

# Un composto a base di resveratrolo riduce lo stress ossidativo e migliora la sintomatologia clinica in soggetti con BPCO

## A resveratrol containing compound reduces oxidative stress and ameliorates clinical symptoms in COPD subjects

### Summary

**Background.** Inflammation of the respiratory tree accompanied by mucous hypersecretion and propensity to acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) is the mark of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Epidemiological surveys have shown that an antioxidants rich diet could reduce respiratory inflammation and some symptoms related to oxidative stress.

**Purpose.** Aims of this trial were to evaluate the effectiveness of a mixture containing resveratrol (10 mg), vitamin C (180 mg), zinc (15 mg) and flavonoids (160 mg) in reducing the oxidative stress in well cured people with a long lasting story of COPD, and to verify the potential benefits of oxidative stress reduction on clinical symptoms and the AECB rate.

**Methods.** A cohort including 54 mild-moderate COPD subjects was randomised in two arms: the first one was asked to take the above mentioned dietary supplement for 20 days each month followed by ten days interruption, for three consecutive cycles and a total duration of 90 days; subjects in the other arm received the usual treatments only, without any supplementation. Oxidative stress was measured with d-ROMs® Test as variation between basal and final values of serum hydroperoxides. Other endpoints were evaluated by noting symptoms on a weekly diary given to each subject.

**Results.** Supplemented subjects showed a 20% reduction in serum hydroperoxides ( $p < 0.05$ ), and significant decreases were recorded in coughing (score from 2.9 to 2.1;  $p < 0.05$ ) and sleeping (-0.7 points;  $p < 0.05$ ) in comparison with controls. Seventeen AECB cases occurred in the controls and 14 in the supplemented arm.

**Conclusion.** These results suggest that the cyclic assumption of a compound containing resveratrol and other antioxidant substances in mild-moderate COPD people, particularly in smoking subjects, could increase protection against exacerbations.

Guarnieri R, Pappacoda A, Solitro S. A resveratrol containing compound reduces oxidative stress and ameliorates clinical symptoms in COPD subjects. *Trends Med* 2009; 9(4):227-233.

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

**Rodolfo Guarnieri<sup>1</sup>, Antonio Pappacoda<sup>2</sup>, Sandro Solitro<sup>3</sup>**

1: UO Riabilitazione Respiratoria e Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, H Policlinico S. Marco, Zingonia-Osio Sotto (BG);  
2: Centro Pneumologico Ponte S.Pietro, Az. Osp. Treviglio (BG);  
3: Divisione di Pneumologia, Az. Osp. "S. Antonio Abate", Trapani

Key words:

**oxidative stress  
respiratory inflammation  
resveratrol  
bronchitis  
exacerbation**

✉ **Rodolfo Guarnieri**

UO Riabilitazione respiratoria e servizio di fisiopatologia respiratoria - H Policlinico S. Marco  
Corso Europa, 7  
24040 - Zingonia-Osio Sotto (BG)

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia progressiva, clinicamente caratterizzata da limitazione del flusso aereo, infiammazione cronica del tratto respiratorio accompagnata da ipersecrezione, tosse e dispnea, cui si associano modifiche istologiche dell'albero bronchiale<sup>1,2</sup>. Nella patogenesi sono coinvolti fattori genetici ed ambientali e fra questi un ruolo cruciale è svolto dal fumo di sigaretta, come testimoniato da una frequenza della malattia ~10 volte maggiore fra i fumatori e 5 volte maggiore fra gli ex fumatori rispetto ai non fumatori<sup>3</sup>.

Inoltre, con il peggioramento della capacità respiratoria i pazienti vanno incontro ad episodi di esacerbazione delle condizioni basali (AECB-Acute Exacerbation of Chronic Bron-

chitis), progressivamente più frequenti e severi in relazione al deterioramento dei parametri respiratori. Durante questi episodi, tutti i sintomi presenti in condizione di stabilità incrementano in intensità, le condizioni generali peggiorano ulteriormente e può essere necessario il ricovero in ospedale. La maggior parte dei decessi nei pazienti con BPCO sovrappiunge durante un episodio di AECEB<sup>4,5</sup>. E' inoltre da sottolineare che le riacutizzazioni sono importanti sia in quanto tali, sia come fattore di progressione della malattia stessa: alcuni studi suggeriscono infatti che un elevato tasso di riacutizzazioni costituisce un marker prognostico sfavorevole, accelerando ulteriormente il declino respiratorio<sup>6,7</sup>.

Se gli effetti deleteri della flogosi nel determinare sia i sintomi respiratori che l'evoluzione clinica della malattia sono oggi ampiamente suffragati da studi sperimentali e clinici, più controverso è il ruolo svolto dallo stress ossidativo nell'innescare e nel mantenimento dei processi infiammatori: numerosi studi indicano infatti un'eccessiva presenza di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) a livello bronchiale e tale eccedenza sembra da attribuirsi sia ad aumentata produzione locale sia ad aumentata esposizione ai ROS presenti nel fumo di sigaretta<sup>8-10</sup>. In un precedente studio da noi condotto sulla medesima popolazione qui studiata, abbiamo osservato che lo stress ossidativo, valutato attraverso il dosaggio degli idroperossidi nel plasma con d-ROMs<sup>®</sup> test, era maggiore del 15-20% rispetto ai valori standard attesi in soggetti sani di pari età<sup>11</sup>. Tuttavia, poiché la misurazione era stata condotta in corrispondenza di un episodio di AECEB, una condizione che incrementa ulteriormente la produzione di ROS, non fu possibile stabilire se l'incremento di idroperossidi registrato in quella cir-

costanza fosse da associarsi in tutto o in parte alla riacutizzazione, o se i pazienti presentavano valori aumentati già in condizioni basali.

La relazione fra stress ossidativo e flogosi respiratoria è stata indagata sia con valutazioni epidemiologiche retrospettive sia con studi sperimentali. Nel primo tipo di studi è stato possibile verificare che una maggior assunzione di antiossidanti con la dieta riduceva alcuni sintomi tipici della BPCO, in particolare l'ipersecrezione e la dispnea<sup>12</sup>. Infine, i benefici degli antiossidanti nel ridurre il rilascio di sostanze infiammatorie nelle secrezioni bronchiali sono stati osservati in campioni di liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) di pazienti con BPCO dopo somministrazione di resveratrolo<sup>13</sup>.

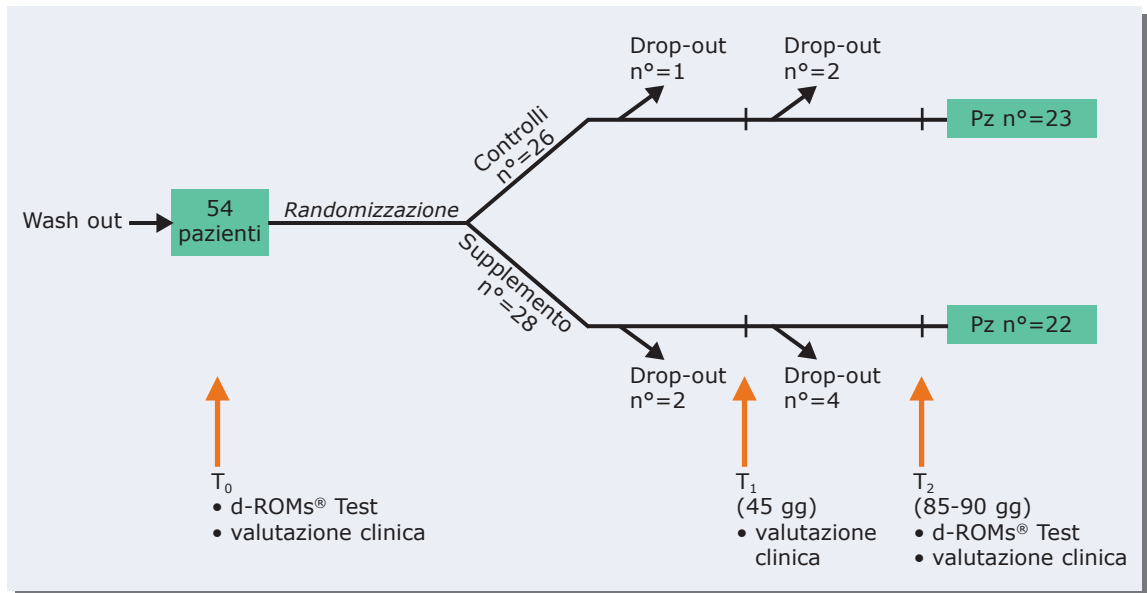
Sulla base di queste osservazioni abbiamo valutato gli effetti dell'assunzione di un composto a base di resveratrolo (10 mg/die) più altri antiossidanti per 90 giorni consecutivi in soggetti con diagnosi di BPCO di grado lieve-moderato. Il resveratrolo è uno stilbene, composto fenolico di origine vegetale, dotato di intensa attività antiossidante ed antiinfiammatoria<sup>14-17</sup>. Obiettivo primario di questo studio era valutare se un supplemento a base di resveratrolo determinasse una riduzione dello stress ossidativo; obiettivo secondario era verificare se l'eventuale riduzione dello stress ossidativo si accompagnasse a miglioramento dei parametri respiratori (tosse, dispnea ed escreato). Nel corso dello studio sono stati registrati anche gli episodi di riacutizzazione e la qualità del sonno.

## Obiettivi e disegno dello studio

Questo studio è stato condotto in aperto su una coorte di pazienti con diagnosi di BPCO lieve-moderata da noi precedentemente studiata in

**Tabella 1.** Parametri clinici e stress ossidativo all'inclusione. I parametri clinici comprendevano tosse, dispnea, quantità e purulenza dell'escreato e qualità del sonno. Lo stress ossidativo è stato misurato attraverso la concentrazione nel siero di idroperossidi.

Parametro	Supplemento (n°=28)	Controlli (n°=26)
Età (anni)	60.8 (± 6.5)	62.9 (± 6.6)
Peso (kg)	72.2 (± 7.1)	70.0 (± 6.0)
Score sintomatologico medio/sog.	8.2	8.4
FEV <sub>1</sub> (% previsto)	69.8 (± 11.3)	71.7 (± 10.7)
Stress ossidativo (UCARR)	389 (± 19.1)	387 (± 17.9)

**Figura 1.** Disegno dello studio e flusso dei soggetti inclusi.

corso di riacutizzazione ed a cui si rimanda per le caratteristiche cliniche<sup>11</sup>. Sono stati inclusi complessivamente 54 pazienti, che dopo un periodo di almeno 15 giorni dalla guarigione di un episodio di AECB ed in condizioni di stabilità clinica, sono stati sottoposti a valutazione basale e ritenuti idonei ad iniziare lo studio.

Tutti i soggetti eleggibili sono stati sottoposti ad una prima valutazione basale, comprendente sia i parametri clinici sia il dosaggio degli idroperossidi per la valutazione dello stress ossidativo (tabella 1). Ottenuti i parametri basali si è proceduto alla randomizzazione in due gruppi omogenei per caratteristiche cliniche e demografiche. Il braccio assegnato alla supplementazione (n=28) doveva assumere una compressa solubile al giorno per 20 giorni consecutivi seguiti da 10 giorni di sospensione per tre cicli consecutivi per una durata complessiva di 90 giorni. Il supplemento era costituito da compresse solubili, ciascuna contenente resveratrolo (10 mg), vitamina C (180 mg), Zn (15 mg), flavonoidi (160 mg). I soggetti inclusi nel braccio di controllo (n=26) assumevano le terapie usuali senza aggiunta del supplemento. Nessun trattamento in essere è stato sospeso in entrambi i gruppi. Il disegno dello studio prevedeva tre valutazioni: al basale (parametri clinici e dosaggio degli idroperossidi); a 45 giorni dall'inizio (parametri clinici); a 90 giorni dall'inizio dello studio (parametri clinici e secondo dosaggio degli idroperossidi). Dei 54 randomizzati, hanno terminato lo studio e sono risul-

tati valutabili 45 soggetti: 23 inclusi nel braccio di controllo e 22 del braccio in supplementazione (figura 1). End-point primario era la variazione delle concentrazioni plasmatiche di idroperossidi rispetto al basale; altri parametri oggetto di valutazione erano le eventuali variazioni dei sintomi respiratori ed il miglioramento della qualità del sonno, nonché il tasso di riacutizzazioni.

### Valutazione degli end point clinici

Per lo studio di questa popolazione è stato utilizzato un diario precedentemente descritto, ed a cui si rimanda per la lettura dei criteri di valutazione, a 4 items, implementato con un quinto quesito relativo al sonno<sup>11,18</sup>. I pazienti erano tenuti ad annotare settimanalmente le variazioni dei 5 parametri clinici oggetto di valutazione [1] dispnea; 2) tosse; 3) quantità di espettorato; 4) purulenza; 5) qualità del sonno]. Ciascun parametro poteva variare entro un range di 4 punti, da 0 (sintomo assente) a 3 (sintomo massimo). Il disturbo del sonno causato dalla tosse era misurato con modalità analoghe con score da 0 a 3, dove: 0=sonno non disturbato; 1=difficoltà di addormentamento; 2=risveglio precoce mattutino; 3=sonno disturbato da ripetuti risvegli notturni. Sistemi di valutazione sintomatologica a punti simili a questo, sono stati adottati anche in precedenti studi per valutare gli effetti di sostanze antiossidanti sui tassi di riacutizzazione in pazienti con BPCO<sup>19,20</sup>.

## Valutazione dello stress ossidativo

Come è noto i radicali liberi, data la loro reattività, sono dotati di brevissima emivita e non sono dosabili come tali. E' però possibile dosare nel plasma i prodotti dell'ossidazione generati dai radicali liberi. Su questo principio si basa il d-ROMs® Test (Diamicron International SrL; Grosseto, Italy). Il d-ROMs® test è in grado di valutare lo stress ossidativo dosando la concentrazione di idroperossidi su siero ottenuto per microcentrifugazione di sangue periferico. Gli idroperossidi sono espulsi dalla cellula, entrano nel torrente circolatorio, sono stabili e sono direttamente proporzionali alla quantità di radicali liberi prodotti. L'analisi è di tipo spettrofotometrico, con lettura dei prodotti della reazione con il cromogeno utilizzato (*N,N*-diethyl-*para*-phenylenediamina) a 505 nm<sup>21,22</sup>. La concentrazione di idroperossidi è quindi un indicatore affidabile di metaboliti reattivi dell'ossigeno ed è stato validato in vari contesti clinici<sup>23</sup>. Le concentrazioni dell'analisi target sono espresse in Unità Caratelli (UCARR). Ciascuna UCARR corrisponde 0.8 mg H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/L.

## Analisi statistica

I dati sono stati espressi come valore medio  $\pm$  deviazione standard (DS). E' stato utilizzato il test *t* di Student per le coppie di dati in valutazione. La significatività statistica è stata fissata per valori di  $p < 0.05$ .

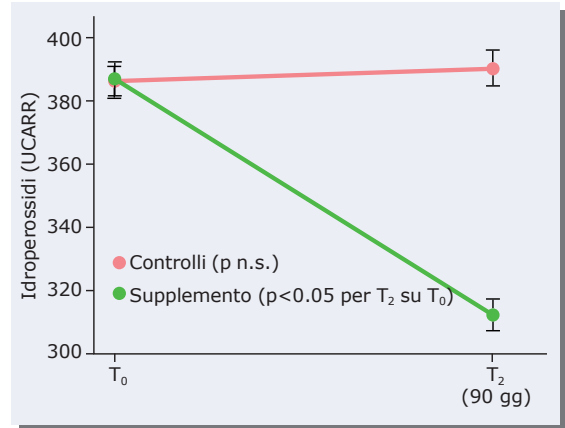
## Risultati

Hanno completato lo studio 23 soggetti allocati al braccio di controllo e 22 allocati al braccio in supplementazione attiva. Nessuno dei 9 casi di drop-out (17%) è avvenuto a causa di reazioni avverse o riconducibili ai trattamenti in corso. Tre soggetti sono stati esclusi perché non si sono presentati alla prima visita di controllo (2 del braccio attivo ed 1 del braccio di controllo); i rimanenti 6 soggetti sono stati esclusi o perché assenti alla seconda visita di controllo T2 (2 inclusi nel braccio di controllo) o perché non avevano assunto regolarmente il supplemento o non si erano presentati per tempo all'ultimo controllo (4 inclusi nel braccio attivo).

## Stress ossidativo

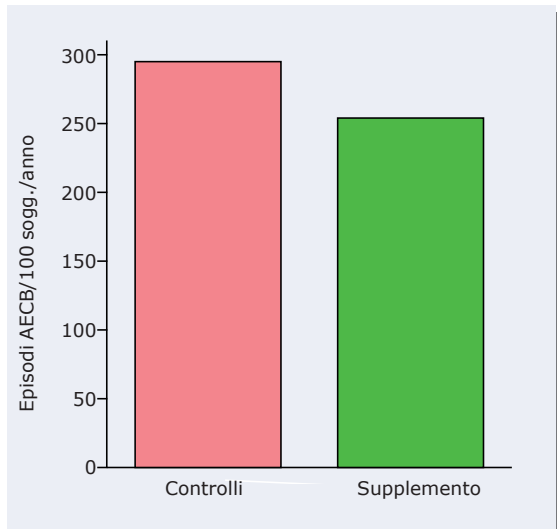
I soggetti sono stati supplementati con cicli di 20 giorni intervallati da periodi di 10 giorni di sospensione. Questa schedula è stata ripe-

**Figura 2.** Variazione delle concentrazioni di idroperossidi dopo tre cicli consecutivi del supplemento.



tuta per tre volte consecutive per complessivi 90 giorni. Il dosaggio finale degli idroperossidi è stato compiuto fra il giorno 85 ed il giorno 90, quando i soggetti avevano appena terminato di assumere il terzo ciclo del supplemento. L'aderenza al piano di supplementazione è stata accertata verificando il consumo del prodotto di cui si era chiesta annotazione su diario. Al termine dello studio nei pazienti supplementati si è registrata una riduzione statisticamente significativa delle concentrazioni di idroperossidi rispetto al gruppo di controllo (figura 2).

Al termine dello studio le concentrazioni medie di idroperossidi sono risultate sostanzialmente invariate nel braccio di controllo (+1%;  $p$  n.s.), contro valori medi nel braccio di supplemento pari a 312 UCARR ( $\pm 16.5$ ) con una riduzione netta rispetto al basale pari a 77 UCARR (-20%;  $p < 0.05$ ). Il nostro studio non prevedeva l'esistenza di una coorte sana (soggetti non fumatori e senza BPCO di pari età) come controllo. Tuttavia, per avere un parametro di riferimento, sono utili i dati di un precedente trial condotto su pazienti con BPCO, parzialmente fumatori e con età media di 68 anni<sup>24</sup>. In questo studio si registrarono valori leggermente più bassi di quelli da noi osservati (330 UCARR) contro valori medi di 275 UCARR nella popolazione di controllo. Un valore compreso fra 250 e 300 UCARR è generalmente considerato il range di normalità in soggetti settantenni non fumatori. Il 65-70% dei soggetti da noi inclusi erano fumatori, e di questi oltre il 50% erano

**Figura 3.** Episodi di AECB: trend su base annua in soggetti con BPCO con e senza supplementazione.

*hard smokers* (>20 sigarette/giorno), e ciò potrebbe spiegare il maggiore stress ossidativo registrato nella nostra coorte al basale.

### Tassi di riacutizzazione

Nel corso dello studio sono stati registrati 31 episodi di AECB: 17 nei 23 soggetti del braccio di controllo e 14 nei 22 soggetti del braccio in supplementazione. Se questi dati sono proiettati a 12 mesi si ottengono valori medi pari a 2.95 casi/soggetto/anno di osservazione nei controlli e 2.54 casi/soggetto/anno di osservazione nei supplementati. Questa stima appare approssimata per difetto poiché la valutazione da noi condotta è avvenuta in un periodo dell'anno a basso rischio di riacutizzazione (marzo-maggio). La riduzione di 0.4 casi/soggetto/anno di osservazione non è risultata statisticamente significativa poiché la coorte analizzata non era sufficientemente numerosa, il tasso di AECB occorsi troppo basso e la durata del follow-up troppo breve. Se tuttavia questo trend fosse mantenuto per un anno su due coorti di 100 soggetti cadauna, si registrerebbero 295.6 episodi di AECB nella popolazione di controllo contro 254.5 episodi nella coorte supplementata, con un risparmio netto di 41 episodi/100 soggetti/anno, ovvero una riduzione del 14% ( $p < 0.05$ ) (figura 3).

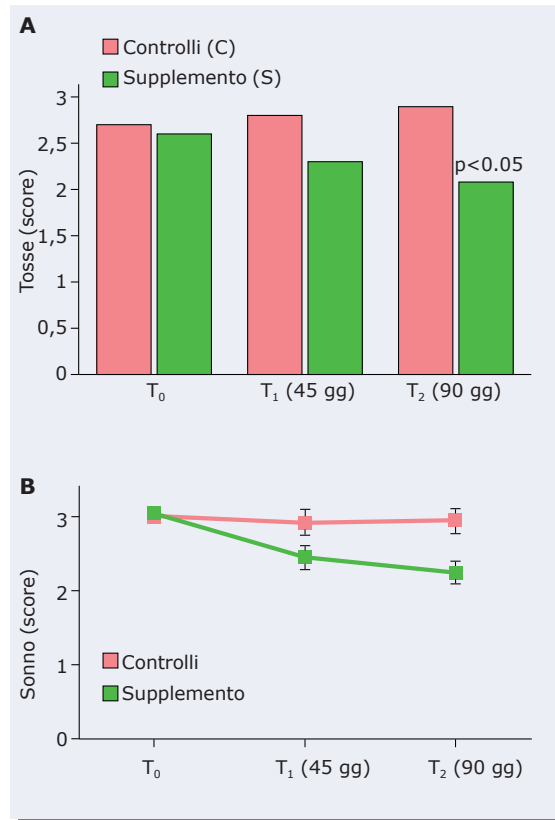
### Sintomatologia respiratoria

La sintomatologia respiratoria è stata misurata al giorno 45 dall'inizio ed al termine dello

studio (giorno 90) ed in entrambi i casi i soggetti erano nella fase attiva del II e III ciclo, cioè stavano assumendo (45° giorno) o avevano terminato da pochi giorni (90° giorno) l'assunzione del supplemento. Il punteggio basale medio registrato all'inclusione era di 8.2 punti per il braccio in supplementazione e di 8.4 punti per il braccio di controllo. Questi valori si sono mantenuti stabili nei controlli (8.6 *vs* 8.4;  $p = n.s.$ ) ma si sono ridotti di 1.6 punti nei soggetti supplementati, da 8.2 a 6.6 ( $-20\%$ ;  $p < 0.05$ ). Non si sono osservate variazioni per la dispnea e la purulenza del catarro, mentre sono state registrate variazioni tendenziali per la quantità di escreato e variazioni statisticamente significative per la tosse. La riduzione significativa del sintomo tosse ha inoltre influenzato in misura ampia la qualità del sonno.

### Tosse

L'analisi dello score delle singole variabili ha evidenziato che la maggior parte del miglio-

**Figura 4.** Variazione della tosse (A) e qualità del sonno (B) dopo 45 gg e al termine del III ciclo di supplementazione con un composto multicomponente a base di resveratrolo.

mento osservato nei supplementati era a carico di due parametri, la quantità dell'escreato e la tosse. Il punteggio medio della tosse era al basale di 2.7 e 2.6 rispettivamente per controlli e supplementati, su un range da 0 (tosse assente) a 3 (tosse che disturba il sonno). Al primo controllo si è avuto un miglioramento modesto della tosse (2.3 vs 2.8;  $p=ns$ ) che è divenuto significativo al termine dello studio (2.1 vs 2.9;  $p<0.05$ ) (figura 4A).

### **Sonno**

Per questo parametro sono stati presi in considerazione solo i soggetti con score pari a 3 (sonno disturbato). Questo punteggio era presente al basale in 8/24 controlli (33%) ed in 10/28 inclusi nel braccio attivo (36%). Al termine dello studio sono risultati valutabili 7 controlli e 9 supplementati: in questi ultimi si è registrata una riduzione dello score da 27 punti al basale a 22 punti al tempo  $T_1$  ed a 20 punti tempo  $T_2$ , contro nessuna variazione significativa osservata nella controparte: il punteggio al termine dello studio era di 2.9 per i controlli e di 2.2 nei soggetti del braccio attivo, con una riduzione del 24% (figura 4B).

### **Tollerabilità ed effetti avversi**

Il supplemento multicomponente da noi testato si è dimostrato sicuro e ben tollerato, benché somministrato in una popolazione relativamente anziana e con comorbidità richiedenti l'assunzione di numerosi farmaci. Nessuna differenza statisticamente rilevante sotto il profilo clinico e di laboratorio è stata osservata fra i due gruppi; nessun effetto avverso è stato segnalato dai soggetti. In nessun caso il trattamento è stato sospeso a causa delle reazioni avverse. Nove soggetti sono stati esclusi dallo studio perché non rintracciabili alle visite di controllo o non aderenti al disegno dello studio.

### **Discussione**

I risultati di questo trial sono significativi per molti aspetti. In primo luogo si tratta, per quanto a noi noto, del primo studio in cui un supplemento multiplo a base di resveratrolo è stato utilizzato con una modalità ciclica (20 giorni/mese), per 3 cicli ripetuti per complessivi 90 giorni in soggetti con diagnosi di BPCO di grado lieve-moderato già in compenso farma-

cologico ottimale. I potenziali benefici del supplemento si andavano quindi a posizionare "in cima" al trattamento assegnato a ciascun soggetto ed erano facilmente "mascherabili" dalle terapie preesistenti. In secondo luogo si tratta del primo studio nel quale le variazioni dello stress ossidativo dopo somministrazione di un mix di antiossidanti sono state associate alle variazioni dei quattro sintomi cardinali della BPCO. Poiché numerosi studi hanno dimostrato che elevate concentrazioni di ROS si associano a maggior rilascio locale e sistemico di marker di flogosi ed a reclutamento locale di macrofagi e neutrofilo attivati, che a loro volta rilasciano metalloproteinasi, elastasi ed altri enzimi litici, è lecito attendersi che una riduzione dello stress ossidativo abbia ricadute rilevanti sull'infiammazione<sup>25,26</sup>.

Lo studio da noi condotto ha dimostrato questo assunto: l'assunzione di resveratrolo ed altri scavenger di ROS a cicli ripetuti è in grado di abbattere in soggetti anziani e fumatori lo stress ossidativo di circa il 20% ed a tale effetto si associano benefici respiratori significativi. Alla riduzione dello stress ossidativo si è infatti associata una riduzione della tosse ed in misura non significativa della purulenza dell'escreato. In questo caso, l'esame del BAL sarebbe stato dirimente per correlare la riduzione dello stress ossidativo alla flogosi attraverso la conta delle cellule infiammatorie ed il dosaggio di citochine specifiche (IL-8, IL-6, isoprostani, etc).

In sintesi, seppur con una breve durata del follow-up e su una piccola coorte, la supplementazione ciclica con un mix di antiossidanti ha permesso di risparmiare 3 episodi di AECB in tre mesi. La trasposizione di questi risultati su una coorte di 100 soggetti avrebbe consentito di risparmiare in un anno 41 episodi in assenza di reazioni avverse. Infine i benefici sulla flogosi, espressi attraverso la minor gravità della tosse hanno consentito di migliorare un aspetto importante della qualità di vita del soggetto con BPCO, il sonno. In conclusione, la supplementazione ciclica con il composto da noi utilizzato appare un presidio efficace nei soggetti con BPCO, soprattutto nei fumatori, in quanto ripristinando i livelli di antiossidanti depauperati dal fumo e dalla patologia in sé, aumenta la naturale protezione contro gli effetti tossici dello stress ossidativo. **T.M**

## Bibliografia

1. **Aoshiba K, Nagai A.** Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:35-43.
2. **Maclay JD, Rabinovich RA, MacNee W.** Update in chronic obstructive pulmonary disease 2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:533-541.
3. **Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, et al.** Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:926-932.
4. **Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al for the IMPAC Study Group.** Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59:387-395.
5. **Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al.** Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931.
6. **Basi F, Capone T.** Acute exacerbation of chronic bronchitis. Rationale behind antibiotic treatment. *Trends Med* 2003; 3:103-111.
7. **Sanguinetti CM.** Optimal management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Med* 2005; 5:59-68.
8. **Rahman I.** Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43:167-188.
9. **Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK.** Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation* 2005; 29:23-32.
10. **Szylakowski P, Crowther AJ, Jiménez LA, et al.** The effect of smoking on the transcriptional regulation of lung inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:41-50.
11. **Guarnieri R, Pappacoda A, Solitto S, et al.** Supplementation with high dose antioxidants improves clinical response in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with antibiotic therapy. *Trends Med* 2009; 9:167-174.
12. **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.
13. **Santus P, Sola A, Carlucci P, et al.** Lipid peroxidation and 5-lipoxygenase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:838-843.
14. **Das S, Das DK.** Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6:168-173.
15. **Richard N, Porath D, Radspieler A, et al.** Effects of resveratrol, piceatannol, tri-acetoxystilbene, and genistein on the inflammatory response of human peripheral blood leukocytes. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49:431-442.
16. **Olas B, Nowak P, Kolodziejczyk J, et al.** Protective effects of resveratrol against oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and lipids exposed to peroxynitrite. *J Nutr Biochem* 2006; 17:96-102.
17. **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.
18. **Blasi F.** Gestione del paziente con riacutizzazioni di BPCO. PPG Edizioni Scientifiche, 2005.
19. **Boman G, Backer U, Larsson M, et al.** Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for pulmonary Diseases. *Eur Resp J* 1983; 64:410-415.
20. **Ekberg-Jansson A, Larson M, MacNee W, et al.** N-isobutyrylcysteine, a donor of systemic thiols, does not reduce the exacerbation rate in chronic bronchitis. *Eur Resp J* 1999; 13:829-834.
21. **Cesarone MR, Belcaro G, Caratelli M, et al.** A simple test to monitor oxidative stress. *Int. Angiol.* 1999; 2:127-130.
22. **Alberti A, Bolognini M, Macciantelli D, et al.** The radical cation N,N-dyethyl-para-phenyldiamine: a possible indicator of oxidative stress in biological samples. *Res Chem Intermed* 2000; 26:253-267.
23. **Trotti R, Carratelli M, Barbieri M.** Performance and clinical application of a new, fast method for the detection of hydroperoxides in serum. *Panminerva Med* 2002; 44:37-40.
24. **Markoulis N, Gourgoulanis KI, Moulas A, et al.** Reactive oxygen metabolites as an index of chronic obstructive pulmonary disease severity. *Panminerva Med* 2006; 48:209-213.
25. **Foschino Barbaro MP, Carpagnano GE, Spanevello A, et al.** Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20:753-763.
26. **Komatsu F, Kudoh H, Kagawa Y.** Evaluation of oxidative stress and effectiveness of low-dose glucocorticoid therapy on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62:459-464.

# RESTOR *FAST*™

INTEGRATORE ALIMENTARE

a base di Calcio, Magnesio, Vitamina D<sub>3</sub>,  
L-carnitina e L-leucina

*Favorisce il trofismo delle ossa  
ed il metabolismo energetico del muscolo*

# RIABYLEX™

INTEGRATORE ALIMENTARE

a base di Creatina, Propionil-L-carnitina,  
Coenzima Q<sub>10</sub>, Riboflavina, Nicotinamide  
e Acido pantotenico

*Favorisce la produzione di energia  
ed il recupero del tono muscolare*