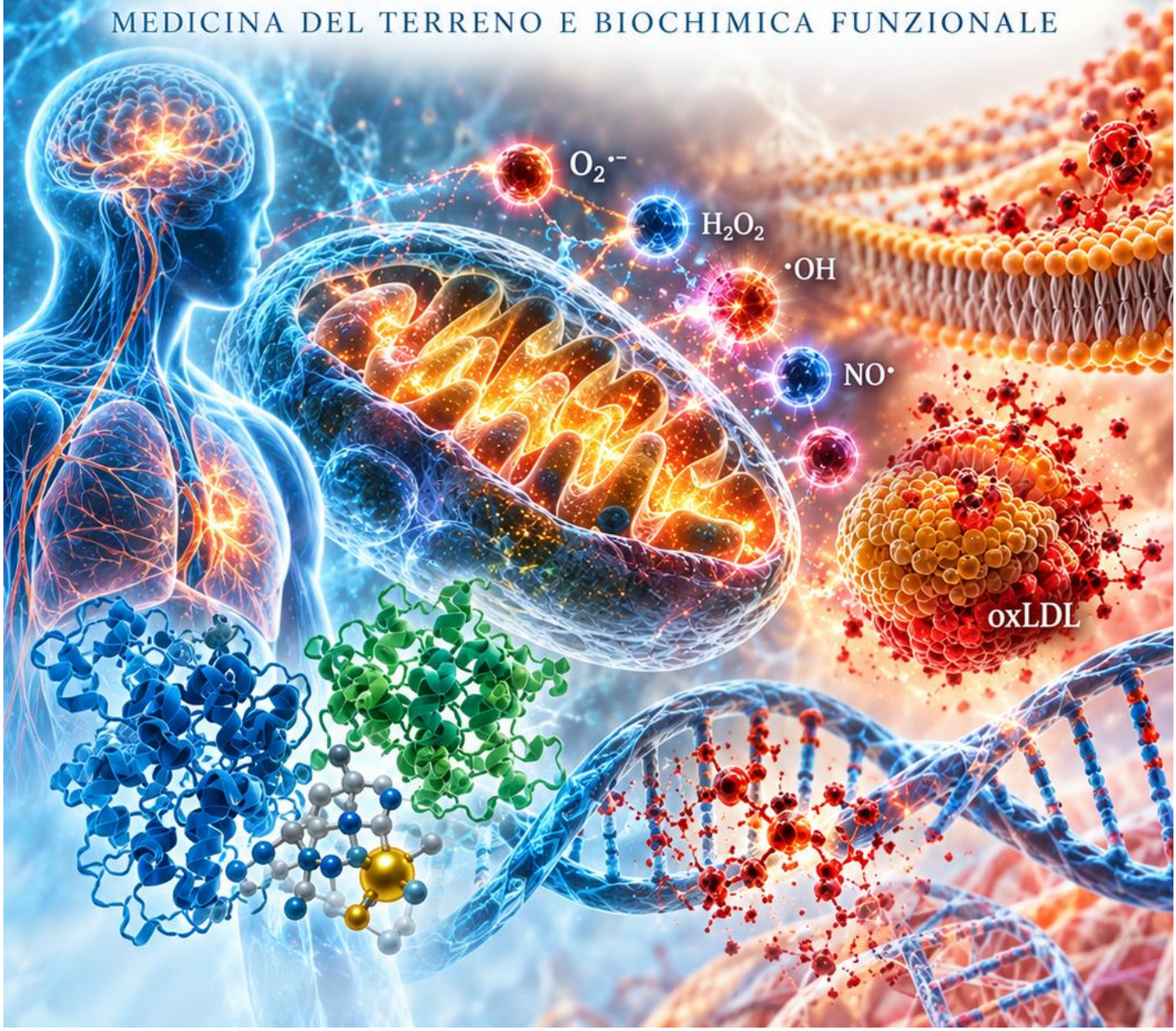
Love Your Life – Guide

Giovanni Chetta

STRESS OSSIDATIVO

Biochimica redox, danno cellulare, mitocondri e strategie di riequilibrio biologico

MEDICINA DEL TERRENO E BIOCHIMICA FUNZIONALE



STRESS OSSIDATIVO

Biochimica redox, danno cellulare, mitocondri e strategie di riequilibrio biologico

Medicina del terreno e Biochimica Funzionale

Giovanni Chetta

Versione 1.0 – 2026

Sommario

Guida alla lettura 6

Capitolo 1 – Omeostasi redox: dalla fisiologia al distress ossidativo 7

Perché “più antiossidanti” non significa automaticamente “più salute” 7

Capitolo 2 – Biochimica delle specie reattive 9

Stress nitrosativo: ossido nitrico, perossinitrito e nitratione 9

Reazioni di Fenton e disponibilità dei metalli 9

Perossidazione lipidica e reazioni a catena 9

Stress riduttivo e compartimentalizzazione redox 10

Capitolo 3 – Da dove nasce il carico ossidativo 12

Mitocondri e respirazione cellulare 12

NOX, immunità e infiammazione 12

Fonti esterne e condizioni metaboliche 13

Dalla fonte al bersaglio: leggere il processo per compartimenti 13

Capitolo 4 – I sistemi antiossidanti endogeni 15

Glutatione, NADPH e riciclo redox 15

NRF2 e KEAP1: la risposta adattativa 15

Capitolo 5 – Stress ossidativo e infiammazione cronica: cosa li distingue 17

Il circuito di amplificazione 17

Perché la hs-CRP non misura lo stress ossidativo 17

Stress ossidativo, nitrosativo, riduttivo e infiammazione: non sono sinonimi 18

Capitolo 6 – Lipidi, lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate ed endotelio 20

oxLDL e cellule schiumose 20
Glicocalice, ossido nitrico ed eNOS 20
Come interpretare il dosaggio delle oxLDL 21
Capitolo 7 – Danno a membrane, proteine, acido desossiribonucleico (DNA) e sistemi di qualità cellulare ..23
Membrane e lipidi 23
Proteine 23
DNA, RNA e 8-OHdG 23
Ferroptosi e perossidazione lipidica 23
Capitolo 8 – Mitocondri, bioenergetica e controllo di qualità 25
Potenziale di membrana, complessi respiratori e reverse electron transport 25
Cardiolipina, DNA mitocondriale (mtDNA) e adenosina trifosfato (ATP) 26
Mitofagia e dinamica mitocondriale 26
Sensori energetici, sirtuine e biogenesi mitocondriale 26
NAD+/NADH e stato redox 27
Capitolo 9 – Matrice extracellulare, glicocalice e microcircolo 28
Collagene ed elastina 28
Glicossidazione e prodotti finali della glicazione avanzata (AGE) 28
Ialuronano, proteoglicani e frammenti bioattivi 29
Microcircolo e meccanica dei tessuti 29
Capitolo 10 – Conseguenze sistemiche e invecchiamento 30
Metabolismo e insulino-resistenza 30
Sistema cardiovascolare 30
Sistema nervoso 30
Occhio, rene, fegato e muscolo 30
Invecchiamento: dalla teoria dei radicali alla geroscienza redox 30
Senescenza cellulare e secretoma associato alla senescenza 31
Oncologia: un equilibrio particolarmente delicato 31
Capitolo 11 – Cause modificabili: metabolismo, sonno, ambiente e stile di vita 32
Glicemia, eccesso calorico e composizione corporea 32
Fumo, alcool e ambiente 32

Sonno e ritmi circadiani 32
Stress psicofisico 32
Microbiota e barriera intestinale 32
Capitolo 12 – Esercizio fisico, specie reattive dell'ossigeno (ROS) e ormesi 34
La finestra adattativa 34
Allenamento di forza, endurance e HIIT 34
Antiossidanti intorno all'allenamento 35
Recupero e sovraccarico 35
Capitolo 13 – Come valutare lo stress ossidativo 36
F_2-isoprostani 36
8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG), carbonili e malondialdeide (MDA) 36
Glutatione ridotto/ossidato (GSH/GSSG), GPx, SOD e capacità antiossidante totale 36
LDL ossidate (oxLDL), mieloperossidasi (MPO) e marcatori vascolari 37
Pannello di contesto 37
Test commerciali e limiti di standardizzazione 38
Capitolo 14 – Medicina del terreno e Biochimica Funzionale 40
Prima fase: ridurre i generatori 40
Seconda fase: ricostruire la capacità adattativa 40
Terza fase: intervenire in modo mirato 40
Quarta fase: misurare e rivalutare 40
Capitolo 15 – Alimentazione e rete antiossidante 42
Pattern alimentare 42
Proteine e glutatione 42
Minerali cofattori 42
Cottura, oli e prodotti di ossidazione 42
Polifenoli: segnali, non semplici spugne di radicali 42
Capitolo 16 – Nutraceutici: utilità, limiti e criteri di impiego 44
Quando l'eccesso di antiossidanti può diventare controproducente 44
N-acetilcisteina e glutatione 44
Acido alfa-lipoico, coenzima Q10 e pirrolochinolina chinone 44

Vitamine C ed E 44
Astaxantina, curcumina, epigallocatechina gallato e sulforafano 44
Selenio, zinco e altri micronutrienti 45
Capitolo 17 – Un modello operativo di riequilibrio biologico 47
1. Definire il problema reale 47
2. Ordinare le priorità 47
3. Sostenere mitocondri, matrice extracellulare (MEC) e microcircolo 47
4. Inserire nutraceutici mirati 47
5. Monitorare 47
Glossario 49
Bibliografia 53
L'Autore 55

Guida alla lettura

Lo stress ossidativo va letto come un fenomeno biochimico e fisiologico dinamico, non come la semplice presenza di molecole «cattive» da neutralizzare. Il filo conduttore del volume è quindi la capacità dell'organismo di produrre, utilizzare, compartimentalizzare e controllare le specie reattive. Una quota di ossidazione è fisiologica e partecipa alla segnalazione cellulare; il problema nasce quando intensità, durata o sede del segnale superano la capacità di adattamento e riparazione.

Stress ossidativo e infiammazione cronica vengono spesso sovrapposti nel linguaggio comune, mentre descrivono processi differenti. Possono alimentarsi a vicenda e coesistere nello stesso quadro biologico senza essere equivalenti. Un marcatore infiammatorio non diventa quindi, per questo solo motivo, un marcatore di stress ossidativo; allo stesso modo, un danno ossidativo può essere presente senza una risposta infiammatoria sistemica misurabile.

La medicina del terreno e la Biochimica Funzionale forniscono la cornice integrativa del volume. La lettura mette in relazione metabolismo glucidico e lipidico, funzione mitocondriale, sonno e ritmi circadiani, esercizio fisico, composizione corporea, alimentazione, microbiota, microcircolo, matrice extracellulare, esposizioni ambientali, farmaci e nutraceutici. Questa prospettiva affianca la valutazione clinica: non sostituisce la diagnosi medica e non attribuisce a un singolo biomarcatore un significato diagnostico autonomo.

Ogni capitolo esplicita sigle e acronimi alla prima occorrenza. Il Glossario, richiamato anche nella Guida alla lettura, raccoglie i termini principali per una consultazione rapida. Le tabelle grigliate condensano i passaggi biochimici e le implicazioni pratiche; le figure mostrano i rapporti tra fonti ossidanti, sistemi di difesa, mitocondri, lipoproteine, matrice extracellulare e adattamento all'esercizio.

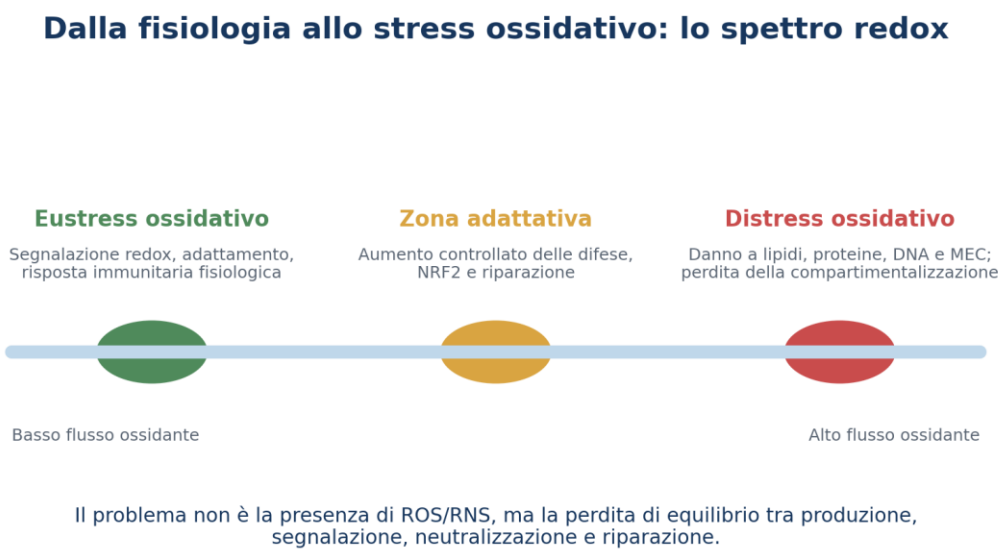
Messaggio chiave
L'obiettivo biologico non consiste nell'azzerare le specie reattive, ma nel mantenere una omeostasi redox capace di sostenere segnalazione, difesa, adattamento e riparazione senza trasformarsi in danno persistente.

Capitolo 1 – Omeostasi redox: dalla fisiologia al distress ossidativo

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) e le specie reattive dell'azoto (RNS, Reactive Nitrogen Species) appartengono alla normale biologia aerobica. In condizioni fisiologiche partecipano alla trasduzione dei segnali, alla modulazione enzimatica, alla risposta immunitaria, all'adattamento all'esercizio e alla regolazione del tono vascolare. La loro presenza, da sola, non indica quindi una condizione patologica.

L'omeostasi redox non corrisponde a una bilancia immobile tra «ossidanti» e «antiossidanti». La cellula governa flussi ossidanti diversi nei vari compartimenti, in particolare citosol, mitocondri, perossisomi, reticolo endoplasmatico e spazio extracellulare. Una stessa molecola può trasmettere un segnale utile oppure provocare danno in funzione di concentrazione, durata e sede di formazione.

Un aumento contenuto e transitorio delle specie reattive può generare eustress ossidativo, cioè un segnale capace di attivare risposte adattative. Il distress ossidativo compare invece quando il flusso ossidante diventa eccessivo, persistente o mal compartimentalizzato e modifica lipidi, proteine, acidi nucleici e matrice extracellulare. In quel momento i sistemi di riparazione non compensano più efficacemente il danno.



Lo spettro redox: l'ossidazione fisiologica sostiene la segnalazione, mentre il distress ossidativo compare quando il carico supera la capacità di controllo e riparazione.

Perché "più antiossidanti" non significa automaticamente "più salute"

Le reazioni redox servono anche a comunicare. Sopprimere indiscriminatamente le specie reattive può attenuare segnali necessari alla biogenesi mitocondriale, all'adattamento muscolare e ad

alcune funzioni immunitarie. L'effetto di un antiossidante cambia quindi con dose, timing, tessuto coinvolto, stato nutrizionale e livello di stress ossidativo di partenza.

Mantenere l'omeostasi redox richiede più strategie contemporaneamente: limitare la formazione eccessiva di ossidanti, trasformare o intercettare le specie reattive, riciclare gli antiossidanti, riparare le molecole danneggiate e rimuovere organelli o proteine non più funzionali. La qualità dell'adattamento conta quanto la capacità di neutralizzazione.

In sintesi
Le ROS e le RNS svolgono funzioni fisiologiche quando il loro flusso è controllato. Il distress ossidativo descrive una perdita di controllo redox con danno molecolare persistente. L'obiettivo funzionale consiste nel recuperare capacità di adattamento e riparazione, non nel sopprimere ogni segnale ossidante.

Capitolo 2 – Biochimica delle specie reattive

Tra le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) rientrano molecole radicaliche e non radicaliche. Il radicale superossido ($O_2\bullet^-$) possiede un elettrone spaiato. Il perossido di idrogeno (H_2O_2), pur non essendo un radicale, è relativamente stabile e può diffondere o essere trasportato tra compartimenti, assumendo un ruolo rilevante nella segnalazione redox. Il radicale ossidrile (•OH) è invece estremamente reattivo e colpisce soprattutto le molecole vicine al punto in cui si forma.

Le specie reattive dell'azoto (RNS, Reactive Nitrogen Species) comprendono l'ossido nitrico (NO•) e diversi prodotti derivati dalle sue reazioni. L'NO• è indispensabile per la vasodilatazione e per numerosi segnali cellulari. Se incontra superossido può generare perossinitrito ($ONOO^-$), specie ossidante e nitrante capace di modificare proteine, lipidi e componenti della matrice extracellulare.

Stress nitrosativo: ossido nitrico, perossinitrito e nitratione

Si parla di stress nitrosativo quando produzione e gestione delle specie reattive dell'azoto superano la capacità di controllo locale. Le ossido nitrico sintasi neuronale, inducibile ed endoteliale (nNOS, iNOS ed eNOS, nitric oxide synthases) producono ossido nitrico (NO•) in contesti fisiologici differenti. In presenza di elevate concentrazioni di superossido ($O_2\bullet^-$), NO• può formare quantità rilevanti di perossinitrito ($ONOO^-$). Il perossinitrito ossida lipidi e tioli e può nitratare residui di tirosina; la 3-nitrotirosina viene perciò utilizzata soprattutto come indicatore di esposizione a specie nitranti, tenendo conto dei limiti legati al campione e al metodo analitico.

Nel comparto vascolare, il disaccoppiamento dell'ossido nitrico sintasi endoteliale può trasformare un enzima normalmente orientato alla produzione di NO• in una fonte di superossido. La disponibilità di tetraidrobiopterina, lo stato redox dei cofattori e l'ambiente ossidativo concorrono a determinare la direzione del processo. Stress ossidativo e stress nitrosativo si intrecciano quindi senza essere sinonimi.

Reazioni di Fenton e disponibilità dei metalli

In presenza di ferro ferroso (Fe^{2+}), il perossido di idrogeno può generare radicale ossidrile attraverso la reazione di Fenton. Il ferro resta indispensabile per emoglobina, enzimi e metabolismo energetico; il problema riguarda la quota labile non correttamente sequestrata, che può amplificare il danno ossidativo. Anche il rame partecipa a reazioni redox analoghe. Per questo lo stato del ferro va interpretato attraverso un quadro complessivo e non attraverso la sola ferritina, che è anche una proteina di fase acuta.

Perossidazione lipidica e reazioni a catena

Gli acidi grassi polinsaturi di membrana sono particolarmente vulnerabili alla perossidazione. L'estrazione di un idrogeno può formare un radicale lipidico che reagisce con l'ossigeno, genera un radicale perossilico e propaga la reazione. Prodotti secondari come malondialdeide (MDA) e 4-idrossinonenale (4-HNE) possono poi diffondere e formare addotti con proteine e acidi nucleici. La lesione iniziale di un singolo lipide può così estendersi a una rete di modificazioni molecolari.

Stress riduttivo e compartimentalizzazione redox

L'omeostasi redox può perdere equilibrio anche verso un eccesso di potere riducente. Lo stress riduttivo, o reductive distress, compare quando gli equivalenti riducenti eccedono la capacità del sistema di utilizzarli mantenendo gradienti redox appropriati. Un eccesso persistente di glutatione ridotto, nicotinammide adenina dinucleotide ridotta o nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto può interferire con ponti disolfuro, segnali basati sulle cisteine, proteostasi e metabolismo. Essere «più riducenti» dunque non equivale automaticamente a essere in una condizione più fisiologica.

Non esiste un unico stato redox valido per tutta la cellula. Citosol, mitocondri, reticolo endoplasmatico, perossisomi e spazio extracellulare mantengono coppie redox e sistemi tampone differenti. Le modificazioni reversibili delle cisteine di proteine regolatorie funzionano come veri redox switch; perossiredossine e tioredossine partecipano sia alla rimozione dei perossidi sia alla trasmissione controllata del segnale.

Specie	Natura	Origine tipica	Significato biologico
$O_2\bullet^-$	Radicale	Mitocondri, NADPH ossidasi, xantina ossidasi	Precursore di altre specie; segnale e potenziale fonte di danno.
H_2O_2	Non radicale	Dismutazione del superossido, ossidasi	Segnale redox importante; a concentrazioni elevate favorisce danno.
•OH	Radicale	Reazioni tipo Fenton	Altissima reattività locale; danneggia lipidi, proteine e DNA.
NO•	Radicale	Ossido nitrico sintasi	Vasodilatazione e segnalazione; può reagire con il superossido.
$ONOO^-$	Non radicale reattivo	Reazione tra NO• e $O_2\bullet^-$	Ossidazione e nitrazione di biomolecole.
$^1O_2$	Ossigeno singoletto	Foto-ossidazione e reazioni specifiche	Può ossidare lipidi e proteine, soprattutto in condizioni fotochimiche.

Fermati un attimo

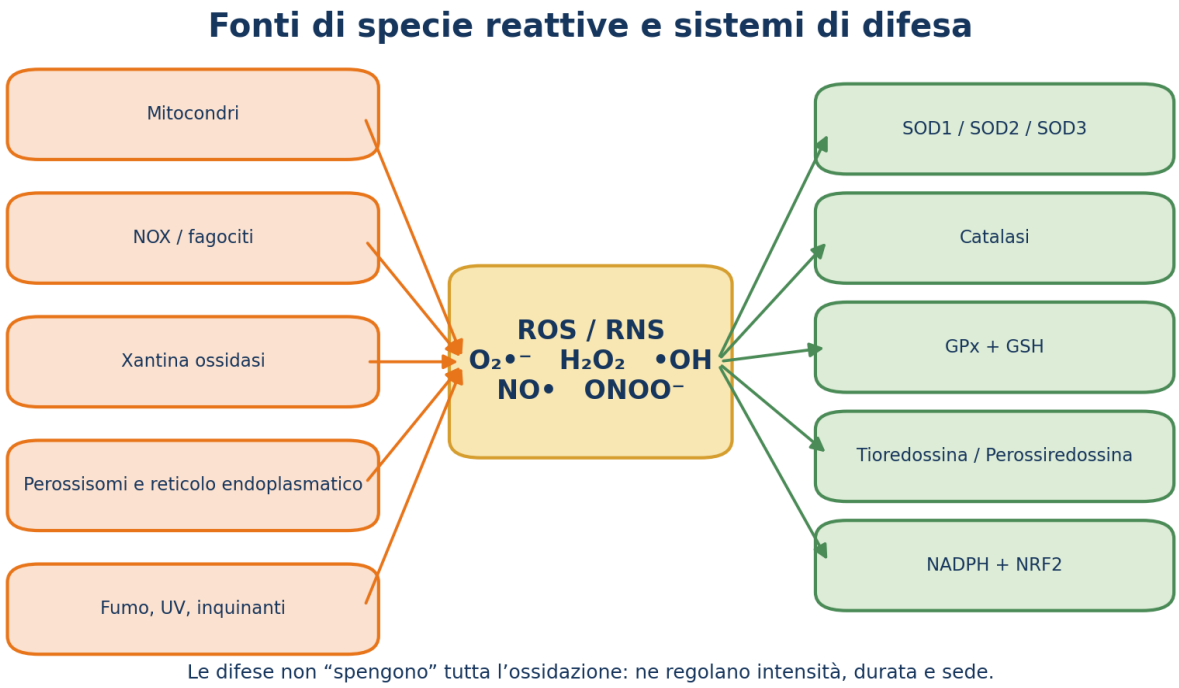
La parola "radicale libero" non è sinonimo di stress ossidativo. Alcune specie reattive non sono radicali e, soprattutto, lo stress ossidativo riguarda la perturbazione del sistema redox e le sue conseguenze, non la semplice presenza di una molecola reattiva.

In sintesi

La chimica redox comprende specie con reattività e durata molto diverse. Il perossido di idrogeno può agire come segnale fisiologico oppure, in condizioni sfavorevoli, alimentare reazioni dannose. Metalli di transizione, lipidi polinsaturi e compartimentalizzazione influenzano profondamente la propagazione del danno.

Capitolo 3 – Da dove nasce il carico ossidativo

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) nascono da processi endogeni e da esposizioni esterne. I mitocondri ne rappresentano una fonte importante ma non esclusiva. Le nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ossidasi (NADPH ossidasi o NOX) producono ROS in modo regolato; la xantina ossidasi interviene nel metabolismo delle purine; perossisomi e reticolo endoplasmatico generano specie reattive durante specifiche reazioni metaboliche. Anche le cellule immunitarie producono ROS intenzionalmente come parte della risposta antimicrobica.



Le principali fonti di specie reattive e i sistemi che ne controllano intensità, durata e compartimentalizzazione.

Mitocondri e respirazione cellulare

La catena di trasporto degli elettroni non opera con efficienza assoluta. Una piccola quota di elettroni può raggiungere direttamente l'ossigeno e formare superossido. Entro limiti fisiologici questo flusso partecipa alla segnalazione; quando aumenta in modo persistente può invece contribuire al danno mitocondriale e cellulare.

NOX, immunità e infiammazione

Le nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ossidasi (NADPH ossidasi o NOX) sono enzimi specializzati nella produzione regolata di specie reattive. La NADPH ossidasi 2 (NOX2), molto studiata nelle cellule fagocitarie, genera superossido durante il burst respiratorio. Isoforme diverse operano anche in endotelio, muscolo e altri tessuti, dove le specie prodotte partecipano alla segnalazione oltre che alla difesa.

Fonti esterne e condizioni metaboliche

Fumo, radiazioni ultraviolette, alcuni inquinanti atmosferici, solventi, metalli e numerosi xenobiotici possono aumentare la produzione di specie reattive direttamente o attraverso i sistemi di detossificazione. Anche condizioni interne come iperglicemia, eccesso calorico cronico, steatosi, obesità viscerale, ischemia-riperfusione, infezioni e allenamento eccessivo senza recupero possono spostare il sistema verso il distress ossidativo.

Dalla fonte al bersaglio: leggere il processo per compartimenti

Fonte	Specie prevalenti	Compartimento	Bersagli	Difese / controllo
Mitocondri	$O_2^{\bullet -}$, H_2O_2	Matrice e membrane mitocondriali	Cardiolipina, mtDNA, enzimi	SOD2, GPx, perossiredossine, mitofagia
NADPH ossidasi (NOX)	$O_2^{\bullet -}$, H_2O_2	Membrane e compartimenti specifici	Proteine di segnale, endotelio	SOD, catalasi, perossiredossine, controllo della NOX
Fagociti / MPO	HOCl e altre specie	Fagolisosoma e ambiente extracellulare	Patogeni, proteine circostanti	Compartimentalizzazione, antiossidanti locali
Perossisomi / RE	H_2O_2 e specie derivate	Perossisomi e reticolo endoplasmatico	Lipidi e proteine	Catalasi, perossiredossine, controllo proteostatico
Fumo / UV / inquinanti	Specie multiple, elettrofili	Cute, polmone, sangue, tessuti esposti	Lipidi, proteine, DNA, MEC	Barriere, glutatione, NRF2, riparazione e rimozione della fonte

Fattore	Meccanismo prevalente	Nota interpretativa
Iperglicemia	Aumento del flusso mitocondriale, glicazione e attivazione di vie pro-ossidanti.	Il carico glicemico cronico è più rilevante del singolo picco occasionale.
Fumo	Radicali, aldeidi reattive, stress endoteliale e consumo di antiossidanti.	Il beneficio maggiore deriva dalla rimozione dell'esposizione, non dall'aggiunta di integratori.
UV	Foto-ossidazione, danno al DNA e attivazione di metalloproteinasi.	La pelle possiede sistemi antiossidanti ma l'esposizione cumulativa può superarli.
Esercizio intenso	Aumento transitorio di ROS/RNS e attività enzimatica.	È adattativo se seguito da recupero adeguato; può diventare dannoso se il carico eccede la capacità di recupero.
Ferro labile	Catalisi di reazioni tipo Fenton.	Il ferro è essenziale; il problema è la disponibilità non correttamente controllata, non il ferro in sé.

Fonte	Specie prevalenti	Compartimento	Bersagli	Difese / controllo
Inquinanti e xenobiotici		Redox cycling, metabolismo epatico, danno mitocondriale.	Il rischio dipende da dose, durata, via di esposizione e suscettibilità individuale.	

In sintesi

Le fonti di ROS sono fisiologiche e patologiche, endogene ed esterne. Il contesto metabolico determina se una fonte ossidante resta controllata oppure diventa persistente. La prima strategia di riequilibrio consiste nel ridurre le fonti modificabili prima di aggiungere antiossidanti.

Capitolo 4 – I sistemi antiossidanti endogeni

Il controllo delle specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) dipende da una rete di difese enzimatiche e non enzimatiche. Le superossido dismutasi (SOD) convertono il superossido in perossido di idrogeno; catalasi e glutatione perossidasi riducono successivamente il perossido. L'efficacia del sistema deriva dal coordinamento tra compartimenti più che dall'azione isolata di un singolo antiossidante.

Glutatione, NADPH e riciclo redox

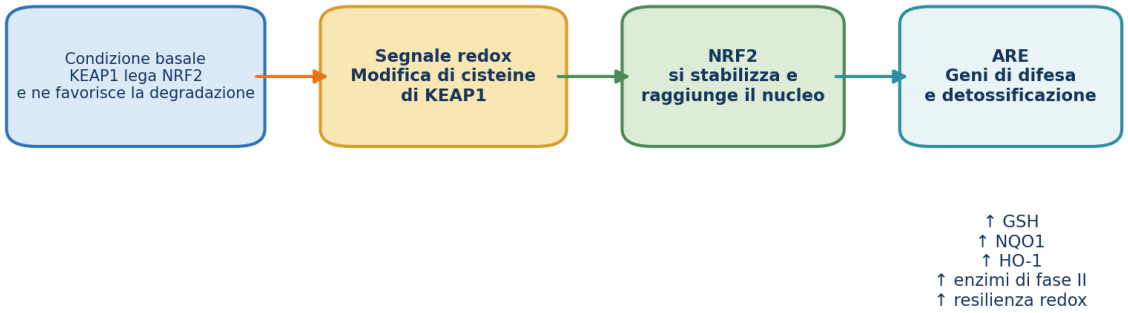
Il glutatione ridotto (GSH) è un tripeptide formato da glutammato, cisteina e glicina. La glutatione perossidasi (GPx), famiglia di enzimi con isoforme selenio-dipendenti, utilizza GSH per ridurre perossidi e produce glutatione ossidato (GSSG). La glutatione reduttasi rigenera GSH usando nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto (NADPH). Questo ciclo collega disponibilità di substrati, micronutrienti e metabolismo energetico.

NRF2 e KEAP1: la risposta adattativa

Il fattore nucleare eritroide 2-correlato 2 (NRF2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) coordina una parte centrale della risposta citoprotettiva. In condizioni basali la proteina Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1) ne favorisce la degradazione; modificazioni redox di KEAP1 permettono invece a NRF2 di accumularsi e raggiungere il nucleo, dove aumenta l'espressione di geni coinvolti nella difesa antiossidante, nella coniugazione e nella detossificazione.

Tra i bersagli di NRF2 rientrano enzimi come NAD(P)H chinone deidrogenasi 1 (NQO1), eme ossigenasi 1 (HO-1), subunità della glutammato-cisteina ligasi e glutatione S-transferasi. La risposta NRF2 non equivale a una generica "azione antiossidante": essa rimodella la capacità della cellula di affrontare uno stress e di tornare verso l'omeostasi.

KEAP1–NRF2: dalla modifica redox alla risposta citoprotettiva



NRF2 non "neutralizza" direttamente tutti i ROS: aumenta la capacità della cellula di gestire lo stress e recuperare l'omeostasi.

KEAP1–NRF2: il segnale redox modifica la disponibilità di NRF2 e rimodella la capacità citoprotettiva, senza eliminare indiscriminatamente le specie reattive.

Sistema	Cofattori o substrati	Funzione prevalente
SOD1 / SOD3	Rame, zinco	Dismutazione del superossido in H_2O_2.
SOD2	Manganese	Controllo del superossido nel mitocondrio.
Catalasi	Eme	Conversione del perossido di idrogeno in acqua e ossigeno.
GPx	GSH; alcune isoforme richiedono selenio	Riduzione di H_2O_2 e idroperossidi lipidici.
Glutatione reduttasi	NADPH	Rigenera GSH da GSSG.
Perossiredossine / tioredossina	Tioredossina e NADPH	Sensori e regolatori fini del perossido di idrogeno.
NRF2–KEAP1	Segnali elettrofili e redox	Aumenta l'espressione di numerosi geni citoprotettivi.

Messaggio chiave

Una buona difesa redox dipende da enzimi, cofattori, disponibilità di substrati, NADPH e capacità di attivare programmi adattativi. La semplice assunzione di una molecola "antiossidante" non sostituisce questa rete.

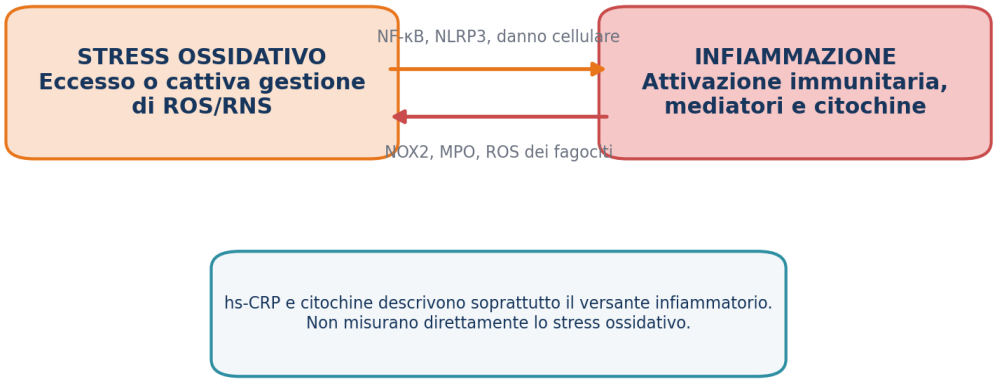
In sintesi

Il sistema antiossidante endogeno è una rete coordinata e non un singolo enzima. Glutatione e NADPH collegano metabolismo, detossificazione e difesa dai perossidi. NRF2 regola programmi citoprotettivi che aumentano la resilienza cellulare.

Capitolo 5 – Stress ossidativo e infiammazione cronica: cosa li distingue

Stress ossidativo e infiammazione si incontrano spesso ma descrivono fenomeni diversi. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) possono attivare vie pro-infiammatorie; nello stesso tempo, neutrofili, macrofagi e altri effettori immunitari producono specie reattive durante la risposta infiammatoria. Si crea così un circuito di amplificazione che non autorizza a usare i due termini come sinonimi.

Stress ossidativo e infiammazione: processi distinti che possono amplificarsi



Stress ossidativo e infiammazione possono alimentarsi reciprocamente senza essere sinonimi.

Il circuito di amplificazione

Un aumento persistente di specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) può favorire l'attivazione del fattore nucleare kappa B (NF-κB, Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) e, in alcuni contesti, dell'inflammasoma NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3). Queste vie possono aumentare la produzione di mediatori infiammatori. A loro volta neutrofili, monociti e macrofagi attivati generano ROS attraverso la NADPH ossidasi 2 (NOX2) e la mieloperossidasi (MPO), amplificando il carico ossidante locale.

Perché la hs-CRP non misura lo stress ossidativo

La proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein) informa soprattutto sullo stato infiammatorio sistemico di basso grado e sul rischio cardiovascolare. Non misura direttamente la produzione di specie reattive né quantifica il danno ossidativo. Un valore elevato può accompagnare uno stato pro-ossidante ma l'interpretazione deve restare distinta.

Stress ossidativo, nitrosativo, riduttivo e infiammazione: non sono sinonimi

Processo	Definizione operativa	Molecole prevalenti	Marcatori / indizi	Rapporto con gli altri processi
Stress ossidativo	Eccesso o cattiva gestione di specie ossidanti	ROS, perossidi, elettrofili	Perossidazione lipidica, carbonili, 8-OHdG, oxLDL	Può attivare infiammazione ma può esistere anche senza hs-CRP elevata.
Stress nitrosativo	Eccesso o cattiva gestione di specie reattive dell'azoto	NO•, $ONOO^-$, specie nitranti	3-nitrotirosina e altri prodotti di nitratione	Si sovrappone allo stress ossidativo, soprattutto quando NO• e superossido coesistono.
Stress riduttivo	Eccesso persistente di potere riducente	GSH, NADH, NADPH e coppie redox sbilanciate	Rapporti redox e marcatori contestuali; nessun singolo test universale	Può alterare segnalazione, proteostasi e adattamento; non equivale a "protezione antiossidante".
Infiammazione cronica	Attivazione persistente di vie immunitarie e mediatorie	Citochine, chemochine, eicosanoidi, proteine di fase acuta	hs-CRP, fibrinogeno, citochine selezionate	Può aumentare ROS/RNS attraverso fagociti e sistemi enzimatici.

Aspetto	Stress ossidativo	Infiammazione cronica di basso grado
Definizione	Perturbazione della rete redox con segnali e/o danno ossidativo eccessivi.	Attivazione persistente di vie immunitarie e mediatorie a bassa intensità.
Molecole tipiche	ROS, RNS, perossidi lipidici, carbonili, prodotti di ossidazione.	Citochine, chemochine, proteine di fase acuta e mediatori lipidici.
Marcatori possibili	F_2-isoprostani, 8-OHdG, carbonili proteici, oxLDL, MDA.	hs-CRP, fibrinogeno, alcune citochine e altri indicatori contestuali.
Rapporto tra i processi	Può attivare segnali infiammatori.	Può aumentare la produzione di ROS/RNS tramite cellule ed enzimi immunitari.
Errore comune	Interpretare ogni ROS come prova di infiammazione.	Interpretare ogni aumento di hs-CRP come prova diretta di stress ossidativo.

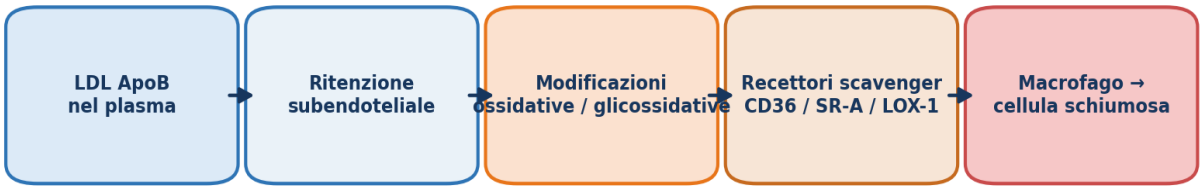
In sintesi

Stress ossidativo e infiammazione sono processi interconnessi ma distinti. I biomarcatori dei due fenomeni non sono intercambiabili. La corretta lettura funzionale richiede di capire quale processo è dominante e quale è secondario nel singolo contesto.

Capitolo 6 – Lipidi, lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate ed endotelio

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) possono modificare acidi grassi, fosfolipidi e lipoproteine. Le lipoproteine a bassa densità (LDL, Low-Density Lipoproteins) diventano particolarmente rilevanti quando entrano nella parete arteriosa e subiscono modificazioni ossidative o di altro tipo. La quantità di particelle aterogene resta però un determinante fondamentale: l'ossidazione non sostituisce il ruolo del carico di apolipoproteina B.

Dalla ritenzione delle LDL alla cellula schiumosa



La presenza di oxLDL segnala modificazione delle particelle, ma il rischio vascolare dipende anche dal numero di particelle aterogene, dalla pressione, dal metabolismo glucidico, dal fumo e dalla funzione endoteliale.

Sequenza concettuale che collega ritenzione delle LDL, modificazioni ossidative, recettori scavenger e formazione della cellula schiumosa.

oxLDL e cellule schiumose

Le lipoproteine a bassa densità (LDL) modificate possono essere riconosciute da recettori scavenger come il cluster of differentiation 36 (CD36), recettore transmembrana con funzione scavenger, e lo scavenger receptor class A (SR-A) sui macrofagi. Anche il lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) partecipa al riconoscimento di LDL ossidate in diversi tipi cellulari. A differenza del recettore classico per LDL, questi sistemi non vengono regolati nello stesso modo dal contenuto intracellulare di colesterolo. L'accumulo di lipidi può trasformare il macrofago in cellula schiumosa e contribuire alla progressione della lesione aterosclerotica.

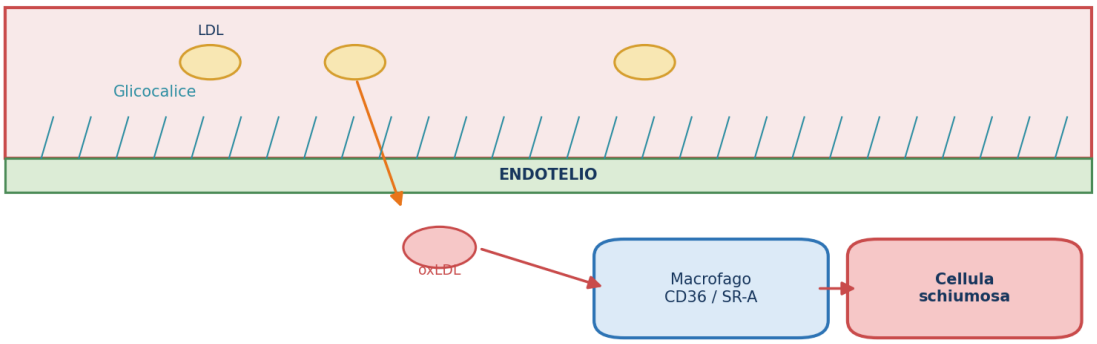
Glicocalice, ossido nitrico ed eNOS

Il glicocalice endoteliale forma uno strato ricco di proteoglicani e glicoproteine sulla superficie luminale dei vasi. Partecipa alla meccanotrasduzione, modula la permeabilità e protegge l'endotelio dal contatto diretto con cellule e macromolecole circolanti. Stress ossidativo,

iperglicemia, infiammazione e alterazioni emodinamiche possono comprometterne struttura e funzione.

L'ossido nitrico (NO•) prodotto dall'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS, endothelial nitric oxide synthase) è un importante mediatore vasodilatatore e antiaggregante. L'ossidazione della tetraidrobiopterina (BH4), un cofattore di eNOS, può favorire il cosiddetto disaccoppiamento dell'enzima: in questa condizione eNOS produce più superossido e meno NO•, peggiorando ulteriormente la funzione endoteliale.

Endotelio, glicocalice e modificazione delle LDL



Shear stress e NO sostengono la funzione endoteliale; iperglicemia, fumo e stress ossidativo possono danneggiare il glicocalice.

Endotelio e glicocalice: la ritenzione subendoteliale favorisce modificazioni delle LDL e il riconoscimento da parte dei recettori scavenger.

Come interpretare il dosaggio delle oxLDL

Il dosaggio delle LDL ossidate (oxLDL, oxidized LDL) può aggiungere informazioni in alcuni contesti di ricerca o di valutazione avanzata. Non ha però lo stesso grado di standardizzazione dei marcatori lipidici comunemente usati nella pratica clinica. Il dato acquista valore soltanto se viene letto insieme al numero di particelle aterogene, al profilo metabolico e al rischio cardiovascolare complessivo.

Messaggio chiave
Ridurre lo stress ossidativo vascolare non significa "neutralizzare" le LDL con un antiossidante. Significa soprattutto ridurre il numero di particelle aterogene quando necessario, migliorare il terreno metabolico, proteggere l'endotelio e limitare i fattori che favoriscono la modificazione delle lipoproteine.

In sintesi

La modificazione ossidativa delle LDL è parte del processo aterogenico, soprattutto nella parete arteriosa. Il glicocalice e la produzione di NO sono bersagli importanti del carico ossidativo vascolare. Il dosaggio delle oxLDL è interessante ma va interpretato con cautela e nel contesto del rischio cardiovascolare complessivo.

Capitolo 7 – Danno a membrane, proteine, acido desossiribonucleico (DNA) e sistemi di qualità cellulare

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) e le specie reattive dell'azoto (RNS, Reactive Nitrogen Species) possono modificare tutte le principali classi di biomolecole. La conseguenza dipende da sede, intensità e durata dell'esposizione oltre che dalla possibilità di riparare o rimuovere la struttura danneggiata. Non tutte le ossidazioni hanno quindi lo stesso peso biologico.

Membrane e lipidi

La perossidazione dei fosfolipidi altera fluidità, permeabilità e organizzazione dei microdomini di membrana. I prodotti secondari come malondialdeide (MDA) e 4-idrossinonenale (4-HNE) possono formare addotti con proteine e DNA. La membrana mitocondriale interna, ricca di cardiolipina, è un bersaglio particolarmente importante perché la sua integrità è necessaria per la fosforilazione ossidativa.

Proteine

Le proteine possono subire carbonilazione, ossidazione di residui solforati, nitrazione della tirosina e formazione di legami crociati. Alcune modificazioni sono reversibili e fanno parte della segnalazione; altre alterano in modo permanente conformazione, attività enzimatica o capacità di interazione. Il sistema ubiquitina-proteasoma e l'autofagia rimuovono proteine danneggiate ma una produzione eccessiva può portare ad aggregazione e perdita di proteostasi.

DNA, RNA e 8-OHdG

Il DNA può subire modificazioni delle basi, rotture di filamento e altre lesioni ossidative. L'8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) è uno dei prodotti più studiati dell'ossidazione della guanina e può essere misurata in diverse matrici biologiche. Il suo significato dipende comunque da metodo, campione e contesto, perché riflette un processo dinamico di danno e riparazione.

Ferroptosi e perossidazione lipidica

La ferroptosi è una forma regolata di morte cellulare caratterizzata dall'accumulo di perossidi lipidici dipendente dal ferro. La glutatione perossidasi 4 (GPx4) limita questo processo riducendo i perossidi dei fosfolipidi. Disponibilità di ferro labile, composizione delle membrane e stato del glutatione concorrono quindi a determinare la vulnerabilità alla ferroptosi.

Bersaglio	Modificazione	Possibili conseguenze	Marcatori usati in ricerca/clinica avanzata
Lipidi	Perossidazione, idroperossidi, aldeidi reattive	Membrane meno efficienti, segnali alterati, danno a catena	F_2-isoprostani, MDA, 4-HNE.
Proteine	Carbonilazione, nitrazione, ossidazione di tioli	Perdita di funzione, aggregazione, proteostasi alterata	Carbonili proteici, 3-nitrotirosina.

Bersaglio	Modificazione	Possibili conseguenze	Marcatori usati in ricerca/clinica avanzata
DNA	Ossidazione delle basi e rotture	Mutazioni, senescenza, attivazione della riparazione	8-OHdG e altri prodotti ossidati.
Lipoproteine	Ossidazione di lipidi e ApoB	Aumento della capacità pro-aterogena	oxLDL, fosfolipidi ossidati.
MEC	Ossidazione, frammentazione, cross-link anomali	Alterazioni meccaniche e di segnalazione	Marcatori specifici ancora soprattutto di ricerca.

In sintesi

Il danno ossidativo interessa lipidi, proteine, DNA e strutture extracellulari. La capacità di riparazione, ricambio e rimozione è parte integrante della resilienza redox. La ferroptosi evidenzia il legame tra ferro, glutatione, GPx4 e perossidazione delle membrane.

Capitolo 8 – Mitocondri, bioenergetica e controllo di qualità

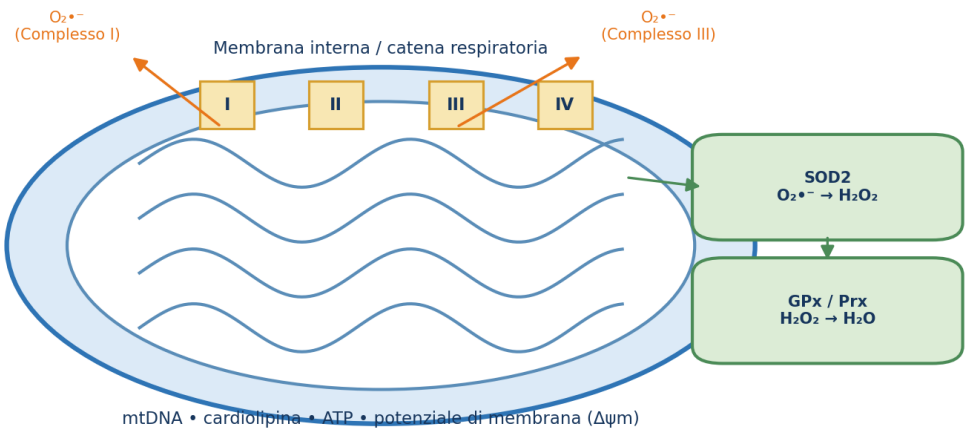
I mitocondri sono una fonte e al tempo stesso un bersaglio delle specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species). I complessi I e III della catena respiratoria possono contribuire alla formazione di superossido ma la quantità prodotta dipende dallo stato energetico, dal flusso degli elettroni, dal potenziale di membrana e dalla disponibilità dei substrati. La produzione mitocondriale di ROS non è quindi un semplice "errore", perché partecipa anche a segnali adattativi.

Potenziale di membrana, complessi respiratori e reverse electron transport

Il potenziale di membrana mitocondriale (Δψm) contribuisce alla forza proton-motrice che sostiene la sintesi di adenosina trifosfato. Se il flusso elettronico rallenta o la catena respiratoria si sovraccarica, cresce la probabilità che alcuni elettroni raggiungano direttamente l'ossigeno. La conseguenza può essere un aumento della produzione di superossido, soprattutto in specifici siti dei complessi I e III.

In alcune condizioni gli elettroni possono scorrere in senso inverso dal pool dell'ubichinolo verso il complesso I. Questo fenomeno, definito reverse electron transport, può generare quantità elevate di specie reattive. Non rappresenta necessariamente un'anomalia: può partecipare a segnali fisiologici, mentre diventa problematico se intensità e durata superano la capacità di controllo.

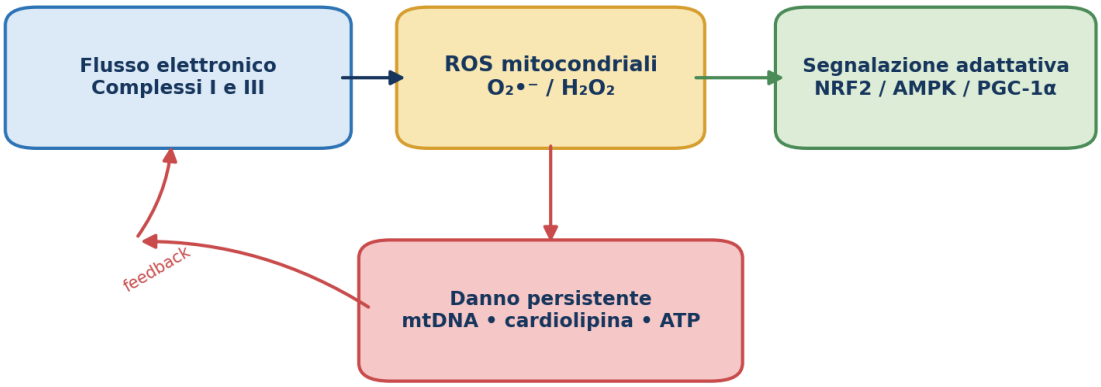
Mitocondrio: siti di produzione e controllo delle specie reattive



La produzione di ROS varia con substrati, flusso elettronico, potenziale di membrana e stato energetico.

Mitocondrio: i siti di produzione delle specie reattive sono integrati con sistemi di controllo enzimatico e con la qualità della membrana interna.

Mitocondri: segnale adattativo o circuito di danno



Il problema non è la produzione di ROS in sé, ma la perdita di controllo, riparazione e ricambio mitocondriale.

Il mitocondrio può utilizzare i ROS come segnale adattativo oppure entrare in un circuito di danno quando il carico diventa persistente.

Cardiolipina, DNA mitocondriale (mtDNA) e adenosina trifosfato (ATP)

La cardiolipina è un fosfolipide caratteristico della membrana mitocondriale interna e contribuisce all'organizzazione dei complessi respiratori. La sua ossidazione può alterare l'architettura della membrana e favorire segnali di morte cellulare. Il DNA mitocondriale, privo della stessa organizzazione cromatinica del DNA nucleare e vicino ai siti di produzione di specie reattive, richiede sistemi di protezione e riparazione particolarmente efficienti.

Mitofagia e dinamica mitocondriale

I mitocondri non sono organelli statici. Fusione e fissione permettono di distribuire componenti, isolare parti danneggiate e adattare la rete alle esigenze energetiche. La mitofagia rimuove selettivamente mitocondri non più efficienti. Vie che coinvolgono PTEN-induced kinase 1 (PINK1) e Parkin rappresentano uno dei meccanismi più studiati. Quando il controllo di qualità è insufficiente, l'accumulo di organelli disfunzionali può sostenere un circolo di ridotta produzione di adenosina trifosfato (ATP) e aumento del danno ossidativo.

Sensori energetici, sirtuine e biogenesi mitocondriale

La proteina chinasi attivata da adenosina monofosfato (AMPK, AMP-activated protein kinase), le sirtuine e il coattivatore 1-alfa del recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PGC-1α, PPAR-gamma coactivator 1-alpha) collegano disponibilità energetica, nicotinammide adenina dinucleotide ossidata (NAD+), esercizio e biogenesi mitocondriale. Il segnale redox può contribuire all'attivazione di queste vie quando resta entro una finestra adattativa.

NAD+/NADH e stato redox

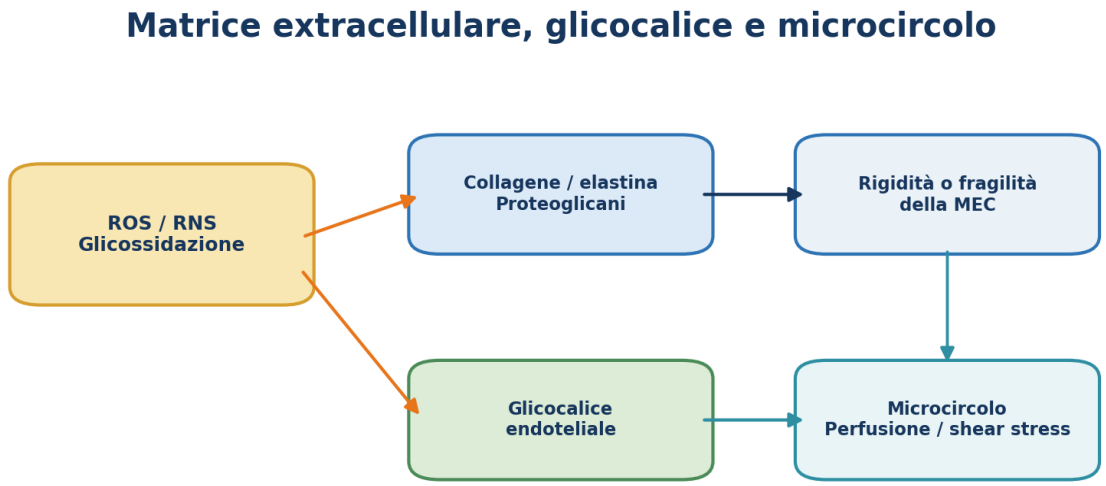
Il rapporto tra nicotinammide adenina dinucleotide ossidata e ridotta (NAD+/NADH) riflette e regola numerose reazioni metaboliche. Non esiste un unico rapporto valido per tutta la cellula, perché citosol e mitocondri mantengono pool differenti. Alterazioni persistenti del metabolismo possono modificare il rapporto NAD+/NADH e influenzare sirtuine, catena respiratoria e capacità di risposta allo stress.

Messaggio chiave
Proteggere i mitocondri non significa semplicemente ridurre i ROS. Significa mantenere efficienza della catena respiratoria, disponibilità dei substrati, controllo di qualità, mitofagia, biogenesi e capacità di adattamento.

In sintesi
I mitocondri producono ROS ma li utilizzano anche come segnali. Cardiolipina, mtDNA e controllo di qualità sono nodi vulnerabili nel distress ossidativo. Esercizio, stato energetico e vie AMPK–sirtuine–PGC-1α contribuiscono alla resilienza mitocondriale.

Capitolo 9 – Matrice extracellulare, glicocalice e microcircolo

La matrice extracellulare (MEC) comprende collagene, elastina, proteoglicani, glicoproteine, ialuronano e altre molecole che forniscono struttura e segnali ai tessuti. Non è una semplice impalcatura: attraverso integrine e altri recettori influenza proliferazione, differenziamento, migrazione, metabolismo e risposta meccanica delle cellule. Le proteine extracellulari a lunga emivita, come collagene ed elastina, dispongono inoltre di minori possibilità di riparazione diretta rispetto alle strutture intracellulari.



Una MEC alterata modifica meccanica, scambi e segnalazione; una perfusione inefficiente può a sua volta aumentare il carico ossidativo locale.

Stress ossidativo, MEC, glicocalice e microcircolo: i compartimenti extracellulari sono vulnerabili perché possiedono meno sistemi di riparazione diretta.

Collagene ed elastina

Ossidanti ed elettrofili possono modificare residui aminoacidici, favorire frammentazione e alterare i normali legami crociati. Le metalloproteinasi della matrice (MMP, Matrix Metalloproteinases) possono essere attivate in condizioni infiammatorie e ossidative e accelerare il rimodellamento. Il risultato può essere una MEC più rigida o, al contrario, strutturalmente indebolita, a seconda del tessuto e del tipo di modifica.

Glicossidazione e prodotti finali della glicazione avanzata (AGE)

La glicazione non enzimatica può generare prodotti finali della glicazione avanzata (AGE, Advanced Glycation End-products). Quando glicazione e ossidazione si intrecciano si parla di glicossidazione. Gli AGE possono formare legami crociati nelle proteine a lunga vita, aumentare la rigidità e attivare il recettore per gli AGE (RAGE, Receptor for Advanced Glycation End-products), favorendo segnali pro-ossidanti e pro-infiammatori.

Ialuronano, proteoglicani e frammenti bioattivi

L'ialuronano e altri glicosaminoglicani contribuiscono a idratazione, viscoelasticità e segnalazione. La frammentazione ossidativa può generare molecole con attività biologica diversa da quella del polimero integro. Anche per questo motivo la qualità della MEC influenza il comportamento cellulare e il microambiente tissutale.

Microcircolo e meccanica dei tessuti

La perfusione tissutale dipende dall'integrazione tra endotelio, glicocalice, tono vascolare, viscosità ematica e richiesta metabolica locale. Movimento regolare, attività muscolare, respirazione e buona funzione vascolare sostengono gli scambi. Postura e carico meccanico possono modulare indirettamente microcircolo e MEC ma la loro rilevanza va collocata nel quadro di sedentarietà, dolore, attività e qualità del movimento, senza trasformarli in cause universali dello stress ossidativo.

Messaggio chiave

La medicina del terreno guadagna profondità quando considera anche lo spazio extracellulare. Una MEC danneggiata modifica meccanica, scambi e segnali cellulari, mentre un microcircolo inefficiente può aumentare ipossia locale e vulnerabilità redox.

In sintesi

La MEC è un bersaglio importante del danno ossidativo e glicossidativo. Collagene, elastina e glicocalice sono strutture a lenta riparazione e meritano particolare attenzione. Microcircolo, attività fisica e qualità meccanica dei tessuti influenzano il terreno biologico senza sostituire le cause metaboliche primarie.

Capitolo 10 – Conseguenze sistemiche e invecchiamento

Lo stress ossidativo non costituisce una malattia autonoma. È un meccanismo trasversale che può contribuire alla fisiopatologia di numerose condizioni quando le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) alterano in modo persistente membrane, mitocondri, endotelio, proteostasi e riparazione del DNA. Il peso biologico del fenomeno varia con tessuto, durata dell'esposizione e capacità individuale di compenso.

Metabolismo e insulino-resistenza

Iperglicemia, eccesso di acidi grassi, accumulo di grasso viscerale e disfunzione mitocondriale possono aumentare il carico ossidante. A loro volta, ROS persistentemente elevati possono interferire con la segnalazione insulinica e con la funzione delle cellule beta pancreatiche. Questa relazione bidirezionale aiuta a capire perché il controllo metabolico abbia priorità rispetto a una generica supplementazione antiossidante.

Sistema cardiovascolare

Endotelio, glicocalice, ossido nitrico, lipoproteine a bassa densità (LDL) e parete vascolare sono fortemente sensibili al bilancio redox. Lo stress ossidativo può ridurre la biodisponibilità di ossido nitrico, favorire disfunzione endoteliale e contribuire alla modificazione delle lipoproteine. Il significato clinico dipende tuttavia dal contesto globale di rischio cardiovascolare e non da un singolo marker ossidativo.

Sistema nervoso

Il cervello consuma molto ossigeno, contiene una quota rilevante di lipidi facilmente ossidabili e dipende da un controllo mitocondriale continuo. Ossidazione, neuroinfiammazione, alterazioni della proteostasi e disfunzione mitocondriale compaiono in molte patologie neurodegenerative. La presenza di questi meccanismi non dimostra però che un antiossidante generico sia in grado di prevenire o trattare tali malattie.

Occhio, rene, fegato e muscolo

Retina e cristallino sono esposti a elevato metabolismo ossidativo e, nel caso della retina, alla luce. Il rene integra flussi emodinamici e trasporti energeticamente costosi. Il fegato gestisce detossificazione e metabolismo di xenobiotici. Il muscolo scheletrico utilizza ROS come segnale adattativo ma può accumulare danno quando carico, recupero e stato nutrizionale sono inadeguati. In ogni distretto, la fisiologia redox presenta caratteristiche specifiche.

Invecchiamento: dalla teoria dei radicali alla geroscienza redox

L'invecchiamento non si lascia spiegare dalla sola accumulazione di radicali liberi. Oggi vengono considerati insieme perdita di proteostasi, alterazioni epigenetiche, senescenza cellulare, disfunzione mitocondriale, infiammazione cronica, modificazioni della matrice extracellulare e riduzione della resilienza. I processi redox attraversano molti di questi fenomeni ma rappresentano una parte di una rete biologica più ampia.

Senescenza cellulare e secretoma associato alla senescenza

La senescenza cellulare è uno stato stabile di arresto proliferativo associato a profonde modificazioni metaboliche e secretorie. Le cellule senescenti possono produrre il secretoma associato alla senescenza (SASP, Senescence-Associated Secretory Phenotype), formato da citochine, chemochine, proteasi e altri mediatori. Disfunzione mitocondriale, danno al DNA e alterazioni redox possono favorire l'ingresso in senescenza; il SASP, a sua volta, modifica il microambiente e può sostenere infiammazione e rimodellamento della matrice extracellulare. Anche in questo caso il rapporto è circolare e non consente di attribuire l'invecchiamento a un solo meccanismo ossidativo.

Oncologia: un equilibrio particolarmente delicato

Le cellule tumorali possono mantenere livelli di ROS superiori a quelli delle cellule sane e sviluppare sistemi antiossidanti compensatori. ROS e danno al DNA possono contribuire all'instabilità genomica ma livelli eccessivi di stress ossidativo possono anche favorire la morte della cellula tumorale. Per questo motivo l'uso di alte dosi di antiossidanti durante chemioterapia o radioterapia deve essere concordato con l'oncologo, perché l'interazione dipende dal trattamento e dal contesto.

In sintesi

Lo stress ossidativo è un meccanismo trasversale e non una diagnosi autonoma. La sua importanza varia tra tessuti e condizioni e deve essere letta insieme ai fattori di rischio consolidati. Nell'invecchiamento e nelle patologie croniche il redox interagisce con mitocondri, infiammazione, proteostasi, senescenza e MEC.

Capitolo 11 – Cause modificabili: metabolismo, sonno, ambiente e stile di vita

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) possono aumentare in molte condizioni ma il peso delle singole fonti cambia da persona a persona. Una strategia di medicina del terreno parte perciò dalla mappa dei fattori modificabili e dalla loro priorità. Ridurre una sorgente importante di stress spesso produce più effetto che aggiungere numerosi integratori a un sistema ancora esposto allo stesso carico.

Glicemia, eccesso calorico e composizione corporea

Picchi glicemici ripetuti, insulino-resistenza, ipertrigliceridemia e grasso viscerale possono aumentare il flusso di substrati verso i mitocondri e attivare vie pro-ossidanti. L'adiposità viscerale può inoltre sostenere segnali infiammatori. Il miglioramento della composizione corporea, quando necessario, riduce simultaneamente più sorgenti di stress metabolico.

Fumo, alcool e ambiente

Il fumo introduce direttamente ossidanti e aldeidi reattive e danneggia endotelio e apparato respiratorio. L'alcool in eccesso aumenta il carico ossidativo epatico attraverso il metabolismo dell'etanolo e può alterare barriera intestinale e bilancio redox. L'inquinamento atmosferico, soprattutto il particolato fine, può attivare stress ossidativo e infiammazione a livello polmonare e sistemico.

Sonno e ritmi circadiani

Privazione di sonno e disallineamento circadiano modificano metabolismo glucidico, tono autonomico, ormoni e funzione mitocondriale. Anche enzimi antiossidanti e sistemi di riparazione seguono ritmi circadiani. Recuperare un sonno adeguato e stabilizzare gli orari interviene quindi su più livelli contemporaneamente, migliorando regolazione metabolica e resilienza redox.

Stress psicofisico

Lo stress psicologico cronico non genera specie reattive attraverso una sola via. L'attivazione ripetuta dei sistemi neuroendocrini modifica sonno, glicemia, pressione, comportamento alimentare, attività fisica e funzione immunitaria. L'effetto redox nasce soprattutto dall'interazione tra sistema nervoso autonomo, ormoni, metabolismo e stile di vita.

Microbiota e barriera intestinale

Il potenziale redox dell'ambiente intestinale contribuisce a modellare le comunità microbiche. Disbiosi, aumento della permeabilità e traslocazione di prodotti microbici possono sostenere segnali infiammatori e pro-ossidanti; dieta, farmaci, stress e ossigenazione della mucosa modificano a loro volta il microbiota. Questa reciprocità rende poco plausibile l'idea di un singolo «probiotico antiossidante» valido per ogni quadro.

Area	Obiettivo di terreno	Esempi di azioni
Metabolismo	Ridurre iperglicemia, eccesso di substrati e adiposità viscerale.	Alimentazione adeguata, attività fisica, gestione del peso, terapia medica quando indicata.
Sonno	Ripristinare recupero e ritmicità.	Orari stabili, luce diurna, riduzione della luce intensa serale, trattamento delle patologie del sonno.
Esposizioni	Ridurre fonti ossidanti esterne.	Stop fumo, moderazione dell'alcool, protezione UV, riduzione di esposizioni professionali evitabili.
Movimento	Aumentare capacità adattativa e perfusione.	Esercizio aerobico e di forza progressivo, interruzione della sedentarietà, recupero adeguato.
Intestino	Sostenere barriera e diversità microbica.	Fibre tollerate, alimenti vegetali vari, gestione delle patologie gastrointestinali, uso ragionato di probiotici/prebiotici.
Stress	Ridurre il carico neuroendocrino persistente.	Strategie comportamentali, respirazione, attività all'aperto, supporto psicologico quando necessario.

In sintesi

Le fonti modificabili vanno ordinate per importanza e non affrontate tutte con la stessa priorità. Sonno, metabolismo, fumo, attività fisica e composizione corporea influenzano contemporaneamente più vie redox. Il terreno biologico migliora soprattutto quando si interviene sui generatori di stress e non soltanto sui suoi prodotti finali.

Capitolo 12 – Esercizio fisico, specie reattive dell'ossigeno (ROS) e ormesi

Durante l'esercizio aumentano le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) e le specie reattive dell'azoto (RNS, Reactive Nitrogen Species) ma l'aumento non equivale automaticamente a danno. Nel muscolo in contrazione i segnali redox modulano chinasi, fattori di trascrizione e vie coinvolte nella biogenesi mitocondriale, nell'angiogenesi, nel metabolismo e nelle difese antiossidanti.



La risposta all'esercizio segue un principio ormetico: un carico adeguato migliora la resilienza, mentre un carico eccessivo rispetto al recupero può favorire danno cumulativo.

La finestra adattativa

L'ormesi descrive una risposta nella quale uno stimolo moderato aumenta la resistenza a esposizioni successive. Nell'esercizio, un segnale ossidante transitorio può stimolare l'espressione di superossido dismutasi, enzimi del glutatione e proteine citoprotettive. La stessa seduta può però diventare eccessiva per una persona decondizionata, malnutrita, febbrile o privata di sonno. Il carico va quindi rapportato alla capacità di recupero reale.

Allenamento di forza, endurance e HIIT

Allenamento di forza, endurance e allenamento intervallato ad alta intensità (HIIT, High-Intensity Interval Training) producono profili metabolici e redox differenti. Non esiste una modalità «antiossidante» in senso assoluto. L'obiettivo è combinare stimoli progressivi con recupero, disponibilità energetica e proteica adeguata e periodizzazione, perché la tolleranza individuale conta più di una soglia universale.

Antiossidanti intorno all'allenamento

Dosi elevate e croniche di vitamina C e vitamina E assunte sistematicamente in prossimità dell'allenamento possono attenuare alcuni segnali adattativi in una parte degli studi disponibili. L'effetto varia con dose, stato nutrizionale, tipo di esercizio e obiettivo. Un'alimentazione ricca di alimenti vegetali non va quindi confusa con la supplementazione ad alte dosi di singoli antiossidanti.

Recupero e sovraccarico

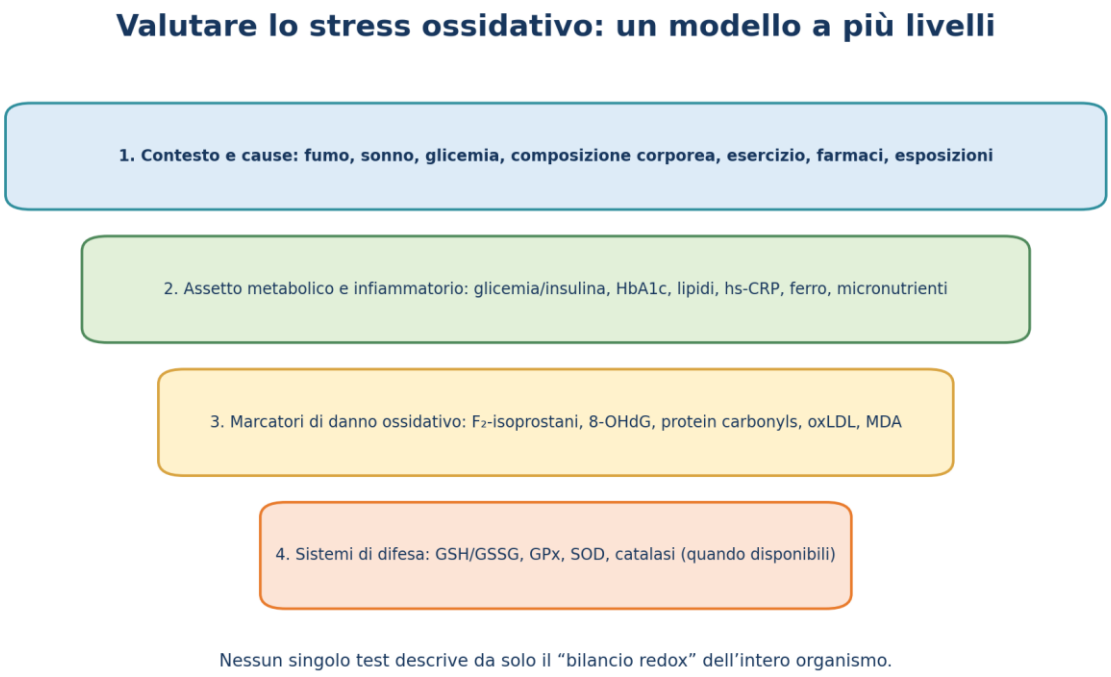
Dolore persistente, calo della prestazione, alterazioni del sonno, riduzione dell'appetito e maggiore suscettibilità alle infezioni possono segnalare un recupero inadeguato ma non sono marcatori specifici di stress ossidativo. Quando il carico supera sistematicamente la capacità di recupero, aumentano i rischi di disfunzione immunitaria, danno muscolare e distress redox.

Messaggio chiave
L'esercizio non va "protetto" da ogni ROS. Il compito è costruire una dose di lavoro che generi un segnale sufficientemente intenso da stimolare adattamento, ma compatibile con il recupero individuale.

In sintesi
I ROS dell'esercizio sono anche segnali necessari per l'adattamento. La relazione tra carico e beneficio è ormetica e dipende dal recupero. Megadosi antiossidanti indiscriminate possono essere controproducenti in alcuni programmi di allenamento.

Capitolo 13 – Come valutare lo stress ossidativo

Valutare lo stress ossidativo è difficile perché le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) hanno vita breve, reagiscono localmente e non si distribuiscono in modo uniforme tra i compartimenti. Nessun singolo esame descrive quindi il «livello di ossidazione» dell'intero organismo. I test disponibili misurano soprattutto prodotti di danno, componenti delle difese o condizioni che rendono più probabile un aumento del carico redox.



Un modello a più livelli evita di attribuire a un singolo biomarcatore un significato che non possiede.

F_2-isoprostani

Gli F_2-isoprostani derivano dalla perossidazione non enzimatica dell'acido arachidonico e sono tra i marcatori più robusti della perossidazione lipidica in vivo, soprattutto nella ricerca. Possono essere misurati in plasma o urine; metodo analitico e gestione del campione restano però determinanti per la qualità del dato.

8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG), carbonili e malondialdeide (MDA)

L'8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) indica ossidazione della guanina e viene studiata nel sangue e nelle urine. I carbonili proteici descrivono modificazioni ossidative delle proteine. La malondialdeide (MDA) è un prodotto della perossidazione lipidica ma può essere influenzata dal metodo di misura; i test basati sulle sostanze reattive all'acido tiobarbiturico (TBARS) sono poco specifici e richiedono prudenza interpretativa.

Glutatione ridotto/ossidato (GSH/GSSG), GPx, SOD e capacità antiossidante totale

Il rapporto tra glutatione ridotto e glutatione ossidato (GSH/GSSG) può informare sullo stato redox di specifiche matrici, purché il campione venga stabilizzato rapidamente per limitare gli artefatti.

Glutatione perossidasi (GPx), superossido dismutasi (SOD) e catalasi descrivono componenti delle difese endogene. La capacità antiossidante totale (TAC, Total Antioxidant Capacity) integra l'effetto di più molecole ma non localizza il problema e risente anche di componenti come l'acido urico.

LDL ossidate (oxLDL), mieloperossidasi (MPO) e marcatori vascolari

LDL ossidate (oxLDL, oxidized LDL) e mieloperossidasi (MPO) sono state studiate soprattutto in relazione al rischio cardiovascolare. La loro utilità aggiuntiva non è ancora paragonabile a quella di parametri standardizzati come apolipoproteina B (ApoB), colesterolo associato alle LDL (LDL-C), pressione arteriosa ed emoglobina glicata (HbA1c). È quindi più corretto considerarli esami di secondo livello, da integrare nel quadro complessivo.

Parametro	Cosa descrive	Punti di forza	Limiti principali
F_2-isoprostani	Perossidazione lipidica non enzimatica.	Buona specificità biologica; ampio uso in ricerca.	Disponibilità limitata e sensibilità alla metodologia.
8-OHdG	Danno ossidativo alla guanina.	Applicabile a sangue/urine; utile in ricerca clinica.	Variabilità pre-analitica e metodologica.
Carbonili proteici	Ossidazione irreversibile di proteine.	Relativamente stabili.	Non indicano il tessuto di origine.
MDA	Prodotti della perossidazione lipidica.	Ampio utilizzo.	Specificità variabile; dipendenza dal metodo.
oxLDL	Particelle LDL modificate.	Informazione potenzialmente utile sul versante vascolare.	Assay non uniformi; standardizzazione incompleta.
GSH/GSSG	Stato del sistema glutatione.	Meccanicisticamente informativo.	Richiede gestione rigorosa del campione.
SOD/GPx/catalasi	Componenti delle difese enzimatiche.	Mostrano capacità di difesa.	L'attività ematica non riflette tutti i tessuti.
hs-CRP	Infiammazione sistemica di basso grado.	Standardizzata e clinicamente consolidata in contesti specifici.	Non misura direttamente lo stress ossidativo.

Pannello di contesto

Nella pratica, una valutazione ragionata parte spesso da esami standard: glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), insulina quando indicata, profilo lipidico, apolipoproteina B (ApoB), funzionalità epatica e renale, emocromo, stato del ferro, omocisteina e micronutrienti pertinenti. Magnesio, calcio, potassio, sodio, vitamina D, vitamina B12, folati e vitamina B6 possono essere utili quando il caso clinico lo giustifica. Questi parametri non misurano direttamente lo stress ossidativo ma possono identificare condizioni che influenzano metabolismo e difese redox.

Test commerciali e limiti di standardizzazione

Alcuni pannelli commerciali stimano il cosiddetto «bilancio ossidativo» con test colorimetrici quali d-ROMs, BAP, FORT o FORD. Possono trovare spazio in protocolli specifici di ricerca o di monitoraggio interno ma non sono intercambiabili e non misurano direttamente una singola specie reattiva. Il segnale può dipendere da ceruloplasmina, acido urico, bilirubina, albumina e altri componenti plasmatici riducenti o ossidabili. Il risultato descrive quindi una specifica metodica, non una misura universale dello stress ossidativo dell'organismo.

Se si utilizza un test commerciale, conviene conoscere principio chimico, analita realmente rilevato, variabilità preanalitica, intervallo di riferimento e riproducibilità. Nel monitoraggio longitudinale è preferibile mantenere costanti laboratorio, metodo, condizioni di prelievo e timing. La variazione di un valore diventa più credibile quando procede nella stessa direzione di biomarcatori indipendenti e del miglioramento metabolico o clinico.

Biomarcatore / test	Campione	Metodo tipico	Cosa descrive	Limiti interpretativi
F_2-isoprostani	Urine / plasma	LC-MS/MS o metodi validati	Perossidazione lipidica in vivo	Tra i marcatori più solidi; richiede metodologia rigorosa.
8-OHdG	Urine / plasma	HPLC/LC-MS o immunodosaggi validati	Ossidazione della guanina	Dipende da matrice, riparazione e metodo.
Carbonili proteici	Plasma / tessuti	Metodi spettrofotometrici o immunochimici	Ossidazione proteica	Relativamente stabili ma poco specifici per il tessuto.
MDA / 4-HNE	Plasma / tessuti	Cromatografia preferibile ai test aspecifici	Perossidazione lipidica	Specificità fortemente dipendente dal metodo.
GSH/GSSG	Sangue / cellule	Metodi cromatografici o enzimatici	Stato del sistema glutatione	Elevata sensibilità alla gestione del campione.
3-nitrotirosina	Plasma / tessuti	LC-MS, HPLC o immunodosaggi	Esposizione a specie nitranti	Indicatore di stress nitrosativo; metodologia determinante.
oxLDL	Plasma	Immunodosaggi	Modificazione delle LDL	Assay non uniformi; utilità clinica aggiuntiva non consolidata.
d-ROMs / BAP	Siero / plasma	Test colorimetrici commerciali	Segnale composito ossidativo / antiossidante	Non equivalenti a una misura diretta dei ROS; possibili interferenze.

Nota pratica

I test di stress ossidativo sono più utili quando rispondono a una domanda clinica precisa, quando vengono ripetuti con la stessa metodica e quando il risultato può cambiare una decisione. Un pannello molto ampio senza ipotesi interpretativa può aumentare la confusione invece di ridurla.

In sintesi

Nessun singolo esame misura il bilancio redox dell'intero organismo. I marcatori di danno devono essere integrati con difese endogene e contesto metabolico. La standardizzazione metodologica è un limite importante per molti test avanzati.

Capitolo 14 – Medicina del terreno e Biochimica Funzionale

Nella medicina del terreno applicata alla Biochimica Funzionale, lo stress ossidativo viene letto all'interno dei fattori che determinano resilienza, vulnerabilità e capacità di recupero. Il punto di partenza non è scegliere il «miglior antiossidante» ma riconoscere le fonti predominanti, i sistemi di difesa insufficienti e i circuiti che mantengono il problema.

Prima fase: ridurre i generatori

Fumo, iperglicemia, eccesso calorico, sedentarietà, carenza di sonno, sovraccarico di allenamento, consumo eccessivo di alcool, esposizioni ambientali e patologie non controllate non hanno lo stesso peso in ogni persona. Condividono però un criterio operativo: finché il generatore rimane attivo, la capacità di un integratore di modificare il quadro complessivo resta limitata. Intervenire sulla causa conserva quindi una priorità superiore alla compensazione cronica dei suoi effetti.

Seconda fase: ricostruire la capacità adattativa

Un'alimentazione adeguata fornisce aminoacidi, minerali, vitamine e fitocomposti necessari agli enzimi redox. L'attività fisica progressiva sostiene biogenesi mitocondriale, sensibilità insulinica, perfusione e difese endogene; il sonno contribuisce alla regolazione neuroendocrina e metabolica. Luce diurna e orari stabili favoriscono la sincronizzazione circadiana. Il microbiota beneficia soprattutto di una dieta varia, di fibre compatibili con la tolleranza individuale e della corretta gestione delle patologie gastrointestinali.

Terza fase: intervenire in modo mirato

La supplementazione ha senso quando esistono un deficit, un aumentato fabbisogno, una condizione clinica specifica o un obiettivo ben definito. La Biochimica Funzionale considera sia le possibili sinergie sia le interferenze. A esempio, il selenio è necessario ad alcune glutatione perossidasi ma un apporto eccessivo non migliora indefinitamente la funzione enzimatica e può diventare sfavorevole.

Quarta fase: misurare e rivalutare

Il monitoraggio funziona meglio quando utilizza pochi indicatori coerenti con l'ipotesi iniziale e con il rischio clinico. Riduzione della glicemia, miglioramento di pressione e profilo lipidico, recupero della capacità fisica e correzione di eventuali deficit possono avere più significato di una variazione isolata di un marker ossidativo. La misura deve servire a verificare il percorso, non a sostituire il quadro clinico.

Passaggio	Domanda guida	Esempi
1. Fonti	Che cosa aumenta il carico ossidante?	Fumo, iperglicemia, eccesso energetico, infiammazione, inquinanti, esercizio senza recupero.
2. Difese	Mancano substrati o cofattori?	Proteine, cisteina/glicina, selenio, zinco, rame, manganese, vitamine, NADPH.

Passaggio	Domanda guida	Esempi
3. Organelli	Il problema coinvolge soprattutto mitocondri e bioenergetica?	Sedentarietà, decondizionamento, eccesso di substrati, farmaci, patologie specifiche.
4. Barriere/MEC	Endotelio, glicocalice, intestino o MEC risultano vulnerabili?	Iperglicemia, fumo, disbiosi, infiammazione, ridotta attività fisica.
5. Recupero	Il sistema riesce a riparare e adattarsi?	Sonno, periodizzazione dell'esercizio, stato nutrizionale, carico psicofisico.
6. Monitoraggio	Quale dato cambierebbe la decisione?	Parametri metabolici standard, marcatori di rischio e, quando utile, marker redox selezionati.

Principio operativo

L'intervento più coerente è quello che riduce le cause e contemporaneamente aumenta la capacità del sistema di rispondere. La supplementazione diventa un supporto, non il centro dell'intera strategia.

In sintesi

La medicina del terreno ordina cause, vulnerabilità e capacità di recupero. Lo stile di vita interviene su più vie contemporaneamente e rappresenta la base del riequilibrio. I nutraceutici hanno maggiore senso quando l'indicazione è precisa e il monitoraggio è coerente.

Capitolo 15 – Alimentazione e rete antiossidante

Un'alimentazione favorevole all'omeostasi redox non si costruisce sommando alimenti con il valore antiossidante più alto misurato in laboratorio. Le specie reattive svolgono funzioni fisiologiche e il loro controllo dipende da metabolismo, enzimi, disponibilità di cofattori, microbiota e stato energetico. Conta quindi la qualità complessiva della dieta più della presenza di un singolo alimento «antiossidante».

Pattern alimentare

Un modello alimentare ricco di verdure, frutta intera, legumi, cereali integrali tollerati, frutta secca e semi, olio extravergine di oliva, pesce e fonti proteiche adeguate fornisce fibre, polifenoli, vitamine, minerali e acidi grassi utili alla regolazione redox. La varietà resta importante perché nessun alimento copre da solo l'insieme dei fabbisogni.

Proteine e glutatione

La sintesi di glutatione richiede glutammato, cisteina e glicina. Nella maggior parte delle diete l'apporto proteico è sufficiente, mentre restrizioni marcate o schemi alimentari monotoni possono ridurre la disponibilità dei precursori. Il fabbisogno va letto insieme a età, attività fisica, stato clinico e composizione corporea.

Minerali cofattori

Selenio, zinco, rame e manganese sono cofattori di enzimi redox. Un deficit può compromettere la difesa ma l'eccesso non aumenta indefinitamente la protezione. Il rame e il ferro, in particolare, partecipano a reazioni redox e devono essere mantenuti nei corretti sistemi di trasporto e deposito. La supplementazione senza documentazione di necessità può essere controproducente.

Cottura, oli e prodotti di ossidazione

Temperature molto elevate, riutilizzo ripetuto degli oli e conservazione inadeguata dei grassi possono aumentare prodotti di ossidazione lipidica. Questo non significa che ogni cottura sia dannosa. Tecniche come vapore, stufatura, forno a temperature moderate e cotture brevi consentono di bilanciare sicurezza, digeribilità e qualità nutrizionale. Gli oli ricchi di acidi grassi polinsaturi richiedono maggiore attenzione a luce, calore e ossigeno durante la conservazione.

Polifenoli: segnali, non semplici spugne di radicali

Molti polifenoli raggiungono concentrazioni plasmatiche troppo basse per agire come semplici scavenger quantitativi dei radicali. I loro effetti possono dipendere da modulazione di enzimi, vie di segnalazione, microbiota e risposta adattativa. Questo concetto è coerente con l'idea moderna di redox biology: il beneficio può derivare dall'attivazione di una risposta, non dalla neutralizzazione diretta di ogni specie reattiva.

In sintesi
Il modello alimentare conta più del singolo alimento "antiossidante". Proteine, minerali e vitamine sostengono i sistemi endogeni di difesa e riparazione. I fitocomposti agiscono spesso come modulatori di segnali e adattamento più che come semplici scavenger.

Capitolo 16 – Nutraceutici: utilità, limiti e criteri di impiego

I nutraceutici possono modulare il sistema redox ma l'efficacia dipende da indicazione, dose, biodisponibilità, timing e stato di partenza. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) partecipano a segnali fisiologici, quindi una strategia corretta non mira a ridurle indiscriminatamente. Il criterio più importante consiste nel collegare ogni sostanza a un meccanismo e a un obiettivo misurabile.

Quando l'eccesso di antiossidanti può diventare controproducente

Una supplementazione antiossidante intensa e protratta non è fisiologicamente neutra. In persone con stato nutrizionale adeguato può attenuare segnali redox necessari all'adattamento; in altri contesti, dosi elevate possono interferire con farmaci o creare squilibri tra micronutrienti. L'idea di «più antiossidanti = più protezione» non regge quindi come regola generale.

N-acetilcisteina e glutatione

La N-acetilcisteina (NAC) fornisce cisteina e può sostenere la sintesi di glutatione; i suoi gruppi tiolici possiedono anche attività redox diretta. È impiegata come farmaco mucolitico e come antidoto nell'intossicazione da paracetamolo. Nell'uso nutraceutico, dose e durata devono essere rapportate all'obiettivo e al contesto clinico, evitando di considerarla una risposta universale allo stress ossidativo.

Acido alfa-lipoico, coenzima Q10 e pirrolochinolina chinone

L'acido alfa-lipoico (ALA) partecipa a complessi enzimatici mitocondriali e può essere ridotto a diidrolipoato; presenta proprietà redox e chelanti. Il coenzima Q10 (CoQ10) trasferisce elettroni nella catena respiratoria e, nella forma ridotta, contribuisce alla protezione lipidica. Il pirrolochinolina chinone (PQQ) viene studiato per effetti su bioenergetica e segnali mitocondriali ma l'evidenza clinica è più limitata rispetto a quella disponibile per CoQ10 in contesti selezionati.

Vitamine C ed E

La vitamina C agisce come antiossidante idrosolubile e come cofattore enzimatico; la vitamina E protegge soprattutto i lipidi di membrana interrompendo le reazioni a catena. Le due vitamine possono cooperare nel riciclo redox. I grandi trial di supplementazione indiscriminata tuttavia non hanno mostrato una protezione cardiovascolare generale proporzionale alla plausibilità biochimica. Le dosi elevate vanno quindi riservate a indicazioni precise e non usate come scorciatoia per compensare uno stile di vita sfavorevole.

Astaxantina, curcumina, epigallocatechina gallato e sulforafano

Astaxantina, curcumina ed epigallocatechina gallato (EGCG) sono fitocomposti con azioni su membrane, segnali redox e vie infiammatorie. Il sulforafano, derivato da glucorafanina presente nelle Brassicaceae, è particolarmente interessante perché modifica residui della proteina Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1) e favorisce l'attivazione del fattore nucleare eritroide 2-correlato 2 (NRF2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2). Queste sostanze presentano biodisponibilità e interazioni molto differenti; la qualità della formulazione è quindi rilevante.

Selenio, zinco e altri micronutrienti

Il selenio è necessario a selenoproteine come alcune glutatione perossidasi; zinco, rame e manganese partecipano invece alla funzione delle superossido dismutasi. Correggere un deficit può migliorare l'attività enzimatica, mentre aumentare ulteriormente la dose in assenza di carenza non garantisce un beneficio. L'assunzione prolungata di zinco in dosi elevate può, a esempio, favorire una carenza di rame.

Sostanza	Nodo biochimico principale	Quando può avere senso	Cautela
NAC	Precursore della cisteina e del GSH.	Basso apporto di precursori, specifiche indicazioni cliniche, alcuni contesti respiratori o redox.	Non va usata come soppressore cronico indiscriminato dei segnali ROS; possibili interazioni e disturbi gastrointestinali.
ALA / R-ALA	Cofattore mitocondriale e modulatore redox.	Neuropatia diabetica in protocolli specifici; supporto metabolico selezionato.	Può interagire con minerali e glicemia; timing e dose vanno individualizzati.
CoQ10	Catena respiratoria e protezione lipidica.	Terapia con statine in alcuni soggetti, carenze o contesti cardiovascolari selezionati.	Evidenza dipendente dall'indicazione; possibili interazioni farmacologiche.
Vitamina C	Antiossidante idrosolubile e cofattore.	Carenza, aumentato fabbisogno, supporto nutrizionale.	Megadosi non equivalgono a maggiore protezione; cautela in condizioni predisponenti a calcoli o sovraccarico di ferro.
Vitamina E	Protezione dei lipidi di membrana.	Deficit o indicazioni specifiche.	La supplementazione routinaria ad alte dosi non ha dimostrato beneficio cardiovascolare generale.
Sulforafano	Attivazione di NRF2 e risposta citoprotettiva.	Supporto dietetico tramite crucifere; integratori standardizzati in contesti selezionati.	Contenuto e biodisponibilità variano molto tra prodotti.
Astaxantina	Protezione lipidica e modulazione redox.	Supporto selezionato, soprattutto in strategie nutrizionali integrate.	Evidenza clinica non uniforme per tutti gli esiti.
Selenio / zinco	Cofattori di enzimi redox.	Deficit documentato o fabbisogno aumentato.	Eccesso cronico può essere tossico o creare squilibri tra minerali.

Fermati un attimo
La riduzione di un biomarcatore ossidativo non dimostra automaticamente un miglioramento clinico. Un nutraceutico va giudicato per l'effetto sull'obiettivo rilevante, sulla sicurezza e sul rapporto con il resto del programma.

In sintesi
I nutraceutici sono strumenti di modulazione e non sostituti della correzione delle cause. Dose, timing, biodisponibilità e stato di partenza determinano la risposta. La supplementazione di micronutrienti ha il massimo senso quando corregge un deficit o sostiene una via biologica identificata.

Capitolo 17 – Un modello operativo di riequilibrio biologico

La gestione dello stress ossidativo può essere tradotta in una sequenza pratica che separi valutazione, intervento e monitoraggio. Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) non rappresentano un bersaglio isolato; il programma deve quindi agire sui sistemi che le producono, le utilizzano, le controllano e riparano le conseguenze del danno.

1. Definire il problema reale

Prima di intervenire occorre chiarire quale problema stia realmente prevalendo: rischio metabolico, cardiovascolare, mitocondriale, infiammatorio, ambientale oppure legato al carico di allenamento. Se è presente una patologia, la valutazione medica e l'eventuale terapia specifica restano centrali. La Biochimica Funzionale aggiunge la lettura dei fattori modificabili e delle interazioni tra sistemi.

2. Ordinare le priorità

Tra le priorità ricorrono sospensione del fumo, controllo di pressione e glicemia, trattamento dell'iperlipidemia quando indicato, normalizzazione del sonno, attività fisica progressiva, riduzione dell'eccesso adiposo e miglioramento della qualità alimentare. Questi interventi possiedono un impatto clinico documentato e agiscono contemporaneamente su numerose vie redox.

3. Sostenere mitocondri, matrice extracellulare (MEC) e microcircolo

Esercizio regolare, adeguata massa muscolare, disponibilità sufficiente di proteine e micronutrienti, buona funzione endoteliale e riduzione della sedentarietà sostengono bioenergetica e perfusione. Per la matrice extracellulare (MEC) contano inoltre controllo glicemico, riduzione del fumo, apporto proteico adeguato, sufficiente disponibilità di vitamina C e carico meccanico appropriato. Il loro effetto riguarda la struttura del tessuto, non soltanto la variazione di un test di laboratorio.

4. Inserire nutraceutici mirati

La scelta di un nutraceutico dovrebbe partire da una domanda concreta: manca un precursore del glutatione, serve un cofattore, è utile un supporto mitocondriale oppure si vuole modulare il fattore nucleare eritroide 2-correlato 2 (NRF2, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)? Accumulare molte sostanze con lo stesso obiettivo aumenta complessità, costi e difficoltà di interpretare la risposta. Pochi interventi ben motivati e rivalutati nel tempo sono spesso più informativi.

5. Monitorare

Il monitoraggio deve mettere insieme parametri clinici e biochimici pertinenti. Se vengono impiegati marker ossidativi avanzati, è preferibile ripeterli con lo stesso laboratorio e la stessa metodica. Un cambiamento del marker acquista poco significato se glicemia, pressione, sintomi, capacità fisica e profilo lipidico restano invariati: in quel caso il dato va riconsiderato nel contesto.

Take home message

Lo stress ossidativo va trattato come una proprietà dinamica del sistema biologico. Le strategie più solide rimuovono i generatori, potenziano le difese endogene, migliorano il metabolismo e usano i nutraceutici come strumenti selettivi. Il fine non è “essere meno ossidati” in astratto, ma recuperare funzione, resilienza e capacità di adattamento.

Glossario

Il Glossario raccoglie i principali termini e le sigle utilizzati nel volume. Le definizioni sono pensate per una consultazione operativa e non sostituiscono quelle specialistiche proprie dei singoli ambiti biochimici e clinici.

Termine / sigla	Definizione
3-nitrotirosina	Prodotto di nitrazione della tirosina utilizzato come indicatore di esposizione a specie reattive dell'azoto; il significato dipende dalla metodica analitica.
4-HNE	4-idrossinonenale; aldeide reattiva prodotta dalla perossidazione di lipidi polinsaturi.
8-OHdG	8-idrossi-2'-deossiguanosina; prodotto dell'ossidazione della guanina utilizzato come biomarcatore di danno ossidativo al DNA.
AGE	Advanced Glycation End-products; prodotti finali della glicazione avanzata che possono alterare proteine a lunga vita e attivare RAGE.
ALA	Acido alfa-lipoico; cofattore mitocondriale con proprietà redox.
AMP	Adenosina monofosfato; nucleotide che partecipa alla segnalazione dello stato energetico cellulare.
AMPK	AMP-activated protein kinase; sensore energetico cellulare che regola metabolismo e adattamento.
ApoB	Apolipoproteina B; proteina strutturale delle lipoproteine aterogene, usata come indicatore del numero di particelle.
ATP	Adenosina trifosfato; principale valuta energetica cellulare.
BAP	Biological Antioxidant Potential; test colorimetrico commerciale che stima una componente della capacità riducente del campione.
BH4	Tetraidrobiopterina; cofattore necessario alla corretta funzione delle ossido nitrico sintasi.
CD36	Cluster of differentiation 36; recettore transmembrana con funzione scavenger coinvolto, tra l'altro, nel riconoscimento di lipidi e LDL modificate.
CoQ10	Coenzima Q10; componente della catena respiratoria e molecola redox liposolubile.
d-ROMs	Derivatives of Reactive Oxygen Metabolites; test colorimetrico commerciale il cui segnale dipende da componenti ossidabili del campione e da interferenze metodologiche.
DNA	Acido desossiribonucleico; molecola che conserva l'informazione genetica.

Termine / sigla	Definizione
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase; enzima endoteliale che produce ossido nitrico.
F_2-isoprostani	Prodotti della perossidazione non enzimatica dell'acido arachidonico, usati come marcatori di stress ossidativo lipidico.
Ferroptosi	Forma regolata di morte cellulare caratterizzata da perossidazione lipidica dipendente dal ferro.
FSP1	Ferroptosis suppressor protein 1; proteina che può limitare la perossidazione lipidica attraverso sistemi redox paralleli a GPx4.
GPx	Glutatione perossidasi; famiglia di enzimi che riduce perossidi utilizzando glutatione.
GPx4	Glutatione perossidasi 4; isoforma della GPx che riduce fosfolipidi perossidati e limita la ferroptosi.
GSH	Glutatione ridotto; importante tampone redox e substrato di numerosi enzimi.
GSSG	Glutatione ossidato; forma dimerica prodotta durante l'ossidazione del GSH.
H_2O_2	Perossido di idrogeno; specie reattiva non radicalica con funzioni di segnalazione e potenziale ossidante.
HbA1c	Emoglobina glicata; biomarcatore integrato dell'esposizione glicemica nelle settimane precedenti.
HIIT	High-Intensity Interval Training; allenamento intervallato ad alta intensità.
HO-1	Eme ossigenasi 1; enzima citoprotettivo regolato anche da NRF2.
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein; proteina C-reattiva ad alta sensibilità, marker di infiammazione sistemica.
iNOS	Inducible nitric oxide synthase; isoforma inducibile dell'ossido nitrico sintasi, particolarmente rilevante nella risposta immunitaria.
KEAP1	Kelch-like ECH-associated protein 1; regolatore negativo di NRF2.
LDL	Low-Density Lipoproteins; lipoproteine a bassa densità.
LDL-C	Colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità; parametro lipidico distinto dal numero di particelle LDL.
LOX-1	Lectin-like oxidized LDL receptor-1; recettore che riconosce LDL ossidate e altri ligandi in endotelio e altri tipi cellulari.
MDA	Malondialdeide; aldeide derivata dalla perossidazione lipidica.

Termine / sigla	Definizione
MEC	Matrice extracellulare; rete di collagene, elastina, proteoglicani, glicoproteine e polisaccaridi extracellulari.
MMP	Matrix Metalloproteinases; metalloproteinasi della matrice coinvolte nel rimodellamento della MEC.
MPO	Mieloperossidasi; enzima dei granulociti che genera potenti ossidanti durante la risposta immunitaria.
mtDNA	Mitochondrial DNA; DNA mitocondriale.
NAC	N-acetilcisteina; precursore della cisteina e supporto alla sintesi di glutatione.
NAD+ / NADH	Coppia redox della nicotinammide adenina dinucleotide, centrale nel metabolismo energetico.
NADPH	Nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto; fonte di potere riducente per glutatione, tioredossina e biosintesi.
NF-κB	Nuclear Factor kappa B; famiglia di fattori di trascrizione coinvolti in infiammazione, immunità e risposta allo stress.
NLRP3	Inflammasoma NOD-like receptor family pyrin domain containing 3; piattaforma multiproteica della risposta infiammatoria innata.
nNOS	Neuronal nitric oxide synthase; isoforma dell'ossido nitrico sintasi espressa soprattutto nel sistema nervoso e in altri tessuti.
NOX	NADPH ossidasi; famiglia di enzimi dedicati alla produzione regolata di specie reattive.
NO•	Ossido nitrico; specie radicalica di segnalazione coinvolta nella funzione vascolare.
NQO1	NAD(P)H chinone deidrogenasi 1; enzima citoprotettivo regolato da NRF2.
NRF2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; fattore di trascrizione che coordina numerose risposte citoprotettive.
$O_2^{\bullet -}$	Anione superossido; radicale dell'ossigeno prodotto da mitocondri e diversi enzimi.
$ONOO^-$	Perossinitrito; specie reattiva formata dalla reazione tra ossido nitrico e superossido.
oxLDL	Oxidized LDL; insieme eterogeneo di particelle LDL ossidativamente modificate.
PGC-1α	PPAR-gamma coactivator 1-alpha; coattivatore che promuove biogenesi mitocondriale e adattamento metabolico.
PINK1	PTEN-induced kinase 1; proteina coinvolta nel controllo di qualità mitocondriale e nella mitofagia.

Termine / sigla	Definizione
PQQ	Pirrolochinolina chinone; composto redox studiato per effetti su bioenergetica e segnali mitocondriali.
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End-products; recettore per AGE e altri ligandi associato a segnali pro-infiammatori e pro-ossidanti.
RE	Reticolo endoplasmatico; organello coinvolto nella sintesi e maturazione proteica e nel metabolismo lipidico.
RET	Reverse Electron Transport; flusso elettronico inverso verso il complesso I mitocondriale, capace in condizioni specifiche di aumentare la produzione di ROS.
RNA	Acido ribonucleico; famiglia di molecole coinvolte nell'espressione e regolazione dell'informazione genetica.
RNS	Reactive Nitrogen Species; specie reattive dell'azoto.
ROS	Reactive Oxygen Species; specie reattive dell'ossigeno.
SASP	Senescence-Associated Secretory Phenotype; insieme di mediatori secreti da molte cellule senescenti che modifica il microambiente tissutale.
SOD	Superossido dismutasi; famiglia di enzimi che converte il superossido in perossido di idrogeno.
SOD1	Superossido dismutasi 1; isoforma prevalentemente citosolica rame-zinco dipendente.
SOD2	Superossido dismutasi 2; isoforma mitocondriale manganese dipendente.
SOD3	Superossido dismutasi 3; isoforma extracellulare rame-zinco dipendente.
SR-A	Scavenger receptor class A; famiglia di recettori scavenger espressi in particolare nei macrofagi.
TAC	Total Antioxidant Capacity; misura aggregata della capacità antiossidante in una matrice biologica.
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances; test indiretto e poco specifico usato per stimare prodotti di perossidazione lipidica.
$\Delta\psi m$	Potenziale di membrana mitocondriale; componente della forza proton-motrice attraverso la membrana mitocondriale interna.

Bibliografia

Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. Annual Review of Biochemistry. 2017;86:715-748. PMID 28441057.

Sies H. Findings in redox biology: From H_2O_2 to oxidative stress. Journal of Biological Chemistry. 2020;295(39):13458-13473. doi:10.1074/jbc.X120.015651.

Sies H, Jones DP. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: oxidative eustress. Redox Biology. 2017;11:613-619. PMID 28110218.

Okoye CN, Koren SA, Wojtovich AP. Mitochondrial complex I ROS production and redox signaling in hypoxia. Redox Biology. 2023;67:102926. doi:10.1016/j.redox.2023.102926.

Kupiec-Weglinski JW. NRF2: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. Antioxidants & Redox Signaling. 2024;40:632-635. doi:10.1089/ars.2023.0398.

Regulating Nrf2 activity: ubiquitin ligases and signaling molecules in redox homeostasis. 2024. PMID 39875264.

Oxidative stress: fundamentals and advances in quantification techniques. 2024. PMID 39435263.

Common and Novel Markers for Measuring Inflammation and Oxidative Stress Ex Vivo in Research and Clinical Practice—Which to Use Regarding Disease Outcomes? 2021. PMID 33803155.

F_2-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview. PMID 16298907.

Oxidative Stress Biomarkers in Coronary Artery Disease. 2023. PMID 37138428.

Atherogenic low-density lipoprotein and cardiovascular risk. 2024. PMID 39641158.

Yang-Jensen KC, Jørgensen SM, Chuang CY, Davies MJ. Modification of extracellular matrix proteins by oxidants and electrophiles. Biochemical Society Transactions. 2024. doi:10.1042/BST20230860.

Davies MJ. Mechanisms and consequences of oxidative damage to extracellular matrix. Biochemical Society Transactions. 2011;39:1279-1283. PMID 21936802.

Wang et al. Factors influencing glycocalyx degradation: a narrative review. Frontiers in Immunology. 2025. doi:10.3389/fimmu.2024.1490395.

Balistreri CR et al. Focus of endothelial glycocalyx dysfunction in ischemic stroke and Alzheimer's disease: Possible intervention strategies. Ageing Research Reviews. 2024;102362. PMID 38830545.

Antioxidants and Exercise: A Redox-Informed Framework for Training Adaptation, Performance, and Recovery. 2026. PMID 42072098.

Update: Is exercise-induced oxidative stress a friend or foe? 2026. PMID 42125179.

Pastor R, Tur JA. Antioxidant Supplementation and Adaptive Response to Training: A Systematic Review. Current Pharmaceutical Design. 2019. PMID 31267859.

Advances in α-Lipoic Acid for Disease Prevention: Mechanisms and Therapeutic Insights. 2025. PMID 40363779.

Protective effects of sulforaphane against toxic substances and contaminants: A systematic review. Phytomedicine. 2024;155731. PMID 38824824.

The effect of co-administration of vitamin E and C supplements on plasma oxidative stress biomarkers and antioxidant capacity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. 2025. PMID 40740780.

Paculová V, Lenobel R, Prasad A, Pospíšil P. Oxidative modification of skin collagen. International Journal of Biological Macromolecules. 2026;363:152174. doi:10.1016/j.ijbiomac.2026.152174.

Birch HL. Extracellular Matrix and Ageing. Subcellular Biochemistry. 2018;90:169-190. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_7.

Kilk K et al. Assessment of oxidative stress in serum by d-ROMs test. Free Radical Research. 2014;48(8):883-889. doi:10.3109/10715762.2014.919390.

Murphy MP et al. Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo. Nature Metabolism. 2022;4:651-662. doi:10.1038/s42255-022-00591-z.

Kunwar A, Aishwarya J. “Reductive stress” the overlooked side of cellular redox modulation in cancer: opportunity for design of next generation redox chemotherapeutics. Free Radical Research. 2024;58(11):782-795. doi:10.1080/10715762.2024.2433988.

Prolo C, Piacenza L, Radi R. Peroxynitrite: a multifaceted oxidizing and nitrating metabolite. Current Opinion in Chemical Biology. 2024;80:102459. doi:10.1016/j.cbpa.2024.102459.

Sies H, Mailloux RJ, Jakob U. Fundamentals of redox regulation in biology. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2024;25:701-719. doi:10.1038/s41580-024-00730-2.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.