

Gli antiossidanti nella bronchite cronica

Impatto di resveratrolo

Antioxidants in chronic bronchitis

Resveratrol's impact

Summary

A large body of evidence suggests an imbalance between oxidants and antioxidants is involved in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Surprisingly, very little attention has been paid to the role of the oxidant/antioxidant imbalance in this condition, especially in smokers. Smoking is the major risk factor for development and progression of COPD. Each puff contains almost 10^{17} oxidant molecules, 10^{14} of which are oxygen free radicals (ROS). The effects of cigarette smoke in COPD patients is much more harmful than in non smoking COPD patients, because inhaled ROS act as a fuel that amplifies oxidative stress. This in turn induces respiratory inflammation, and ultimately accelerates disease progression. The role of polyphenols, such as resveratrol, and other antioxidant molecules, such as vitamin C and flavonoids, is promising. Many findings both in experimental and longitudinal trials suggest these substances have beneficial effects in reducing inflammatory markers and oxidative stress. This paper provides an overview of the ongoing research into the potential benefits of antioxidant molecules supplementation in smokers affected with COPD.

Sanguinetti CM. Antioxidants in chronic bronchitis. Resveratrol's impact. Trends Med 2009; 9(2):57-66.

© 2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:
smoking*
bronchitis
COPD
oxidant*
antioxidant*
resveratrol
polyphenol*
vitamin C
flavonoid*

L'albero respiratorio è esposto all'ambiente esterno, attraverso gli atti respiratori, per tutta la durata della vita e senza possibilità di interrompere, anche temporaneamente, tali scambi. Se si considera che in condizioni di riposo un adulto compie mediamente 15 inspirazioni/minuto, ciascuna da ~0.5 L, ne consegue che per "catturare" i 250 g di O₂ necessari al metabolismo energetico giornaliero, l'apparato respiratorio è attraversato, ogni giorno, da una quantità di aria pari a circa 10.800 litri: quella contenuta in un cubo con una base di 200 mq alto 54 metri.

E' evidente quindi come l'albero respiratorio vada incontro a vari insulti meccanici e chimici in relazione al conte-

nuto dell'aria inspirata. Si comprende anche che, in tali condizioni ambientali, una infiammazione subclinica dell'albero respiratorio può essere considerata para-fisiologica nel mondo industrializzato^{1,2}. In questa rassegna vogliamo evidenziare i rapporti esistenti fra stress ossidativo associato a vari inquinanti ambientali, in particolare al fumo di sigaretta, e insorgenza e progressione della bronchite cronica.

Bronchite cronica e BPCO

La bronchite cronica è definita come l'infiammazione cronica dei bronchi associata a tosse produttiva per almeno 3 mesi/anno per almeno 2 anni consecutivi in un paziente in

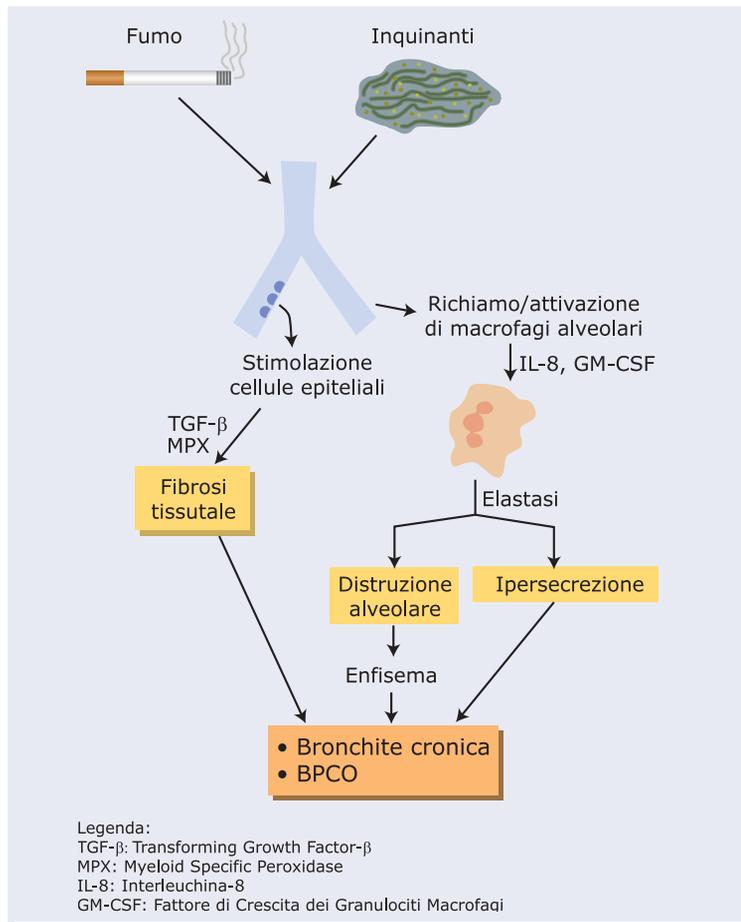
✉ **Claudio Maria Sanguinetti**
 Direttore Unità Operativa Complessa di
 Pneumologia-UTIR
 Azienda Complesso Ospedaliero "San
 Filippo Neri"
 Via Martinotti, 20
 00135 Roma

cui siano state escluse altre forme di tosse cronica (bronchiectasie, fibrosi cistica, tubercolosi, etc)^{3,4}. Sotto il profilo clinico la bronchite cronica può essere suddivisa in ipersecretorica o ostruttiva. La prima forma è caratterizzata da ipertrofia delle strutture mucosecarnenti e conseguente ipersecrezione, senza segni anatomici e clinici di ostruzione; la seconda forma è caratterizzata dalla progressiva ostruzione al flusso aereo e comprende una più complessa patologia respiratoria e sistemica, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)⁵.

Impatto socioeconomico

Poiché il paziente con bronchite cronica presenta ancora una funzionalità respiratoria normale e la diagnosi si basa solo sull'anamnesi, la prevalenza nella popolazione generale è più incerta. Viceversa, l'epidemiologia della BPCO, facilmente valutabile con prove di funzionalità respiratoria, è abbastanza nota. Essa colpisce in Italia circa il 4.5% della popolazione globale, per oltre 2,5 milioni di pazienti, con incremento crescente all'aumentare dell'età, fino ad arrivare al 18,3% della popolazione maschile > 65 anni⁶. I dati ricavati dalle dimissioni ospedaliere per patologie respiratorie indicano che il DRG 88, corrispondente alla BPCO, ammontava nel 2000 a circa 130.000 casi, con una degenza media di 9,4 giorni per complessivi 1,2 milioni di giornate di degenza e circa 18.000 decessi⁷. Al costo medio di circa € 450/giorno, l'impatto economico delle sole ospedalizzazioni ammonta in Italia a circa 550 milioni di Euro, cui vanno aggiunti i trattamenti

Figura 1. Effetti infiammatori del fumo di sigaretta sull'apparato respiratorio.



ambulatoriali e l'assistenza respiratoria domiciliare nelle fasi più avanzate. Per tali ragioni la broncopneumopatia cronica ostruttiva costituisce un problema di sanità pubblica in tutti i paesi industrializzati o "emergenti", come testimoniano le campagne governative contro il fumo di sigaretta e varie iniziative educazionali promosse da Società Pneumologiche⁸.

Bronchite cronica e fumo di sigaretta

La bronchite cronica, come altre condizioni morbose ad eziologia multifattoriale, origina dall'interazione fra fattori di rischio ambientali (fumo

di sigaretta, esposizione lavorativa, etc) e fattori ospite-correlati (sesso razza, deficit α1-antitripsina, etc). Il fumo di sigaretta è riconosciuto come il fattore di rischio più nocivo e come l'unico, se abolito, in

Il fumo di sigaretta esercita i suoi effetti tossici sulla struttura bronchiale sia direttamente per il suo contenuto di ROS e sostanze citolitiche, sia indirettamente innescando gli effettori umorali e cellulari dell'infiammazione bronchiale.

- stemico verso i capillari alveolari;
- loro intrappolamento nei capillari a causa della ridotta deformabilità, anch'essa fumo-dipendente;
- successiva migrazione di queste cellule negli spazi alveolari;
- loro iperstimolazione con rilascio di MMP, elastasi ed altre collagenasi con danno tissutale irreversibile e alterazione funzionale.

L'insieme di questi fenomeni spiega sia l'infiammazione subclinica tipica del fumatore con bronchite cronica, comprese le sue varie manifestazioni cliniche (ipersecrezione e suscettibilità alle infezioni), sia la progressiva alterazione dell'architettura broncopolmonare, con riduzione del calibro dei piccoli bronchi, riduzione della componente elastica e alterata risposta adrenergica^{23,24}. Questi effetti possono essere ridotti abolendo il principale trigger infiammatorio,

il fumo di sigaretta. Anche la bilancia ossidativa sembra giocare un ruolo importante: numerosi studi suggeriscono infatti che la riduzione dello stress ossidativo con una dieta ricca di antiossidanti può essere utile nei pazienti con BPCO, perchè attenua il *milieu* infiammatorio presente nel fumatore cronico²⁵⁻²⁸.

Resveratrolo nella bronchite cronica

Il resveratrolo è un polifenolo sintetizzato da varie specie vegetali, dotato di numerosi e potenti effetti biologici: antiossidanti, antinfiammatori, antifettivi ed antiproliferativi²⁹⁻³³. Tali effetti sono sia diretti sia indiretti e coinvolgono target biologici multipli in differenti tessuti. Per quanto riguarda gli effetti antiossidanti ed antiflogistici a livello respiratorio, resveratrolo è stato testato in numerosi modelli, dimostrando sia di inibire la produzione di citochine in-

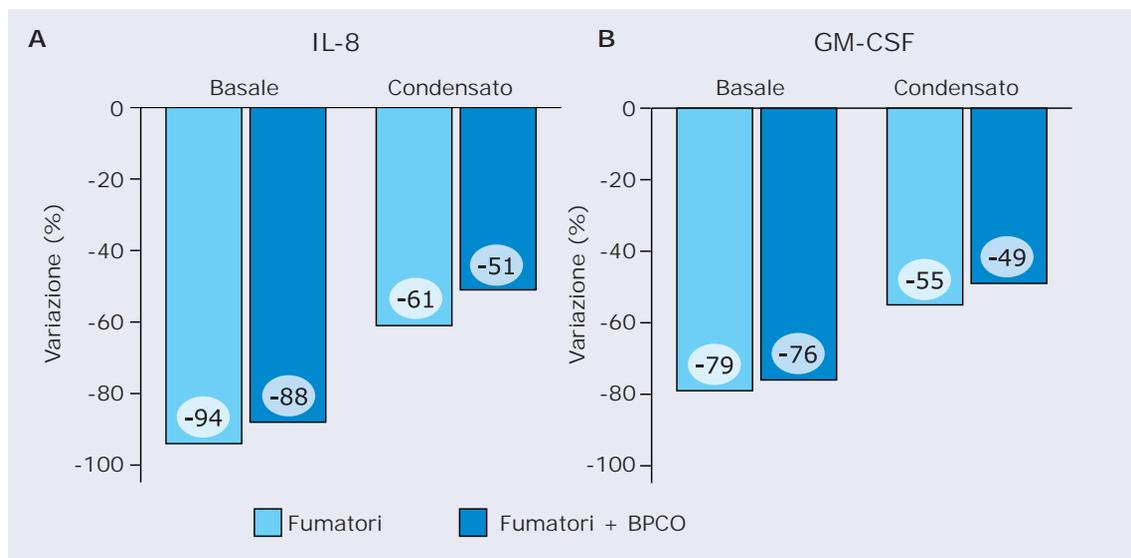
fiammatorie, sia di controbilanciare l'iperproduzione di radicali liberi, riequilibrando la bilancia ossidativa³⁴⁻³⁶. Tali effetti si manifestano in misura maggiore a livello locale ma sono misurabili anche a livello sistemico^{37,38}.

Resveratrolo e citochine infiammatorie

Resveratrolo ha dimostrato di inibire il rilascio di numerose citochine infiammatorie e chemiotattiche (TNF- α , IL-8, GM-CSF), interferendo quindi sia con il richiamo delle cellule infiammatorie sia con la loro attivazione, un evento assai precoce e cruciale di tutti i processi infiammatori^{29,39}. Inoltre, è stato dimostrato che resveratrolo inibisce il rilascio di istamina e leucotrieni dai mastociti, interferendo favorevolmente anche con la risposta allergica⁴⁰.

In uno studio su macrofagi alveolari prelevati dal liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) di pazienti fumatori,

Figura 3. Effetti inibitori di resveratrolo sul rilascio di IL-8 (pannello A) e GM-CSF (pannello B) da macrofagi alveolari prelevati con lavaggio broncoalveolare da soggetti fumatori con o senza BPCO (Dati da Culpitt SV 2003²⁹).



con o senza BPCO, è stata valutata la capacità di resveratrolo di inibire il rilascio di IL-8 e GM-CSF sia in condizioni basali che dopo stimolazione indotta da una quantità predefinita di condensato [catrame (12 mg) più nicotina (0,9 mg)] ottenuto dalla combustione di due sigarette²⁹. Gli effetti inibitori sono rappresentati in figura 3.

I pazienti studiati erano tutti fumatori, il 50% (n=15) affetto da BPCO (FEV₁ <70% e FEV₁/FVC <0.7) ed il 50% (n=15) sani dal punto di vista funzionale (FEV₁ >80% del previsto). Il rilascio di citochine è stato inibito da resveratrolo sia in condizioni basali che dopo stimolazione con condensato di sigaretta. I risultati di questo studio sono interessanti per vari aspetti: in primo luogo il numero di macrofagi alveolari è risultato simile nei due gruppi di pazienti, ma assai maggiore rispetto alle cellule normalmente raccolte in soggetti non fumatori e senza BPCO. Ciò significa che il fumo di sigaretta induce il reclutamento di neutrofili/macrofagi precocemente, e che questa alterazione è presente anche in soggetti con normale funzione respiratoria, quali erano i 15 fumatori senza BPCO.

In secondo luogo, il rilascio di IL-8 non è stato inibito dal desametasone, così come non

L'inibizione del rilascio di citochine proinfiammatorie resveratrolo-mediata da parte dei macrofagi alveolari sembra avvalersi di vie metaboliche legate allo stress ossidativo più che della via dei glucocorticoidi.

è stata inibita la produzione di GM-CSF dopo stimolazione con catrame/nicotina nel gruppo di fumatori. Questi dati suggeriscono che resveratrolo esercita la sua azione anti-infiammatoria con modalità diverse dai glucocorticoidi. Stabilite le proprietà anti-infiammatorie, in un successivo studio sono stati indagati i possibili meccanismi anti-infiammatori associati a resveratrolo³⁰. In questo secondo studio si è rilevato che tali effetti non erano legati all'attivazione del recettore per i glucocorticoidi, in quanto il mifepristone (RU-486), un potente bloccante di questo recettore non riduceva l'effetto del resveratrolo. Tali effetti non erano mediati neppure dal recettore degli estrogeni (ER), ipotesi non scartabile a priori data l'analogia strutturale del resveratrolo con l'estradiolo, in quanto il tamoxifene (un antagonista di ER) non blocca l'azione anti-infiammatoria del resveratrolo. Dai dati summenzionati l'ipotesi oggi più accreditata è che l'effetto antiflogistico del resveratrolo sia prevalentemente mediato dal-

la riduzione dello stress ossidativo.

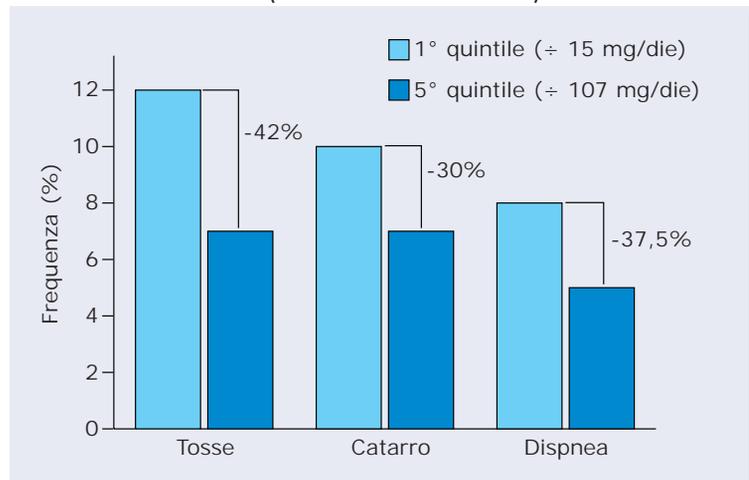
Resveratrolo e stress ossidativo

In che modo aumentate concentrazioni circolanti di resveratrolo possono controbilanciare l'eccesso di radicali liberi indotto dal fumo di sigaretta e dalla flogosi cronica presente nella BPCO? Inoltre, la riduzione dello stress ossidativo ha effetti benefici nel paziente con bronchite cronica/BPCO? Le risposte a tali quesiti sono venute sia da studi di popolazione sia da studi sperimentali.

Studi osservazionali

Vari studi di popolazione hanno dimostrato gli effetti protettivi di una dieta ricca in flavonoidi e altri polifenoli nei confronti sia dell'asma che della BPCO^{26,41}. Più recentemente questi effetti favorevoli sono stati registrati anche nel MORGEN Study su una popolazione di 13.651 adulti di entrambi i sessi^{42,43}. Dopo stratificazione del campione in 5 gruppi (quintili) sulla base della quantità di flavonoidi

Figura 4. Relazione fra sintomatologia respiratoria e assunzione di flavonoidi con la dieta. (Dati da Tabak C 2001⁴²).



L'assunzione con la dieta di adeguate quantità di antiossidanti esercita effetti benefici sia sui sintomi della bronchite cronica che sulla mortalità BPCO-associata.

assunti con la dieta, si è osservato che i soggetti appartenenti al primo quintile (~ 15 mg/die di flavonoidi) avevano un'incidenza di sintomi respiratori (tosse, catarro e dispnea) sensibilmente maggiore rispetto a quelli inclusi nel quinto quintile (107 mg/die di flavonoidi) (figura 4).

Gli effetti protettivi di una dieta ricca di antiossidanti, in particolare vitamina E, sulla mortalità a 20 anni, sono stati registrati anche da Walda e collaboratori: in uno studio su tre diverse popolazioni europee, inclusa l'Italia (comunità di Crevalcore e Montegiorgio), l'incremento di vegetali con la dieta riduceva il rischio di morte BPCO-associata del 24%²⁵.

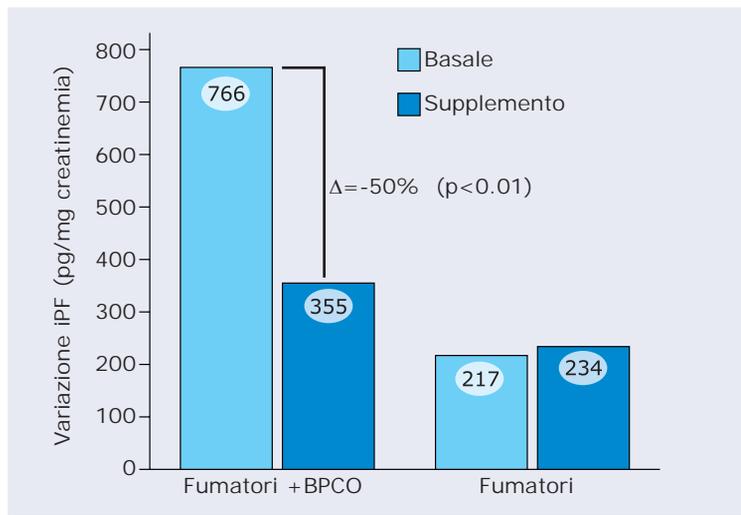
Studi sperimentali

La capacità di resveratrolo, e dei polifenoli in generale, di interferire con lo stress ossidativo e la conseguente produzione di mediatori infiammatori, è stata dimostrata in numerose situazioni cliniche caratterizzate da substrato infiammatorio cronico (diabete, aterosclerosi, BPCO)^{39,44,45}.

Inibizione della fosfolipasi

A. Con particolare riferimento alla BPCO, è stato osservato che la somministrazione di resveratrolo inibisce la perossidazione lipidica e l'attività della 5-lipossigenasi, con ridotta produzione di leucotrieni (LT) e isoprostani (iP), potenti marker flogistici *anche* nel

Figura 5. Effetti dell'assunzione di una supplemento ad alta concentrazione di resveratrolo sull'escrezione di isoprostanoidei (iPF_{2α}). (Dati da Santus P et al. 2005⁴⁶).



paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva⁴⁶. In questo studio, le concentrazioni di leucotriene-B₄ (LTB₄) e 8-iso-Prostaglandina F_{2α} (iPF_{2α}) erano aumentate nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli. Però dopo 6 settimane di trattamento con un estratto di polifenoli ad alto contenuto di resveratrolo, le concentrazioni di iPF misurate come escrezione urinaria, sono risultate ridotte di circa il 50% (figura 5).

I risultati di questo studio sono coerenti con quelli di altri Autori. Altri studi hanno infatti dimostrato che resveratrolo è in grado di inibire anche la cascata delle cicloossigenasi (COX), suggerendo che il blocco enzimatico esercitato da resveratrolo si realizza a monte, a livello della fosfolipasi-A2 (PLA₂). Ciò spiegherebbe sia l'inibizione dei prostanoidei che quella dei leucotrieni osservate nello studio sopra citato.

Inibizione di NF-κB. Il Fattore Nucleare κB (NF-κB)

sembra svolgere un ruolo determinante nell'innescare dei processi infiammatori a vari livelli⁴⁷. Il resveratrolo e i suoi analoghi hanno dimostrato di inibire il rilascio di NF-κB in vari tessuti, compresi i macrofagi e i neutrofili alveolari^{48,49}. Sono stati ipotizzati due meccanismi attraverso cui resveratrolo inibirebbe l'attivazione di questo fattore:

- neutralizzazione diretta di alcuni induttori;
- distacco della subunità IκB.

La neutralizzazione di specifici induttori, come i lipopolisaccaridi (LPS) ed il TNF-α, è compatibile con gli effetti già accertati di resveratrolo; la capacità di staccare la subunità IκB è stata ipotizzata da Hol-

Resveratrolo riduce gli effetti tossici dell'aumentato stress ossidativo da fumo interferendo con vari meccanismi coinvolti nell'innescare e nella progressione della bronchite cronica.

mes nel 2000⁵⁰. Quale che sia la modalità con cui viene inibito il rilascio di NF- κ B, i benefici antinfiammatori sono notevoli, poiché una volta entrato nel nucleo esso attiva la sintesi di una pletera di citochine infiammatorie e di molecole di adesione (IL-6, IL-8, E-selectine, ICAM-1, VCAM-1), molte delle quali coinvolte nell'“intrappolamento” di macrofagi e neutrofili all'epitelio bronchiale.

Negli ultimi anni alcune famiglie di molecole, fra cui le sirtuine e i polifenoli, sono state sottoposte a estese valutazioni per la loro capacità di interferire con il rilascio di NF- κ B e per i conseguenti benefici antinfiammatori associati a tale proprietà, aprendo uno dei settori più promettenti della ricerca nel campo dell'infiammazione⁵¹⁻⁵³.

Ripristino delle scorte di glutatione. Il sistema del glutatione ridotto (GSH) è il cardine dei meccanismi di difesa

dallo stress ossidativo⁵⁴. Tale sistema deve essere costantemente mantenuto in equilibrio e, in presenza di esagerato stress ossidativo, ovvero di maggior consumo di GSH, il reintegro delle scorte può non essere garantito dall'introito alimentare. In questi casi il reintegro del GSH si deve avvalere della supplementazione esogena con due modalità:

1. somministrazione di sostanze donatrici di gruppi-SH;
2. incremento della sintesi di GSH potenziando le vie enzimatiche preposte.

Resveratrolo agisce attraverso la seconda via, come recentemente dimostrato da Kode: questo meccanismo si avvale dell'attivazione del fattore trascrizionale Nrf2, cui segue l'espressione di un enzima molto potente nella sintesi del GSH, la glutammato-cisteina ligasi⁵⁵. In questo studio la somministrazione di resveratrolo ha dimostrato non solo

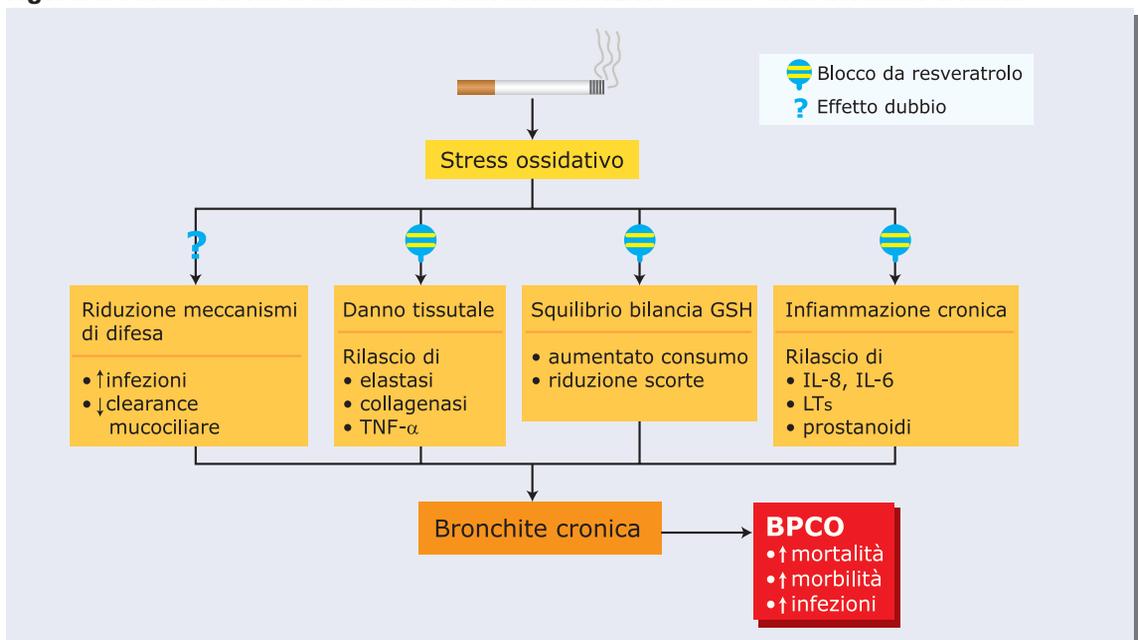
di incrementare le scorte di GSH ma anche di *proteggere l'epitelio respiratorio* dall'insulto ossidativo fumo-mediato.

Impatto di resveratrolo sulla BPCO

Sulla base di quanto sin qui riportato, i benefici di resveratrolo nel paziente con bronchite cronica sono molteplici, e potrebbero essere anche maggiori in quelli con diagnosi di BPCO a causa dell'esagerato stress ossidativo tipico di questa condizione, soprattutto durante le riacutizzazioni^{56,57}. Tali effetti sono mediati da numerose vie e target biologici, alcuni dei quali non ancora noti (figura 6). In particolare, risultano di potenziale interesse clinico l'inibizione della fosfolipasi-A₂ (PLA₂) e l'inibizione della risposta chemiotattica sul richiamo negli spazi alveolari di neutrofili e macrofagi.

Si tratta infatti, in entrambi i casi, di eventi precoci nella

Figura 6. Possibili effetti di resveratrolo sulle manifestazioni cliniche della bronchite cronica.



patogenesi della bronchite cronica e necessari a scatenare il rilascio di citochine e metalloproteinasi dotate di effetti citotossici e pro-fibrotici sull'epitelio bronchiale. In particolare, la ridotta produzione di leucotrieni (LTs) e prostanoidei da un lato, e la ridotta secrezione di elastasi e collagenasi dall'altro, potrebbero influenzare sia il quadro clinico a breve, riducendo le conseguenze locali dell'infiammazione, sia le conseguenze a lungo termine e quindi la progressione verso gli stadi avanzati della BPCO.

Molti di questi eventi costituiscono il target di farmaci già affermati nel trattamento della bronchite cronica e della BPCO, dai corticosteroidi agli inibitori dei leucotrieni. Tuttavia, come rilevato in alcuni studi già citati, i polifenoli in generale e resveratrolo in particolare, potrebbero colpire tali target attraverso vie metaboliche diverse da quelle note. Questa caratteristica potrebbe essere, per esempio, di grande utilità in quella quota di pazienti con BPCO che non trae beneficio dall'assun-

zione di corticosteroidi o che non può assumere in modo cronico tali farmaci.

Infine, nei forti fumatori, il reintegro delle scorte di glutazione può avvenire solo attraverso la supplementazione esterna di composti ad alto contenuto di polifenoli e altri antiossidanti (vit. A, vit. C, vit. E, antocianine, etc): molto spesso infatti questi pazienti hanno, proprio in conseguenza del tabagismo, abitudini alimentari (dieta povera di frutta e verdura) e stili di vita (sedentarietà) inadeguati a fronteggiare le maggiori richieste metaboliche dell'organismo, andando facilmente incontro a deplezione di antiossidanti.

Conclusioni

Lo studio sugli effetti biologici di estratti ad alto contenuto di resveratrolo e altri polifenoli costituisce uno dei settori più versatili della ricerca in campo respiratorio, cardiovascolare e oncologico. In queste aree sono stati pubblicati nell'ultimo decennio centinaia di studi sperimentali che hanno contribuito a delucida-

re alcuni dei meccanismi biologici comuni a tali patologie. Lo stress ossidativo rappresenta uno dei meccanismi ubiquitari e il *trait d'union* di patologie con manifestazioni cliniche assai diverse ma accomunate dalla presenza di un substrato infiammatorio.

Nella bronchite cronica e nella BPCO, soprattutto se in presenza di tabagismo, lo stress ossidativo costituisce sia la conseguenza obbligata del viraggio metabolico nelle fasi avanzate della malattia, sia una condizione assai precoce innescata dall'inalazione diretta di ROS con il fumo di sigaretta. In questi pazienti il mantenimento di livelli adeguati di sostanze neutralizzanti i radicali liberi è ritenuto parte integrante del piano terapeutico, come confermato dall'enfasi posta dalle linee guida sull'attività fisica e su un adeguato introito di vegetali ad alto tenore di antiossidanti.

Resveratrolo è, allo stato dei fatti, la molecola con il maggior supporto scientifico affinché il suo utilizzo con la supplementazione sia incentivato nei fumatori affetti da bronchite cronica. **TiM**

Bibliografia

1. Rytälä P, Rehn T, Ilumets H, *et al.* Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD. *Respir Res* 2006; 7:69.
2. Sunyer J, Jarvis D, Gotschi T, *et al.* Chronic bronchitis and urban air pollution in an international study. *Occup Environ Med* 2006; 63:836-843.
3. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, *et al.* Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
4. Laitinen LA, Koskela K. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: Finnish National Guidelines for Prevention and Treatment 1998-2007. *Respir Med* 1999; 93:297-332.
5. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: updated 2008. www.goldcopd.com.
6. Istituto Nazionale di Statistica. Indagine multiscopo sulle famiglie: "Condizioni di salute della popolazione 1999-2000". ISTAT Roma.
7. Ministero della Salute. Ricoveri ospedalieri anno 2000. Accessibile al sito: www.ministerosalute.it
8. Carone M, Bertolotti G, Cerveri I, *et al.* EDU-CARE, a randomised, multicentre, parallel group study on education and quality of life in COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57:25-29.

9. **Rahman I, MacNee W.** Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 1996; 21:669-81.
10. **O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, et al.** Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Can Respir J* 2008; 15 (Suppl A):1A-8A.
11. **MacNee W.** Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 1):303S-317S.
12. **MacNee W.** Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429(1-3):195-207.
13. **Marwick JA, Kirkham P, Gilmour PS, et al.** Cigarette smoke-induced oxidative stress and TGF-beta1 increase p21waf1/cip1 expression in alveolar epithelial cells. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 973:278-283.
14. **Yang SR, Wright J, Bauter M, et al.** Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF-kappaB in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292: L567-L576.
15. **Polzin GM, Kosa-Maines RE, Ashley DL, et al.** Analysis of volatile organic compounds in mainstream cigarette smoke. *Environ Sci Technol.* 2007; 41:1297-302.
16. **van der Vaart H, Postma DS, Timens W, et al.** Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004; 59:713-721.
17. **Rahman I, Swarska E, Henry M, et al.** Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2000; 55:189-193.
18. **MacNee W, Rahman I.** Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends Mol Med* 2001; 7:55-62.
19. **Rahman I, MacNee W.** Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J* 2000; 16:534-554.
20. **Rahman I.** Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43:167-188.
21. **Facchinetti F, Amadei F, Geppetti P, et al.** Alpha, beta-unsaturated aldehydes in cigarette smoke release inflammatory mediators from human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37:617-623.
22. **Kinnula VL.** Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway diseases. *Thorax* 2005; 60:693-700.
23. **Sadowska AM, Luyten C, Vints AM, et al.** Systemic antioxidant defences during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2006; 11:741-747.
24. **Silkoff PE, Busacker A, Trudeau J, et al.** Sputum dysplasia, related to bacterial load, oxidative stress, and airway inflammation in COPD. *Chest* 2004; 125 (5 Suppl):151S.
25. **Walda IC, Tabak C, Smit HA, et al.** Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:638-643.
26. **Butland BK, Fehily AM, Elwood PC, et al.** Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2.212 middle aged men. *Thorax* 2000; 55:102-108.
27. **Garcia V, Arts IC, Sterne JA, et al.** Dietary intake of flavonoids and asthma in adults. *Eur Respir J* 2005; 26:449-452.
28. **Romieu I, Trenga C.** Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001; 23:268-287.
29. **Culpitt SV, Rogers DF, Fenwick PS, et al.** Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD. *Thorax* 2003; 58:942-946.
30. **Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, et al.** Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287:L774-L783.
31. **Drago L, Nicola L, Ossola F, et al.** In vitro antiviral activity of resveratrol against respiratory viruses. *J Chemother* 2008; 20:393-394.
32. **Fan E, Jiang S, Zhang L, Bai Y.** Molecular mechanism of apoptosis induction by resveratrol, a natural cancer chemopreventive agent. *Int J Vitam Nutr Res* 2008; 78: 3-8.
33. **Tang FY, Su YC, Chen NC, et al.** Resveratrol inhibits migration and invasion of human breast-cancer cells. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:683-691.
34. **Rahman I, Adcock IM.** Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006; 28:219-242.
35. **Robb EL, Page MM, Wiens BE.** Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: Specific and progressive induction of MnSOD. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367:406-412.
36. **Leiro J, Alvarez E, García D, et al.** Resveratrol modulates rat macrophage functions. *Int Immunopharmacol* 2002; 2:767-74.
37. **Schroeksnadel K, Winkler C, Wirleitner B, et al.** Anti-inflammatory compound resveratrol suppresses homocysteine formation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:1084-1088.
38. **Leiro J, Alvarez E, Arranz JA, et al.** Effects of cis-resveratrol on inflammatory murine macrophages: antioxidant activity and down-regulation of inflammatory genes. *J Leukoc Biol* 2004; 75:1156-1165.
39. **Das S, Das DK.** Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6:168-173.
40. **Baolin L, Inami Y, Tanaka H, et al.** Resveratrol inhibits the release of mediators from bone marrow derived mouse mast cells in vitro. *Planta Med* 2004; 70:305-309.

41. Miedema I, Feskens EJM, Heederick D, *et al.* Dietary determinant of long term incidence of chronic non specific lung disease: the Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138:37-45.
42. Tabak C, Arts IC, Smit HA, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:61-64.
43. Tabak C, Smit HA, Heederick D. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin Exp Allergy* 2001; 31:747-755.
44. Csiszar A, Labinskyy N, Podlutzky A, *et al.* Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and pro-inflammatory phenotypic alterations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H2721-H2735.
45. Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, *et al.* Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes* 2006; 55:2180-2191.
46. Santus P, Sola A, Carlucci P, *et al.* Lipid peroxidation and 5-lipoxygenase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 838-843.
47. Ghosh S, Hayden MS. New regulators of NF-kappaB in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:837-848.
48. Kang SS, Cuendet M, Endringer DC, *et al.* Synthesis and biological evaluation of a library of resveratrol analogues asinhibitors of COX-1, COX-2 and NF-kappaB. *Bioorg Med Chem* 2008; May 16. [Epub ahead of print].
49. Birrell MA, McCluskie K, Wong S, *et al.* Resveratrol, an extract of red wine, inhibits lipopolysaccharide induced airway neutrophilia and inflammatory mediators through an NF-kappaB-independent mechanism. *FASEB J* 2005; 19:840-841.
50. Holmes-McNary M, Baldwin AS Jr. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of resveratrol. *Drugs Today* 2002; 38:571-580.
51. Biswas S, Rahman I. Modulation of steroid activity in chronic inflammation: a novel anti-inflammatory role for curcumin. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:987-994.
52. Traber MG, van der Vliet A, Reznick AZ, *et al.* Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micronutrient supplementation? *Clin Chest Med* 2000; 21:173-187.
53. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, *et al.* Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax*. 2005; 60:293-300.
54. De Benedetto F, Aceto A, Dragani B, *et al.* Long-term oral n-acetylcysteine reduces exhaled hydrogen peroxide in stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18:41-47.
55. Kode A, Rajendrasozhan S, Caito S, *et al.* Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294:L478-L488.
56. Rahman I, Biswas SK, Jimenez LA, *et al.* Glutathione, stress responses, and redox signaling in lung inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7 (1-2):42-59.
57. Rahman I, MacNee W. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *Am J Physiol* 1999; 277 (6 Pt 1):L1067-L1088.

LA LINEA IMMUNOFAVORENTE E ANTIOSSIDANTE PER OGNI STAGIONE

Resvis XR[®] BIOFUTURA

INTEGRATORE ALIMENTARE
a base di resveratrolo con vitamina C, zinco e antiossidanti



20 compresse effervescenti

€ 15,00

MODALITÀ D'USO:
1 al giorno **per cicli di 20 giorni**

Resvis Forte XR BIOFUTURA

INTEGRATORE ALIMENTARE
a base di: Resveratrolo, Lattoferrina, Zinco, Vitamina C, Vitamina A e Vitamina E

12 bustine orodispersibili

€ 15,00

MODALITÀ D'USO:
1 al giorno **per 12 giorni**



Depositato presso AIFA in data 26.03.2008

NICETILE[®]

L-acetilcarnitina

Riparare
per riattivare



Prima
iniettabile
Poi
orale



bf biofutura
gruppo sigma-tau