

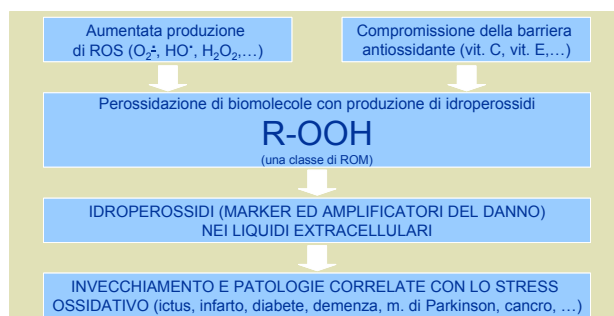
## La gestione dello stress ossidativo nella pratica clinica A cura di Eugenio Luigi Torio

*In perfetta sintonia con l'obiettivo primario dell'Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo, è finalmente possibile, oggi, iniziare a trasferire nella pratica clinica e, più in generale, in tutti i campi delle scienze applicate, dalla medicina alla veterinaria dalla botanica all'ecologia, l'enorme potenziale dei risultati di studi che la ricerca biochimica di base ha accumulato nel corso degli ultimi 50 anni sul ruolo dei radicali liberi e degli antiossidanti. In questo percorso, costellato, come tutti i percorsi della scienza, da errori e incomprensioni, ma anche coronato da singolari successi – come, ad esempio, l'attribuzione del premio Nobel per la scoperta delle proprietà biologiche del radicale libero "ossido d'azoto" (NO) – si sta finalmente affermando la tendenza a "sfruttare" la ricerca di base per "produrre" tecnologie innovative in grado di migliorare la qualità e/o la durata della vita dell'Uomo. Nelle pagine che seguono un modello di gestione dello stress ossidativo nella pratica clinica basato sull'esecuzione iniziale di soli 2 test, il d-ROMs test ed il BAP test.*

### 1. Razionale alla base della valutazione dello stress ossidativo.

I radicali liberi hanno un'emivita brevissima, dell'ordine dei nanosecondi, per cui non possono essere quantificati usando le comuni tecniche di laboratorio. Tuttavia, quando la loro concentrazione aumenta al punto da indurre un danno, nei tessuti e, in particolare, nei liquidi biologici, quali il sangue, si accumulano alcuni "sottoprodotti" derivati, appunto, da quelle molecole, originariamente integre, che hanno subito l'attacco radicalico. Tali sottoprodotti, molto più stabili dei radicali, possono essere più agevolmente quantificati per via fotometrica.

In tal senso, il rilievo, mediante d-ROMs test, di un'elevata concentrazione ematica di idroperossidi è segno inequivocabile che l'organismo ha subito e potrà ancora subire un danno ossidativo (in questo specifico caso perché gli idroperossidi sono non solo marcatori ma anche potenziali amplificatori del danno ossidativo). Analogamente, nel plasma esiste una barriera che si oppone al possibile attacco dei radicali liberi. Pertanto, il riscontro, mediante il BAP test, di una riduzione del potenziale biologico antiossidante indica in modo altrettanto inequivocabile che le "difese" antiossidanti sono in qualche modo carenti (*figura 1*).



**Figura 1.** Razionale per la valutazione dello stress ossidativo.

Con la determinazione contemporanea del d-ROMs test e del BAP test, finalmente resa possibile anche grazie ad una serie di sistemi analitici dedicati (es. CARPE DIEM), il Clinico ha, dunque, nelle mani uno strumento formidabile per affrontare in maniera non più empirica e grossolana ma razionale e rigorosamente scientifica il problema dello stress ossidativo nel suo stesso ambulatorio.

### 2. Dal sospetto clinico alla formulazione della "diagnosi" di stress ossidativo.

L'iter che il clinico deve seguire – sospetto, anamnesi, esame obiettivo, valutazione biochimica – non differisce da quello classico, descritto per qualsiasi condizione morbosa (*figura 2*), con l'aggravante che lo stress ossidativo, al contrario di una comune malattia, non dà luogo ad un proprio corteo sintomatologico . . . ed è sistematicamente escluso dai tradizionali trattati di Clinica Medica!



**Figura 2.** Iter diagnostico dello stress ossidativo (parte I).

Il punto di partenza è sempre il sospetto clinico, che nasce, a sua volta, dalla conoscenza del problema: se il Clinico non sa dell'esistenza dello stress ossidativo non potrà porre i quesiti idonei a metterlo in luce! Di qui l'importanza dell'anamnesi che dovrà ricercare l'esistenza o meno di fattori di "rischio" per lo stress ossidativo, quali età, stato fisiologico (gravidanza, allattamento, menopausa), sovrappeso/obesità, eccesso calorico, carenza alimentare micronutrienti, abuso alcolici, fumo di sigaretta, attività fisica incongrua, stress psico-

fisico, esposizione significativa a radiazioni UV, esposizione significativa a radiazioni elettromagnetiche, esposizione significativa ad inquinanti ambientali, assunzione estro-progestinici in atto, chemioterapia in atto, assunzione altri farmaci in atto, radioterapia in atto, dialisi in atto, assunzione corticosteroidi in atto, etc. Relativamente più semplice, il compito del Clinico, in presenza di un paziente affetto da patologia nota: in tal caso sarà di orientamento rintracciare tale patologie nell'elenco di quelle associate allo stress ossidativo. A tal proposito si accompagnano ad un alterato bilancio ossidativo le seguenti condizioni: trauma recente, infezione virale recente, infezione batterica recente, infezione da altro agente, malattia infiammatoria non infettiva recente, sindrome da iperfunzione tiroidea, ipertensione arteriosa, manifestazione clinica da aterosclerosi, dislipidemia, diabete mellito complicato, disfunzione epatica, malattia neoplastica, malassorbimento, etc. In ogni caso un accurato esame obiettivo dovrà confermare il sospetto di eventuali patologie sconosciute ipotizzate in base all'anamnesi. La prima parte dell'iter si conclude con la determinazione e, quindi, con l'analisi biochimica dello stress ossidativo mediante d-ROMs test e BAP test. E, qui, si prospettano ben 6 possibilità.

### **3. Caso 1. I risultati di ambedue i test, d-ROMs e BAP test, sono al di sotto della norma.**

Trattasi della condizione di iporeattività assoluta. In pratica, valori del d-ROMs test al di sotto della norma suggeriscono una capacità ossidante del siero inferiore a quella attesa, mentre valori del BAP test al di sotto di quelli ottimali indicano una riduzione del potenziale antiossidante. Pertanto, è possibile che la capacità complessiva dell'organismo di reagire e adattare il proprio bilancio ossidativo a stimoli endogeni e/o esogeni non sia ottimale.

### **4. Caso 2. il risultato del d-ROMs test è al di sotto della norma mentre quello del BAP test risulta ottimale.**

Trattasi della condizione di iporeattività relativa. In pratica, nonostante il valore ottimale del BAP test, che indica un potenziale biologico antiossidante adeguato, il valore del d-ROMs test al di sotto della norma suggerisce una capacità ossidante del siero inferiore a quella attesa. Pertanto, è possibile che la capacità dell'organismo di reagire e adattare il proprio bilancio ossidativo a stimoli endogeni e/o esogeni non sia ottimale.

### **5. Caso 3. i risultati di ambedue i test, d-ROMs e BAP test, sono nei limiti della norma.**

Il bilancio ossidativo è ottimale. In pratica, valori del d-ROMs test nella norma suggeriscono una capacità ossidante del siero nei limiti di quella attesa, mentre valori del BAP test ottimali indicano un potenziale antiossidante congruo. Questi elementi sono in genere sufficiente ad escludere una condizione di stress ossidativo in atto, fermo restando che avere i risultati di ambedue i test "nella norma" non esclude l'esistenza di patologie in atto ma indica solo la presenza di un livello ematico di marcatori biochimici di stress ossidativo nella media rilevata nella popolazione clinicamente asintomatica ed apparentemente sana.

### **6. Caso 4. il risultato del d-ROMs test è nella norma mentre quello del BAP test è inferiore alla norma.**

Trattasi di una condizione di stress ossidativo relativo. In pratica, valori del d-ROMs test nella norma suggeriscono una capacità ossidante del siero nei limiti di quella attesa, mentre valori del BAP test al di sotto di quelli ottimali indicano una riduzione del potenziale antiossidante. Questi elementi vanno interpretati come una condizione a rischio. In altri termini, il soggetto, pur non avendo una positività per marcatori biochimici di danno tissutale in atto (d-ROMs test normale), risulta predisposto allo stress ossidativo perché le sue ridotte capacità difensive (BAP test basso) potrebbero non consentirgli di fronteggiare in maniera ottimale un'eventuale aggressione radicalica. In altri termini, un qualsiasi fattore, esogeno o endogeno, potenzialmente in grado di aumentare la capacità ossidante del siero riuscirà più facilmente, che non in un soggetto con bilancio ossidativo normale, a indurre un danno tissutale da radicali liberi.

### **7. Caso 5. Il risultato del d-ROMs test è al di sopra della norma mentre quello del BAP test risulta ottimale.**

Trattasi della condizione di stress ossidativo potenziale. In pratica, nonostante il valore ottimale del BAP test, che indica un potenziale biologico antiossidante adeguato, un valore del d-ROMs test al di sopra della norma suggerisce una capacità ossidante del siero superiore a quella attesa. Questi elementi vanno interpretati come una condizione a rischio, ossia una sorta di squilibrio "compensato" del bilancio ossidativo. In altri termini, è verosimile che esista una causa responsabile "a monte" della produzione di radicali liberi (es. fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa non diagnosticata, sovrappeso, ecc.) che "impegna" le difese antiossidanti, ma queste ultime sono ancora in grado di controllare il danno ossidativo in atto. Tuttavia, se la causa responsabile dell'aumentata produzione di radicali liberi non viene tempestivamente rimossa (es. abolizione del fumo,

adozione di un adeguato regime dietetico, intervento farmacologico ecc.), essa porterà, in un intervallo variabile di tempo, alla progressiva riduzione delle difese antiossidanti, fino al realizzarsi di un quadro conclamato di stress ossidativo (squilibrio palese fra produzione ed eliminazione di radicali liberi).

**8. Caso 6. Il risultato del d-ROMs test è al di sopra della norma mentre quello del BAP test è al di sotto della norma.**

Trattasi della condizione di stress ossidativo assoluto. In pratica, valori del d-ROMs test al di sopra della norma suggeriscono una capacità ossidante del siero superiore a quella attesa, mentre valori del BAP test al di sotto di quelli ottimali indicano una riduzione del potenziale antiossidante.

E' il classico quadro dello stress ossidativo, nel quale la produzione di radicali liberi è tale da superare le capacità difensive del sistema antiossidante. Il rischio di lesioni ossidative tissutali è variamente elevato, in funzione del livello di innalzamento del d-ROMs test e/o di riduzione del BAP test.

**9. Strategia generale che il Clinico dovrebbe seguire nei casi di palese stress ossidativo.**

In generale, la strategia da seguire deve tener conto del peso relativo dei fattori di rischio, delle eventuali patologie in atto e dei risultati dei test (livello di ossidazione e grado di compromissione della barriera antiossidante).

Nei casi di stress ossidativo, sulla falsariga di uno specifico ed originale algoritmo diagnostico, il Clinico dovrà cercare di individuare il possibile o i possibili meccanismi patogenetici responsabili dell'alterato bilancio ossidativo (figura 3).

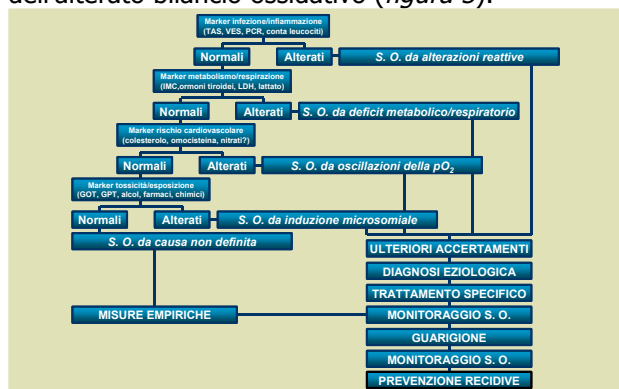


Figura 3. Iter diagnostico dello stress ossidativo (parte II).

Egli, quindi, dovrà cercare di stabilire, mediante opportune indagini di laboratorio e/o strumentali (conta leucocitaria, VES, PCR, TAS, esame impedenziometrico, marker tiroidei, lattato sierico, profilo lipemico, omocisteinemia, marker funzionalità epatica, marker tumorali, etc.) se alla base dello stress ossidativo vi sia uno o più dei 4

classici meccanismi proposti (infiammazione, deficit respirazione mitocondriale, ischemia-riperfusion, induzione farmaco-metabolica).

Sulla scorta del meccanismo prevalente, egli potrà prescrivere, finalmente, un trattamento mirante, a seconda dei casi, a ridurre lo stato ossidante (terapia causale) e/o potenziare le difese antiossidanti (terapia integrativa).

**10. Attuali tendenze in tema di prevenzione e trattamento dello stress ossidativo.**

La prevenzione o la terapia delle patologie da stress ossidativo impongono, accanto a provvedimenti specifici in funzione del meccanismo patogenetico prevalentemente coinvolto, un approccio integrato, secondo i canoni di quella che oggi viene definita la rivoluzione antiossidante. In tale contesto assume notevole importanza, una volta eseguiti i test, migliorare il proprio stile di vita, adottando il modello alimentare della dieta mediterranea e svolgendo una regolare attività fisica.

Le linee guida americane, fatte proprie anche dagli oncologi italiani per la prevenzione dei tumori, parlano esplicitamente della necessità di assumere ogni giorno 5-8 porzioni di frutta, verdure ed ortaggi, preferibilmente freschi e di stagione.

A questo suggerimento, del tutto "empirico", altri Studiosi preferiscono un criterio più oggettivo, basato sul cosiddetto punteggio ORAC, che quantifica in apposite "unità assorbenti i radicali liberi" la capacità antiossidante "in vitro" di tutta la frutta e le verdure più comuni (tabella 1).

Tabella 1. Apporto di antiossidanti di alcuni comuni alimenti in unità ORAC per 100 g

FRUTTA	UNITA' ORAC	VERDURA	UNITA' ORAC
Prugne secche	5770	Cavolo	1770
Uvetta	2830	Spinaci	1260
Mirtilli	2400	Cavoli di bruxelles	980
More	2036	Germogli di alfalfa	930
Fragole	1540	Fiori di broccoli	890
Lamponi	1220	Barbabietola	840
Susine	949	Peperone rosso	710
Arance	750	Cipolla	450
Uva nera	739	Grano	400
Ciliegie	670	Melanzana	390

Per esempio, 100 grammi di prugne secche equivalgono a 5770 UNITA' ORAC, mentre 100 grammi di spinaci equivalgono a 1260 UNITA' ORAC.

Attingendo dalle varie TABELLE ORAC, distinte per colore dei vegetali, il clinico suggerirà un cocktail quotidiano di frutta e verdura di diversi colori, in funzione anche della stagionalità, atto a coprire, con il punteggio totale ottenuto, il fabbisogno di antiossidanti naturali, calcolato, a sua volta, sulla base del livello di deficit del potenziale

biologico antiossidante misurato attraverso il BAP test. Per deficit di media gravità si suggerisce di raggiungere, combinando i vari vegetali, i 3000-5000 punti ORAC.

C'è da aggiungere, purtroppo, che recentemente l'EFSA ha in qualche modo "bocciato" il test ORAC.

Alternativamente, fanno testo, per i fabbisogni nutrizionali le tabelle dei cosiddetti LARN, cioè i livelli minimi raccomandati di nutrienti, che variano in funzione della popolazione, dell'età e del sesso (*tabella 2*)

**Tabella 2.** LARN dei comuni antiossidanti

Vitamina A	1 mg/die LARN
β-carotene	5 mg/die
Vitamina C	60 mg/die LARN
Coenzima Q10	5 mg/die LARN
Selenio	50 – 200 µg/die
Manganese	5 mg/die LARN
Rame	2-3 mg/die LARN
Zinco	55 mg/die LARN

E allora cosa dire dell'antico aforisma "Una mela al giorno toglie il medico di turno?"

In linea teorica, esso resta valido. Tuttavia, non si può escludere che i livelli di nutrienti attesi, sulla base delle tabelle nutrizionali, siano effettivamente presenti nel momento in cui viene assunto un determinato frutto o una determinata verdura. Infatti, l'impoverimento dei suoli (legati allo sfruttamento eccessivo dei terreni, alle piogge acide, alla desertificazione, all'inquinamento, etc.), l'uso, spesso indiscriminato, dei pesticidi, i processi di raffinamento dei vegetali, i processi di trasformazione, conservazione, stoccaggio e persino la cottura possono in varia misura abbattere l'originario patrimonio di antiossidanti di qualsiasi alimento di origine vegetale. Pertanto, in via precauzionale, molti nutrizionisti oggi suggeriscono l'uso indiscriminato di integratori. Secondo le linee guida dell'Osservatorio, invece, l'uso di queste sostanze andrebbe limitato ai casi effettivamente documentati mediante almeno una coppia di test in grado di valutare globalmente lo stress ossidativo, quali, ad esempio, il d-ROMs test ed il BAP test.

Premesso che ogni sforzo del Clinico deve essere sempre orientato a rimuovere la causa responsabile dell'aumento della produzione di radicali liberi, quando si pone la reale necessità di un'integrazione antiossidante (valori del BAP test ampiamente inferiori alla norma) bisogna attenersi ad alcuni principi di massima, che tengono conto della natura e della quantità del micronutriente proposto, della possibile insorgenza di eventi indesiderati, della via di somministrazione, delle condizioni del paziente, della concomitante assunzione di altri farmaci, e così via.

In linea di massima, la grande varietà di sostanze ossidanti responsabili dello stress

ossidativo e la loro distribuzione ubiquitaria nell'organismo implica la necessità di poter disporre di una formulazione a spettro d'azione antiossidante quanto più ampio o completo possibile. E siccome un antiossidante in formulazione unica in grado di rispondere ai requisiti necessari non è ancora disponibile, risulta indispensabile ricorrere a veri e propri cocktail. Infatti, è noto che la vitamina E è un potente antiossidante, ma la sua attività si riduce quando la tensione di ossigeno è bassa, come avviene ad esempio nei tessuti ischemici. Così, in condizioni di bassa tensione di ossigeno è il β-carotene ad avere un'azione antiossidante più spiccata. D'altro canto, la vitamina C, di cui è ampiamente nota l'azione antiossidante, esibisce una spiccata capacità di rigenerare la vitamina E. La vitamina C, però, al contrario della E, non è liposolubile e, quindi, non riesce a raggiungere i tessuti e/o le lesioni che necessitano di sostanze liposolubili, cosa che risulta più agevole al coenzima Q<sub>10</sub>. Da questo esempio si comprende come la vitamina E, il β-Carotene, la vitamina C ed il coenzima Q<sub>10</sub> possano essere complementari, giustificando una loro assunzione combinata.

Stabilito che più antiossidanti insieme sono, in linea di principio, più efficaci di un antiossidante da solo, resta il problema dei dosaggi. E qui, i pareri degli studiosi appaiono completamente divisi, attestandosi su due linee di pensiero, quella delle macrodosi, affine alla mentalità americana, e quella delle microdosi, affine alla mentalità europea, ovviamente con le dovute eccezioni e i distinguo.

Così, una formulazione antiossidante messa a punto da Kenneth H Cooper, in grado di garantire, tra l'altro un apporto quotidiano di 1000 mg di vitamina C, 5000 UI di β-carotene, 400 UI di vitamina E, 800 µg di acido folico, 25 mg di vitamina B<sub>6</sub>, 400 µg di vitamina B<sub>12</sub> è stata in grado di ridurre il livello di ossidazione delle LDL del 14.6%, i livelli di omocisteina del 17.2% ed i livelli di proteina C reattiva del 24.5%.

D'altro canto, una formulazione contenente principi attivi antiossidanti a dosaggi decisamente più bassi è risultata in grado di abbassare i livelli di stress ossidativo misurati mediante d-ROMs test in pazienti affetti da vasculopatie periferiche (claudicatio intermittens) (*tabella 3*).

**Tabella 3.** Esempio di formulazione antiossidante non officinale

Principio attivo	Quantità
Vitamina A	0.4 mg
β-carotene	0.05 mg
Vitamina C	30 mg
Vitamina E	5 mg
Coenzima Q 10	20 mg
Selenio	48 mcg
Zinco	5 mg
Vitamina B6	1 mg
L-cisteina	10 mg
Flavonoidi (Citrus)	30 mg

In epoca più recente, si stanno diffondendo sempre di più le formulazioni officinali che consentono una più adeguata "personalizzazione del trattamento" ed una maggiore "compliance" del paziente (*tabella 4*).

**Tabella 4.** Esempio di formulazione officinale

L- cisteina mg 100	Nicotinico (Vit. PP) mg 6,75
Ac. alfa-lipoico mg 100	Piridossina ( Vit. B <sub>6</sub> ) mg 0,3
Magnesio mg 37,5	Riboflavina ( VitB <sub>2</sub> ) mg 0,2
Selenio mg 0,01375	Tiamina ( Vit B <sub>1</sub> ) mg 0,21

Stabilito il dosaggio, un aspetto non trascurabile è la forma farmaceutica. A tal proposito è stato dimostrato che le formulazioni fluide sono più efficaci di quelle solide.

Anche la via di somministrazione ha il suo ruolo: per esempio, molti principi attivi assunti per bocca sono neutralizzati nel tubo digerente ed attivamente captati dal fegato, rendendosi scarsamente biodisponibili per gli altri organi e tessuti. Uno di questi è il glutatone ridotto.

Alcune condizioni del paziente, inoltre, possono rendere proibitiva la via orale, per esempio in caso di celiachia.

Allora si possono prendere in considerazione altre possibilità, quali la via IM o la via EV. Più recentemente si stanno rendendo disponibili formulazioni spray per l'assorbimento sublinguale (Cellfood® multivitamine 100% RDA, Cellfood® Vitamina C) che garantiscono una pronta immissione nel grande circolo degli antiossidanti evitando il primo passaggio epatico. In altri casi, come per il glutatone, quando la via endovenosa non è praticabile, si può ricorrere a precursori assunti sotto forma di peptidi ad elevato contenuto di cisteina, uno degli amminoacidi di questo tripeptide (es. PROTHER™).

In ogni caso non bisogna trascurare la possibile tossicità, poiché in certe condizioni, spesso anche in funzione del dosaggio, alcuni antiossidanti, come la vitamina C, possono esibire proprietà proossidanti, mentre altri, come i caroteni possono dare accumulo a causa della loro lipofilia. Infine, in pazienti, specialmente con comorbidità in atto, si tenga conto sempre delle possibili interazioni con farmaci, in particolare, con gli ipocoagulanti orali (es. dicumarinici), che possono essere "scalzati" dalle proteine da diverse vitamine liposolubili con aumento del rischio di emorragie.

Ovviamente, può capitare che, a fronte di una terapia apparentemente eseguita in maniera impeccabile, uno o ambedue i test in precedenza alterati, non rientrino nei valori attesi. In questi casi, prima di concludere che il trattamento è stato inefficace e tentare di sostituirlo con uno più idoneo, occorrerà verificare una serie di ipotesi.

La prima eventualità è che l'antiossidante sia stato somministrato ad un dosaggio inadeguatamente basso o, comunque, non in grado

di raggiungere la concentrazione plasmatica sufficiente per svolgere la sua azione "farmacologica". Nel primo caso occorre utilizzare il dosaggio prescritto. Se, invece, il dosaggio effettivamente impiegato è quello prescritto, è consigliabile, ove possibile, effettuare la determinazione dei livelli plasmatici dell'antiossidante (es. dell'ascorbato o della vitamina E). Infatti, se questi sono ridotti è da sospettare l'esistenza di una condizione in grado di ostacolare l'assorbimento di nutrienti (es. celiachia), la quale va immediatamente rimossa (es. eliminazione del glutine dalla dieta).

La seconda eventualità è che sia intervenuto un evento accessorio in grado di aumentare, in maniera non immediatamente evidente, la produzione di radicali liberi attribuita alla condizione di base (es. sovrapposizione di un'infezione batterica criptogenetica dopo un intenso sforzo muscolare in un atleta). In questi casi è indispensabile identificare e trattare specificamente l'evento accessorio e, se indicato, aumentare il dosaggio dell'integratore.

La terza ed ultima eventualità è che sia intervenuto un fenomeno di pro-ossidazione. Tale fenomeno non è infrequente, per esempio, in seguito ad elevate somministrazioni di ascorbato. In questi casi è generalmente sufficiente ridurre la posologia del preparato.

Se, dopo ogni ragionevole tentativo, il livello di stress ossidativo e, in particolare, il valore del d-ROMs test resta ancora di difficile controllo, in linea di massima occorre continuare a ricercare le cause e, nel frattempo, garantire sempre al paziente un'adeguata copertura antiossidante, pari almeno alla razione quotidiana indicata dai LARN, invitandolo a tenere sotto controllo i fattori di rischio implicati nello stress ossidativo attraverso un adeguato stile di vita.

Se è forte il sospetto di una condizione reattiva, non ancora evidente sotto il profilo ematochimico, può trovare, secondo alcuni, indicazione un blando trattamento con cortisone fino a normalizzazione dei livelli del d-ROMs test, sempre secondo il classico protocollo scalare crescente-decrescente, sempre che non esistano controindicazioni, e sotto rigoroso controllo medico.

Alla ricerca di una possibile interpretazione non sono da escludersi, comunque, casi di soggetti in apparente buona salute, peraltro giunti anche alla nostra osservazione, con valori persistentemente elevati del d-ROMs test: essi potrebbero rientrare nella popolazione di soggetti con valori fisiologicamente elevati del test, che occupano una delle due "scodature" della curva di Gauss di distribuzione dei valori di normalità. Essi – che rappresentano come l'eccezione del gigante in una popolazione con altezza nella media – vanno monitorati a frequenza tri- o semestrale.

Purtroppo, è probabile che il Clinico si imbatta in casi che non rispondono adeguatamente al trattamento e che non trovano spiegazione in nessuna delle ipotesi fin qui riassunte.

E' verosimile, allora, che il trattamento non sia stato efficace, non che la valutazione biochimica sia stata inadeguata. E questo apre un capitolo nuovo le cui pagine sono ancora in gran parte bianche. Infatti, non esiste una soluzione valida per tutti, per quanto efficace per molti. Così il discorso si sposta verso la personalizzazione del trattamento, che oggi è relegata all'esperienza del terapeuta ma che in un immediato futuro sarà affidata alla cosiddetta nutrigenomica.

Così, con un semplice prelievo salivare sarà possibile estrarre il DNA del soggetto e stabilire se esso potrà o meno rispondere ad un determinato antiossidante. In attesa della validazione di questo approccio, resta al Clinico, sulla base della sua esperienza clinica, secondo scienza e coscienza, trovare la soluzione più idonea, come del resto previsto nelle nostre linee guida (*stress ossidativo non determinato*), cercando di individuare tra gli innumerevoli trattamenti proposti, quello adatto al suo paziente. Non importa se ciò richiederà del tempo e degli "aggiustamenti" del protocollo terapeutico con sostituzioni o aggiunte di principi attivi nonché modifiche posologiche.