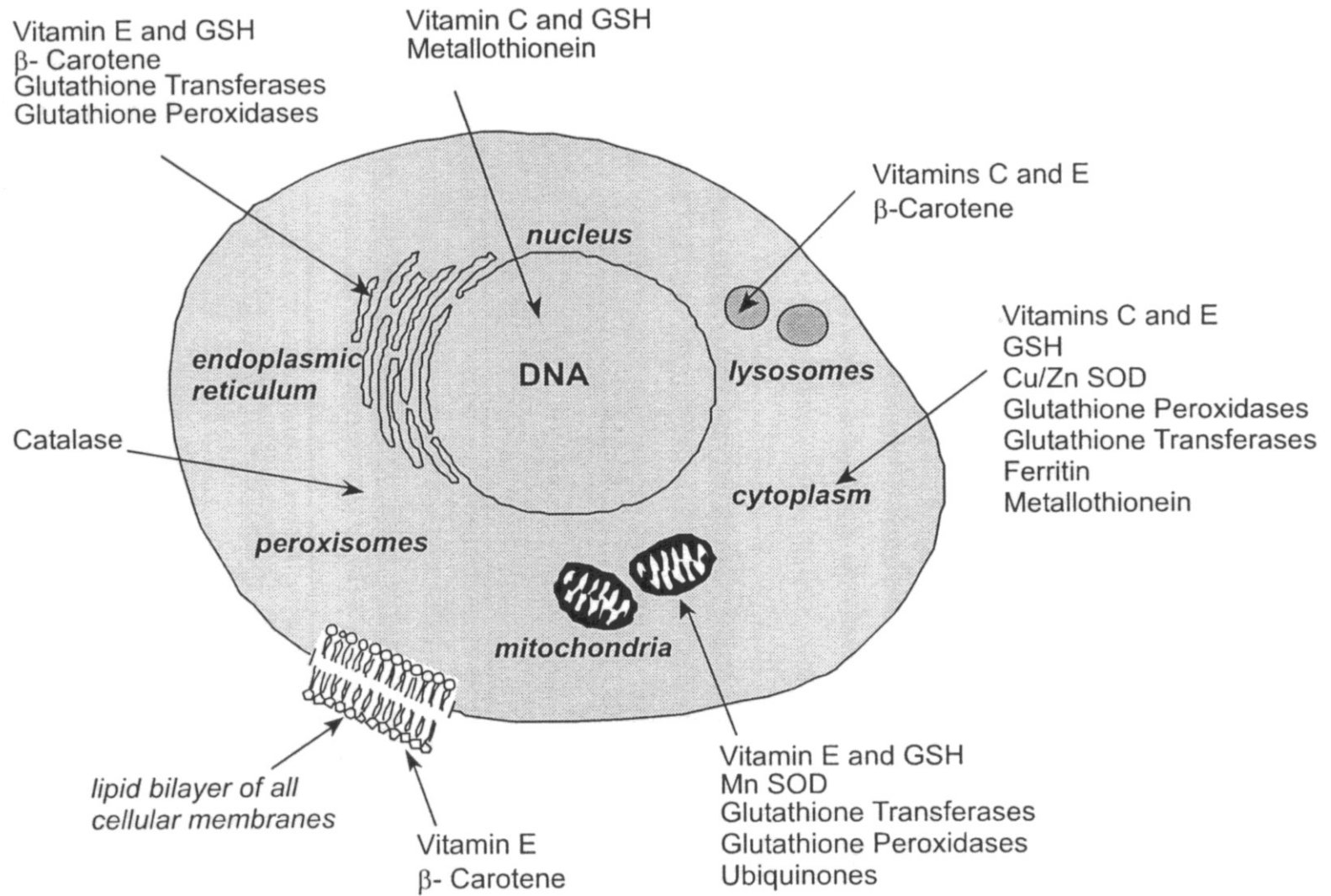


Fig. 1. Antioxidant defence systems in the cell.

# ***ANTIOSSIDANTI ENZIMATICI***

I principali enzimi responsabili dell'omeostasi redox cellulare sono:

**la superossido dismutasi (SOD)**

**la catalasi**

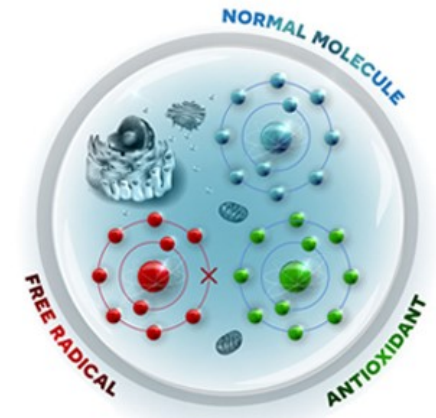
**la tioredossina**

**la perossiredossina**

**la glutazione perossidasi (GPx)**

**la glutazione S-transferasi (GST),**

**la aldo-chetoreduttasi e l'aldeide deidrogenasi**



# ANTIOSSIDANTI ENDOGENI

## *ENZIMATICI*

La superossido dismutasi (**SOD**), la **catalasi**, la **tioredoxina reduttasi** e la **perossiredoxina**, convertono i ROS in composti meno dannosi [75-79]. Questi enzimi, nel loro complesso, rappresentano una **prima linea di difesa** che ha un'enorme importanza nel **limitare i danni prodotti dalle ROS**, sia a carico dei fosfolipidi di membrana che delle macromolecole biologiche. Questi stessi enzimi, però, nello svolgere la loro azione protettiva, non garantiscono una completa copertura dal danno, perché alcuni composti generati dall'interazione fra i ROS e questi enzimi sono altamente reattivi. È, quindi, necessaria un'azione di **detossificazione di tali prodotti** per impedire ulteriori danni intracellulari.

Questa **seconda linea di difesa** è rappresentata da enzimi come la **glutathione perossidasi (GPx)**, la **glutathione S-transferasi (GST)**, la **aldo-chetoreduttasi** e l'**aldeide deidrogenasi** [80-82]. I metaboliti prodotti da questi enzimi nell'azione di detossificazione vengono eliminati dalla cellula nel liquido extracellulare attraverso pompe di efflusso, come ad esempio il trasportatore del glutathione S-coniugato [83].

Fra le principali molecole **non enzimatiche** che contribuiscono all'equilibrio redox cellulare vi sono:

la **vitamina C** (o acido ascorbico),

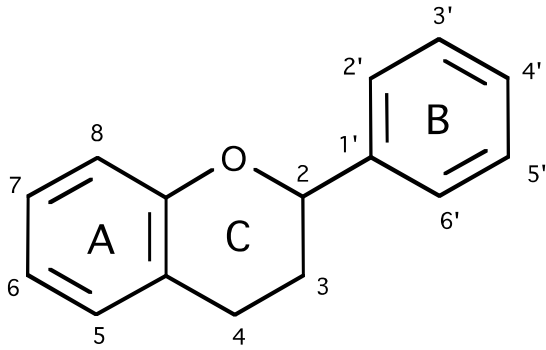
la **vitamina E** (o  $\alpha$ -tocoferolo),

**vitamina A** (o  $\beta$ -carotene),

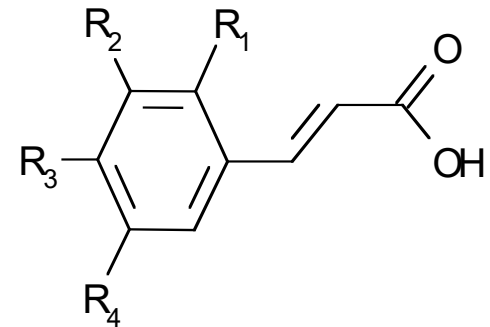
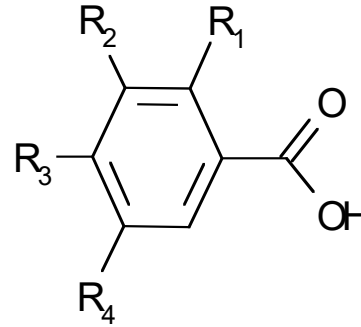
l'urato, il piruvato, il **GSH** e alcuni composti funzionali come ad esempio i **polifenoli**.

La **vitamina C** e la **vitamina E** agiscono in maniera coordinata e sinergica: la vitamina C rigenera l' $\alpha$ -tocoferolo trasformandosi in radicale ascorbile, e viene riconvertita ad acido ascorbico da una reduttasi NADPH-dipendente.

L' $\alpha$ -tocoferolo protegge le membrane dal danno ossidativo in quanto blocca le reazioni a catena caratteristiche del processo di perossidazione lipidica delle membrane biologiche.



## Struttura dei flavonoidi



## Struttura degli acidi fenolici

- bloccare i radicali liberi
- legare i metalli di transizione
- inibire l'ossidazione delle LDL
- rigenerare il radicale tocoferile

## ZINCO

- Componente essenziale di numerosi enzimi, in cui svolge un ruolo strutturale, di regolazione e catalitico: **l' amminoacil-RNA-sintetasi, la DNA e l' RNA polimerasi, la fosfatasi alcalina, la lattico deidrogenasi, la superossido dismutasi e le carbossipeptidasi A e B**
- Attività antiossidante, prevenendo la **perossidazione lipidica e riducendo la formazione dei radicali liberi**

## MANGANESE

- E' un cofattore dell'attività di numerosi enzimi (arginasi, piruvato carbossilasi, **superossido dismutasi**)

## SELENIO

- Componente dell' enzima **glutathione perossidasi**, che impedisce l'ossidazione dell'emoglobina e quindi l'emolisi degli eritrociti. Agisce in sinergismo con la **vitamina E**
- Azione antiforfora e antimicotica

**FLAVONOIDI**

FLAVONOLI



→ Quercetina

FLAVONI



→ Apigenina

FLAVANOLI



→ Catechine

FLAVANONI



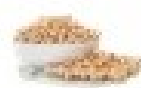
→ Esperidina

ANTOCIANINE



→ Cianidina

ISOFLAVONI



→ Genisteina

**NON FLAVONOIDI**

ACIDI FENOLICI



→ Acido caffeico  
→ Acido clorogenico

LIGNANI



→ Pinoresinolo

STILBENI



→ Resveratrolo

**TANNINI**

TANNINI IDROLIZZABILI  
TANNINI CONDENSATI



## GLI ORMONI, I ROS E GLI ANTIOSSIDANTI

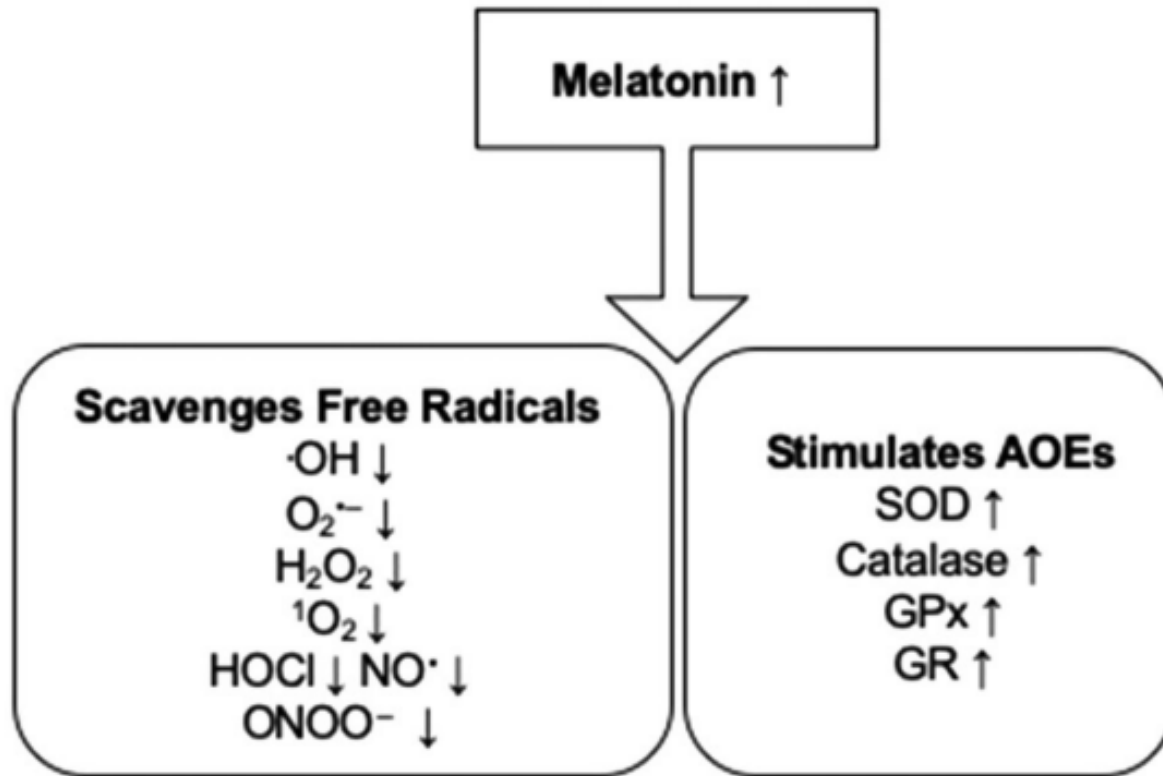


Figure 3. Schematic representation of antioxidant effects of melatonin treatment. Antioxidant effects of melatonin exerted by its free radical scavenging and antioxidant enzymes (AOEs) stimulating activities.

## GLI ORMONI, I ROS E GLI ANTIOSSIDANTI

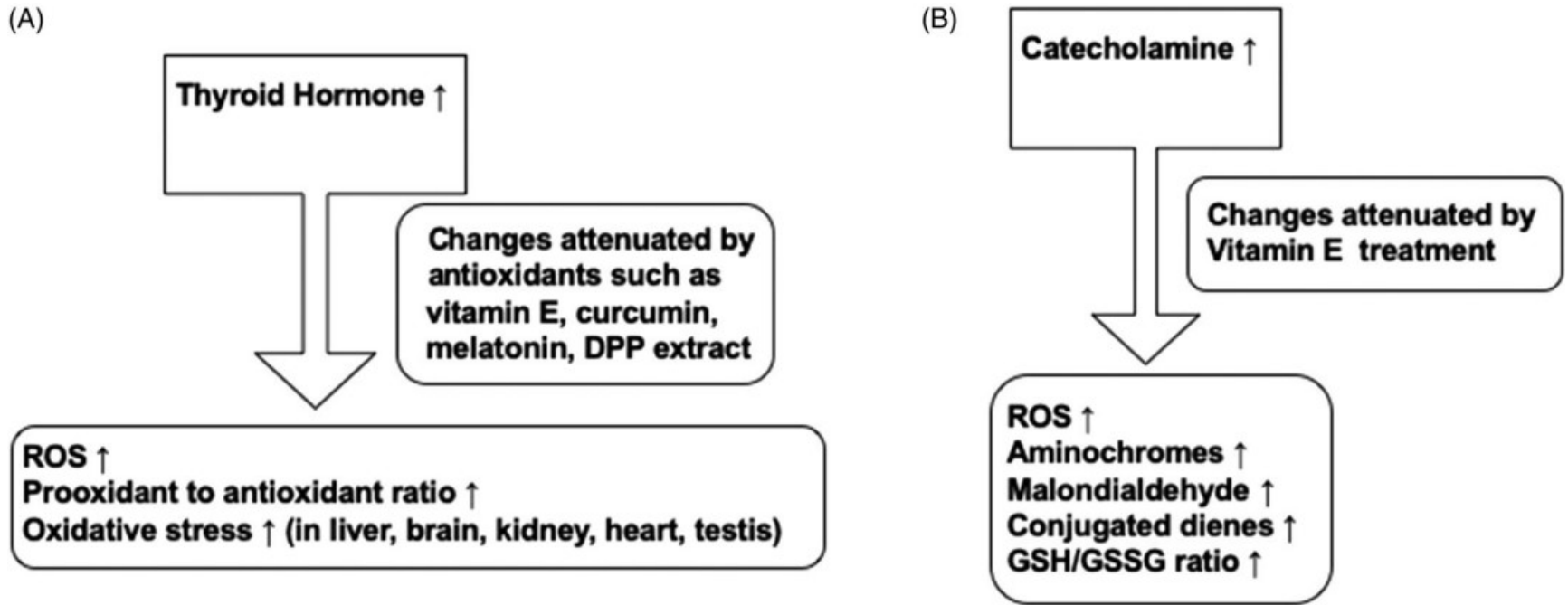


Figure 4. Schematic representation of the effects associated with elevated circulating (A) thyroid hormones and (B) catecholamine concentrations. Hyperthyroid state triggers oxidative stress in the liver, brain, kidney, heart and testis. At higher concentration catecholamine triggers oxidative stress.

## GLI ORMONI, I ROS E GLI ANTIOSSIDANTI

**Table 1.** Regulation of different hormones on oxidative stress and enzymatic and nonenzymatic antioxidant Defence parameters.

Hormones	Changes in ROS generation & oxidative stress parameters	Deviations in the antioxidant Defence parameters and Role of antioxidant treatments
Insulin	<ol style="list-style-type: none"> <li>I. Insulin itself acts as a potent inducer of antioxidant Defence system</li> <li>II. Diabetes is usually accompanied by increased production of free radicals or impaired antioxidant defences and hence, chronic OS in various organs [94–100] as marked by elevated TBARS level in the serum of adult diabetic patients, and in streptozotocin diabetic rat heart, pancreas, and blood [104,105].</li> <li>III. Increased circulating and urinary levels of the lipid peroxidation product, 8-epi-prostaglandin F<sub>2α</sub>, and plasma protein carbonylation were observed in cases of type 1 and type 2 diabetes [106,107].</li> <li>IV. Mechanisms by which increased OS is involved in the diabetic complications include activation of transcription factors, advanced glycated end products (AGEs), and protein kinase C [96].</li> <li>V. Chronic OS is a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic β-cells in diabetes. Diabetic β-cells can achieve self-protection against OS through an adaptive up-regulation of their antioxidant defences; such adaptation was associated with both high GSH content and overexpression (mRNA and/or protein levels) of a large set of genes encoding antioxidant proteins as well as UCP2 [152].</li> <li>VI. Excessive concentrations of ROS are known to inhibit insulin gene expression and insulin secretion and cause islet tissue damage.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>I. Insulin prevents OS-induced decrease of intracellular uric acid and GSH/GSSG levels and stimulates GR and inhibited GPx activities under OS conditions in cortical neurons.</li> <li>II. Insulin administration could sequentially and transiently increase a battery of AOEes through the activation of key transcription factor, nuclear factor erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2) [142].</li> <li>III. Treatment of primary cultured rat hepatocytes with insulin elevated expression of AOEes, including alpha-class GSTs, microsomal epoxide hydrolase and γ-glutamylcysteine ligase catalytic subunit [125,138,139].</li> <li>IV. Preconditioning with antioxidants, such as N-acetylcysteine, vitamin C and/or vitamin E suppressed apoptosis of β-cells in transgenic mice with type 2 diabetes [130].</li> <li>V. Melatonin preconditioning was also reported to act as a shield to prevent β-cell elimination [131].</li> </ol>

# GLI ORMONI, I ROS E GLI ANTIOSSIDANTI

**Table 1.** Regulation of different hormones on oxidative stress and enzymatic and nonenzymatic antioxidant Defence parameters.

Hormones	Changes in ROS generation & oxidative stress parameters	Deviations in the antioxidant Defence parameters and Role of antioxidant treatments
Androgens	<ol style="list-style-type: none"> <li>I. The role of testosterone in inducing OS is controversial. Several studies have shown induction of OS by testosterone in testis, muscle, and human placenta; while others suggest its antioxidant properties in prostate and nervous tissue [247–250].</li> <li>II. Kulkarni et al. demonstrated an indirect relationship between OS and antioxidant status in human plasma. The authors found that chronic alcoholic patients exhibited low levels of testosterone, LH, FSH, AOE, glutathione with high levels of protein carbonyl, and TBARS in comparison to non-alcoholic patients [261].</li> <li>III. The pro-oxidant effects of testosterone is tissue specific, and the overall finding suggests that role of testosterone as an agent to induce OS or as an antioxidant agent is dependent upon the type of tissue, species, and the physiological condition.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>I. Castration resulted in increased expression of ROS-generating NAD(P)H oxidases and significantly reduced expression of key AOE (SOD2, GPx1, thioredoxin, and peroxiredoxin 5) [250].</li> <li>II. Testosterone replacement in castrated rats partially reduced expression of NAD(P)H oxidases but restored expression of SOD2, GPx1, thioredoxin, and peroxiredoxin 5 and induced a compensatory increase in expression of catalase, GR, <math>\gamma</math>-glutamyl transpeptidase, and glutathione synthetase in the regenerating ventral prostate tissue [250].</li> <li>III. Kłapcinska et al. [258] noticed that castration of male rats resulted in decreased levels of SOD, catalase, GPx and GR in the left ventricle of heart, along with lower levels of GSH and protein-thiol groups, and enhanced lipid peroxidation and higher nitrotyrosine concentrations. Increases in left ventricular tissue concentrations of <math>\alpha</math>- and <math>\gamma</math>-tocopherols seemed to be a compensatory response to enhanced OS induced by gonadectomy [258].</li> <li>IV. Prasad et al. demonstrated that administration of testosterone to mouse resulted in down-regulation of SOD, catalase, GR and GST in the prostate gland [254].</li> <li>V. Androgens decreased activities of heart AOE in rats whereas augmentation of Cu/ZnSOD expression in aorta occurred following orchidectomy [255,256].</li> <li>VI. When testosterone was injected to adult rats and the key AOE (SOD, catalase and GPx) were decreased [247].</li> </ol>

## GLI ORMONI, I ROS E GLI ANTIOSSIDANTI

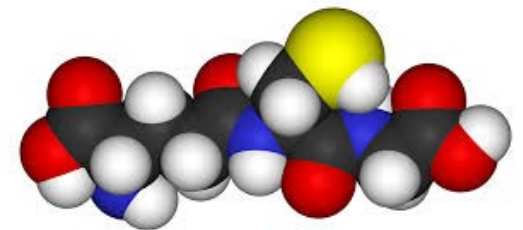
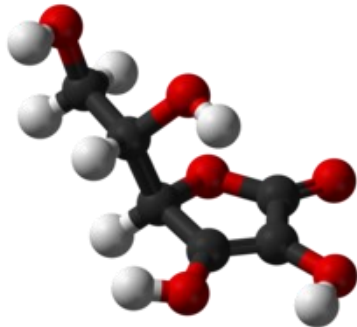
**Table 1.** Regulation of different hormones on oxidative stress and enzymatic and nonenzymatic antioxidant Defence parameters.

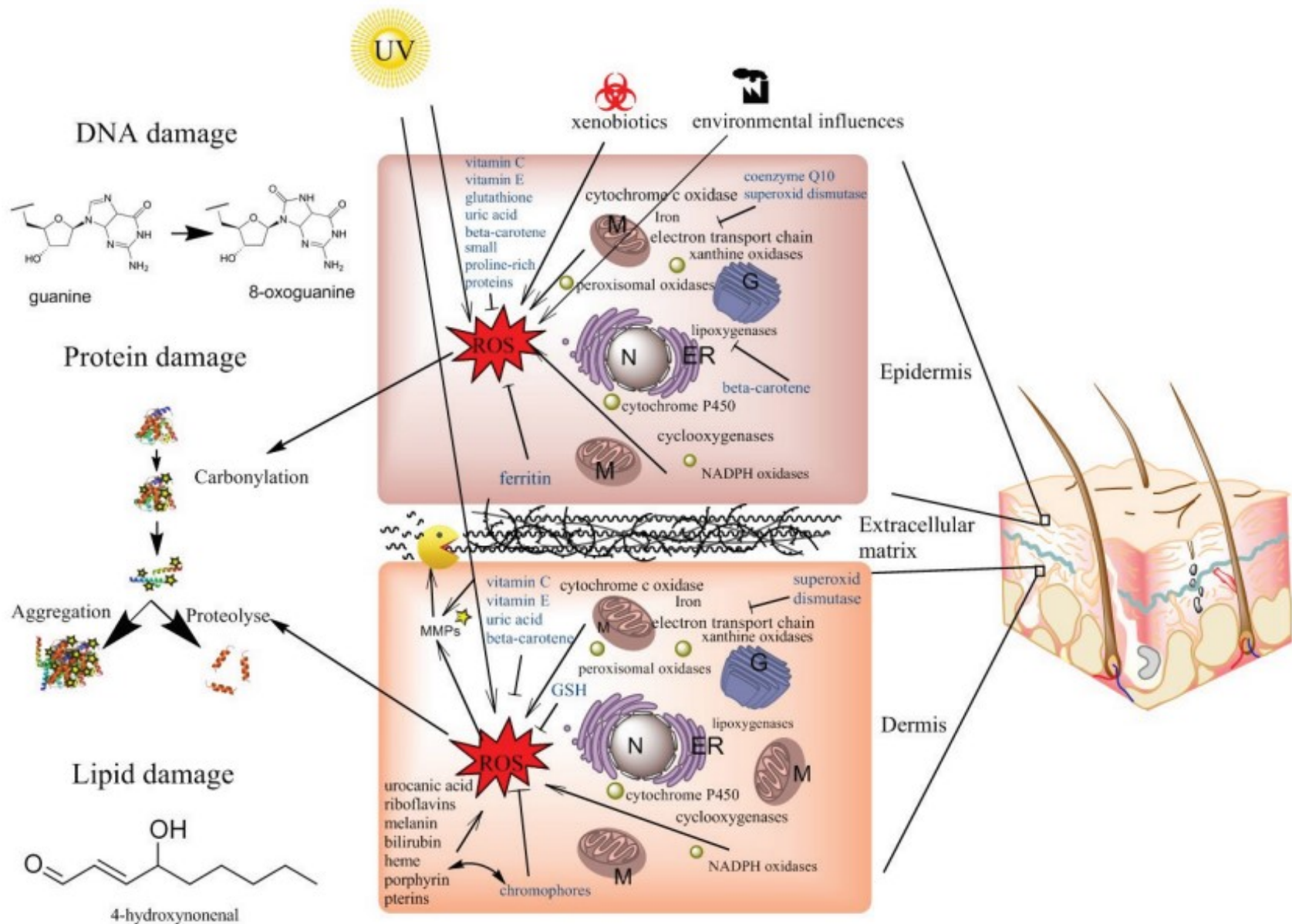
Hormones	Changes in ROS generation & oxidative stress parameters	Deviations in the antioxidant Defence parameters and Role of antioxidant treatments
Oestrogens	<ol style="list-style-type: none"> <li>I. All oestrogens have a free phenolic hydroxyl group on the A-ring that bestows antioxidant property and is the sole structural determinant for free radical scavenging [218].</li> <li>II. It most likely involves interruption of free radical chain reactions such as lipid peroxidation by rapidly donating the hydrogen atom of the phenolic OH to radicals. Reduction of phenoxyl radicals by intracellular reductants (e.g. ascorbate, thiols) and enzymes recycles the phenolic antioxidant [219].</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>I. Oestrogen acts as an antioxidant at least to some extent via stimulation of MnSOD and EC-SOD expression and activities</li> <li>II. Oestrogens modulate AOE gene expression in skeletal muscle. The antioxidant genes GPx3, GPx2, GPx1, Nox4, and Txnip were increased in both soleus and EDL muscles in ovariectomized mice 48 h after treatment with E2 [225].</li> <li>III. Bokov et al. reported that the shortened life span of ovariectomized mice was restored by E2</li> </ol>

## COME GESTIRE AL MEGLIO LE DIFESE ANTIOSSIDANTI

le principali opportunità terapeutiche delle molecole antiossidanti sono:

- prevenire l'eccessiva produzione di ossidanti che causano danni diretti alle macromolecole, che dipende dal contesto specifico e non è un valore assoluto.
- inibire la segnalazione biochimica degli ossidanti che porta agli outcomes negativi Es induzione eccessivi dell' infiammazione e della morte cellulare
- Indurre una corretta regolazione degli enzimi antiossidanti, agendo sui loro substrati e/o su molecole che ne potenziano l'attività.





Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015 Apr 21;5(2):545-89. doi: 10.3390/biom5020545. PMID: 25906193; PMCID: PMC4496685.

Valutazione dell'attacco



Test di prima linea  
(d-ROMs, MDA)



Test di seconda linea  
(FAT PROFILE®, FASTEST, IP, 8OHdG)



Valutazione globale dello stress ossidativo



Prevenzione e monitoraggio invecchiamento precoce  
e malattie correlate con lo stress ossidativo

Valutazione della difesa



Test di prima linea  
(FRAP/BAP, TAS/OXY-A, SHp)



Test di seconda linea  
(GPx, SOD, CAT, vitamine, selenio)



## d-ROMs test

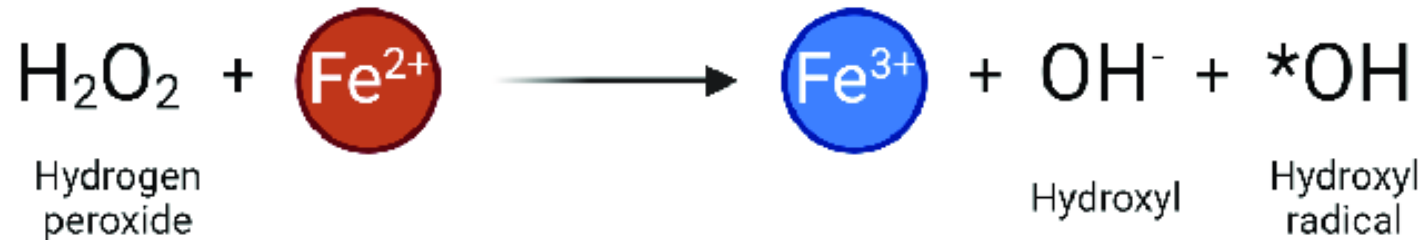
Test spettrofotometrico che consente di determinare **la concentrazione degli idroperossidi (ROOH)** su diversi substrati biochimici (generalmente plasma)

Gli idroperossidi presenti in un campione biologico, dopo aver reagito con un apposito **cromogeno** sviluppano un derivato colorato (dal rosa al rosso) rilevabile e quantificabile per via spettrofotometrica.

La concentrazione degli idroperossidi, direttamente proporzionale all'intensità del colore rilevato, viene espressa in unità di **U CARR (Carratelli)**

**1 U CARR equivale a 0.08 mg H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/dL**

## Fenton reaction



## Superoxide-driven Fenton reaction



## Valori di riferimento standard

**250-300 U CARR**  
cioè **20.08-24.00 mg/dL di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Idroperossidi (U CARR)	Idroperossidi (mg H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /dL)	Stress ossidativo (gravità)
300-320	24.08-25.60	Condizione border-line
321-340	25.68-27.20	Stress ossidativo lieve
341-400	27.28-32.00	Stress ossidativo medio
401-500	32.08-40.00	Stress ossidativo elevato
>500	>40.00	Stress ossidativo elevatissimo
Range normale: 250-300 U CARR 1 U CARR corrisponde a 0.08 mg H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /dL		

## Valori di d-ROMs in U.CARR

Valori medi +/- DS
<i>FUMO</i> 405 +/- 62
<i>ANTICONCEZIONALI</i> 440 +/- 34
<i>CICLOERGOMETRO</i> >350
<i>ARTRITE REUMATOIDE</i> 451 +/- 39
<i>IPERTRIGLICERIDEMIA</i> 374 +/- 36
<i>DIABETE NID</i> 344 +/- 30
<i>STENOSI DELLA CAROTIDE</i> 402 +/- 35
<i>IPERTENSIONE ARTERIOSA</i> 389 +/- 33

# BAP-TEST

**BAP test (biological antioxidant potential, determinazione del potenziale biologico antiossidante): test fotometrico.**

Si basa sulla capacità che ha una soluzione di ioni ferrici ( $\text{Fe}^{3+}$ ) complessati ad un cromogeno, di colorarsi quando sono ridotti a ioni ferrosi ( $\text{Fe}^{2+}$ ), come accade se si aggiunge ad essa un adeguato sistema riducente, ossia antiossidante, quale il plasma.

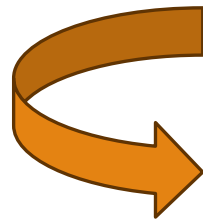
**I risultati del BAP test sono espressi in  $\mu\text{moli}$  di ferro ridotto per L di plasma esaminato.**

# BAP-TEST

Valori di Riferimento

espressi in  $\mu\text{mol/L}$  di sostanze antiossidanti come la Vitamina C

> 2200	VALORE OTTIMALE
2200 - 2000	VALORE DI ATTENZIONE O BORDER LINE
2000-1800	STATO DI DISCRETA CARENZA
1800-1600	STATO DI CARENZA
1600-1400	STATO DI FORTE CARENZA
< 1400	STATO DI FORTISSIMA CARENZA



<b>Ridotta assunzione di antiossidanti</b>	Ipovitaminosi, diete monotone
<b>Ridotto assorbimento di antiossidanti</b>	Sindromi da malassorbimento, malattia celiaca
<b>Ridotta capacità di utilizzazione di antiossidanti</b>	Deficit dei meccanismi di captazione o di trasporto
<b>Insufficienza dei sistemi enzimatici antiossidanti</b>	Fattori genetici o iatrogeni
<b>Eccessivo consumo di antiossidanti</b>	Eccessiva produzione di specie reattive
<b>Assunzione di farmaci</b>	Sovraccarico del sistema microsomiale



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGI  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO



## FATTORI AMBIENTALI ASSOCIATI AD UN CORRETTO MANAGEMENT DEL SISTEMA IMMUNITARIO NEL SOGGETTO ANZIANO:

- Gestione dello stress
- Corretta e pianificata attività fisica
- Abuso di sostanze associate ad un effetto negativo sul sistema immunitario (es alcolici, fumo di sigaretta)
- Dieta di tipo mediterraneo
- Eubiosi del microbiota intestinale



# 6 WAYS TO TAKE CONTROL OF YOUR HEALTH

Lifestyle medicine is an evidence-based approach to treating and reversing disease by replacing unhealthy behaviors with positive ones.

[www.lifestylemedicine.org](http://www.lifestylemedicine.org)

- 1 NUTRITION**  
Food is Medicine. Choose predominantly whole, plant-based foods that are rich in fiber and nutrient dense. Vegetables, fruit, beans, lentils, whole grains, nuts and seeds.
- 2 EXERCISE**  
Regular and consistent physical activity that can be maintained on a daily basis throughout life - walking, gardening, push ups and lunges - is an essential piece of the optimal health equation.
- 3 STRESS**  
Stress can lead to improved health and productivity - or it can lead to anxiety, depression, obesity, immune dysfunction and more. Helping patients recognize negative stress responses, identify coping mechanisms and reduction techniques leads to improved wellbeing.

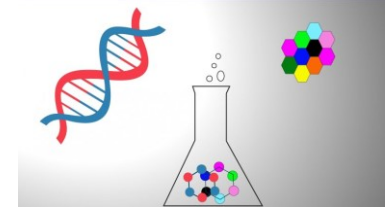
- 4 SUBSTANCE ABUSE**  
The well-documented dangers of any addictive substance use can increase risk for many cancers and heart disease. Positive behaviors that improve health include cessation of tobacco use and limiting the intake of alcohol.
- 5 SLEEP**  
Lack of, or poor quality sleep can lead to a strained immune system. Identify dietary, environmental, and coping behaviors to improve sleep health.
- 6 RELATIONSHIPS**  
Social connectedness is essential to emotional resiliency. Studies show that isolation is associated with increased mortality. Considering a patients home and community environment improves overall health.



 AMERICAN COLLEGE OF  
**Lifestyle Medicine**



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGI  
E DEGLI ODONTOIATRI  
DELLA PROVINCIA DI BERGAMO



**Dr. Giuseppe Mazzola**

EMAIL: [dr.mazzolagiuseppe@gmail.com](mailto:dr.mazzolagiuseppe@gmail.com)

CELL 329 164 0456

---

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**