



# IPOSSIA

## E I SUOI EFFETTI SULLA SALUTE

# INDICE

PERCHÈ L'OSSIGENO È COSÌ IMPORTANTE .....	2
COS'È L'IPOSSIA? .....	4
LA CORRELAZIONE TRA IPOSSIA E DIABETE.....	6
L'IPOSSIA E PATOLOGIE TUMORALI .....	9
STEATOSI EPATICA E IPOSSICA .....	12
RELAZIONE TRA IPOSSIA, INFARTI E ICTUS .....	14
UNA FERITA SOFFRE DI PIÙ QUANDO C'È IPOSSIA .....	18
L'IPOSSIA INFLUENZA ANCHE LA FERTILITÀ .....	21
IPOSSIA E DISFUNZIONE ERETTILE .....	24
IPOSSIA E CICLO MESTRUALE.....	26
L'IPOSSIA E ACNE .....	30



## PERCHÈ L'OSSIGENO È IMPORTANTE?

### Ossigeno ed energia

All'interno di ogni cellula ci sono migliaia di piccole "centrali elettriche" chiamate mitocondri che generano energia sotto forma di ATP. Affinché queste centrali possano generare le molecole di ATP attraverso il processo della fosforilazione ossidativa (OXPHOS), è necessario un generoso apporto di ossigeno<sup>1</sup>.

### Prestazioni e recupero

Se c'è abbastanza ossigeno a disposizione, il mitocondrio, attraverso la fosforilazione ossidativa, produce 36 molecole di ATP ogni molecola di glucosio. Quando l'ossigeno non basta più, si innesca il metabolismo anaerobico di tipo fermentativo: le molecole di ATP prodotte sono solo due e si forma acido lattico con conseguente acidosi metabolica e dolore muscolare<sup>2</sup>.

Gli atleti e gli sportivi in generale hanno familiarità con questo meccanismo che di fatto determina il modo in cui ci si allena e si "recupera" dall'esercizio fisico. Più ATP il mitocondrio riesce a

generare e più energia i muscoli avranno a disposizione: ciò si traduce in maggiore velocità e forza di contrazione muscolare e maggiore e prolungata resistenza allo sforzo<sup>3</sup>. Con più ossigeno, si genera 16 volte più energia attraverso un processo (l'OXPPOS) che non produce acido lattico<sup>1</sup>. In altre parole, si ha a disposizione più energia per potenziare l'esercizio e migliorare la fase di recupero post allenamento con meno indolenzimento muscolare.



## Degenerazione cellulare

Se l'ossigeno non è sufficiente le cellule hanno a disposizione molta meno energia e svolgono le loro funzioni in modo meno efficiente<sup>4</sup>. Considerando che l'energia è necessaria per mantenere sane le cellule e permettere loro di svolgere tutte le funzioni, l'insufficienza di ossigeno diviene un problema serio.

Le cellule “affamate di ossigeno” possono iniziare a non funzionare bene e a morire prematuramente, causando fenomeni degenerativi nei tessuti<sup>5</sup>. La degenerazione delle cellule accelera il processo di invecchiamento e facilita l'insorgenza di patologie come la demenza, la retinopatia degenerativa<sup>4-6</sup>, la diminuzione della capacità polmonare, l'ostruzione delle arterie, rendendo più difficoltoso l'apporto di ossigeno alle cellule<sup>6</sup>. Si innesca così un circolo vizioso di invecchiamento e degenerazione.

In conclusione l'ossigeno è una sostanza nutritiva fondamentale, indispensabile per l'approvvigionamento energetico delle cellule viventi e quindi per lo svolgimento di tutte le finzioni vitali e il benessere della persona.

**MITOCONDRI** - Minuscoli organelli presenti all'interno di una cellula vivente responsabili della generazione di energia attraverso l'ossigeno. Sono come delle centrali elettriche che forniscono alla cellula l'approvvigionamento energetico costante che consente loro di rimanere in vita e svolgere tutte le loro normali funzioni.

**ATP** - Adenosina trifosfato: la molecola che trasporta l'energia. L'ATP cattura l'energia chimica ottenuta dalla scomposizione delle molecole alimentari, rilasciandola per attivare tutti i processi cellulari necessari alla vita. È la fonte di energia che alimenta l'intero organismo.

**OXPHOS** - La fosforilazione ossidativa è un processo in base al quale una cellula utilizza ossigeno per generare grandi quantità di energia (ATP). Questo processo si svolge all'interno dei mitocondri ed è la principale fonte di ATP di tutti gli organismi aerobici.

**GLICOLISI ANAEROBICA** – È un metodo utilizzato dalle cellule per produrre ATP trasformando il glucosio in lattato quando sono disponibili quantità limitate di ossigeno (O<sub>2</sub>). Rispetto a OXPHOS, la glicolisi anaerobica crea 16 volte meno energia, quindi è molto meno efficiente.

## Riferimenti Bibliografici

1. Oxidative Phosphorylation. D.A. Bender. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition), 2003.
2. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004 Sep;287(3): R502-16.
3. Energy supply and muscle fatigue in humans. Acta Physiol Scand. 1998 Mar;162(3):261-6.
4. Boveris A Navarro A. Brain mitochondrial dysfunction in aging. IUBMB Life. 2008; 60:308–314.
5. Navarro A Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. Am J Physiol Cell Physiol. 2007;292:C670–C686.
6. Physiology Considerations in the Geriatric Patient. Anesthesiol Clin. 2015 September; 33(3): 447–456.



# COS'È L'IPOSSIA?

Ipossia è un termine medico utilizzato per descrivere una condizione in cui i tessuti corporei non ricevono abbastanza ossigeno. In altre parole Ipossia significa letteralmente “basso livello di ossigeno” nel corpo.

## Le cause dell'ipossia

L'ipossia è una condizione riscontrabile in moltissime persone, associata a numerose e differenti condizioni patologiche. Può essere causata da diminuzione dell'ossigeno nell'aria (come quando si viaggia in aereo o si va in alta montagna), da ridotta capacità del sangue di trasportare ossigeno ai tessuti degli organi (come nei casi di anemia, talassemia, grave emorragia o arterie o capillari ostruiti), da ridotta capacità dei tessuti di assorbire l'ossigeno (come nel caso delle malattie polmonari) o ancora, da ridotta capacità delle cellule di utilizzare l'ossigeno (come avviene nel caso di avvelenamento da monossido di carbonio o di anormale funzione mitocondriale).

Con l'età, la ridotta capacità polmonare e l'indurimento o l'occlusione di arterie e piccoli vasi sanguigni possono compromettere la capacità dell'apparato cardiocircolatorio di ossigenare i tessuti. Inquinamento ambientale, fumo di sigaretta e abitudini respiratorie scorrette possono contribuire ad abbassare i livelli di ossigeno nel corpo.

## Ipolessia distrettuale

Si parla di ipolessia distrettuale quando la mancanza di ossigeno è localizzata solo in alcuni organi o aree isolate del corpo, colpiti da un insufficiente apporto di sangue o da un comportamento anormale delle cellule che hanno difficoltà a utilizzare l'ossigeno. Sono numerose le malattie comuni associabili ad una condizione di ipolessia isolata. Mentre l'ipolessia generalizzata può essere rilevata mediante speciali dispositivi di misurazione, l'ipolessia isolata può essere misurata solo in modo invasivo, attraverso metodologie raramente utilizzate.

### Definizioni:

**Talassemia (Anemia mediterranea):** Malattia ematica genetica ereditaria comune nelle persone di origine mediterranea e del sud-est asiatico, in cui il pigmento rosso che trasporta ossigeno all'interno dei globuli rossi (emoglobina) è strutturato in modo anomalo e quindi incapace di trasportare efficacemente l'ossigeno.

**Monossido di carbonio** Gas presente nei fumi di scarico delle automobili e nel fumo di sigaretta. Si lega ai globuli rossi impedendo loro di trasportare ossigeno.



# LA CORRELAZIONE IPOSSIA - DIABETE

La mancanza di ossigeno o ipossia, sembrerebbe apparentemente molto lontana da qualsiasi possibile connessione con il diabete mellito, condizione patologica nel metabolismo del glucosio. In realtà negli ultimi anni, medici e scienziati hanno scoperto che l'ipossia è strettamente associata ai processi patologici del diabete. In particolare è stato notato che l'ipossia non solo è il risultato dell'anomala circolazione sanguigna riscontrabile nei pazienti diabetici, ma che è responsabile della promozione e della progressione di alcune complicanze del diabete<sup>1</sup>.

## Ipossia adipocitaria

L'ipossia a livello di tessuto adiposo contribuisce senza dubbio allo sviluppo della insulino-resistenza e quindi al diabete. Il ruolo che l'ipossia svolge nel favorire l'insorgere di uno stato diabetico è stato chiarito attraverso il lavoro svolto dalla University of California, San Diego School of Medicine. I ricercatori hanno scoperto che a seguito di un'alimentazione che conduce ad obesità all'interno della membrana delle cellule adipose avviene l'attivazione di una proteina chiamata adenina nucleotide translocase 2 (ANT2), che consuma enormi quantità di ossigeno, lasciandone molto poco al resto della cellula<sup>2</sup>.

Quando una cellula è “affamata di ossigeno” (cioè si trova in uno stato ipossico), essa diventa “stressata” e rilascia sostanze nocive chiamate “chemochine” che a loro volta, attivano la risposta infiammatoria del sistema immunitario. Quando ciò accade, la conseguente infiammazione cronica di basso grado compromette il modo in cui le cellule stesse interagiscono con l’insulina. Ciò porta alla insulino-resistenza, uno stato cioè in cui l’insulina diventa sempre meno efficace nel ridurre la glicemia e tutto ciò conduce allo sviluppo del diabete di Tipo 2<sup>2</sup>.

## Ipossia nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici soffrono di una compromissione del circolo sanguigno causato dal restringimento dei piccoli vasi (microangiopatia). Ciò significa che l’ossigeno trasportato dai globuli rossi ha difficoltà a passare attraverso questi vasi ristretti quindi a raggiungere i tessuti corporei. Attraverso uno studio clinico condotto nei Paesi Bassi, si è scoperto che, rispetto a soggetti sani, le persone con diabete hanno valori di ossigeno nei tessuti costantemente più bassi, misurati in diversi distretti del corpo<sup>3</sup>. Secondo i ricercatori ciò potrebbe essere dovuto al restringimento dei vasi sanguigni non più in grado di fornire la cellula un quantitativo adeguato di ossigeno. Tracciando un ulteriore collegamento tra diabete e ipossia, i medici della Unità iperbarica del Royal Adelaide Hospital, della *University of Adelaide*, in Australia, hanno scoperto che attraverso l’aumento dei livelli di ossigeno mediante ossigenoterapia iperbarica, si ottiene una migliore risposta del corpo all’insulina con maggiore riduzione della glicemia<sup>4</sup>.

## Apnea notturna

L’apnea ostruttiva nel sonno (OSA) si verifica quando i muscoli della gola si rilassano in modo intermittente e bloccano le vie respiratorie. Ciò fa sì che, durante il sonno, la respirazione s’interrompa e riprenda ripetutamente, portando a una mancanza intermittente di ossigeno al cervello. Secondo uno studio condotto su 11.000 pazienti e pubblicato sull’*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*<sup>5</sup>, una grave apnea ostruttiva nel sonno può aumentare il rischio di sviluppare il diabete del 30% o più. È stato riscontrato che l’ipossia intermittente nelle persone con apnea ostruttiva nel sonno aumenta la resistenza all’insulina e i rischi di sviluppare il diabete<sup>6</sup>.

Poichè il legame tra diabete e ipossia è stato ulteriormente confermato attraverso un’ampia sperimentazione sul lungo periodo

di follow-up<sup>5</sup>, i medici possono essere in grado di intervenire e adottare misure di prevenzione del diabete per i pazienti con OSA che ancora non hanno sviluppato la malattia.

#### Definizioni:

**Risposta infiammatoria del sistema immunitario** - Quando il sistema immunitario viene attivato, rilascia nel flusso sanguigno veri e propri "eserciti di cellule immunitarie" per combattere gli invasori stranieri, come per esempio i batteri. Si tratta di un meccanismo del tutto normale e naturale. Tuttavia, una risposta infiammatoria cronica di basso grado (cioè a lungo termine) del sistema immunitario può essere innescata - anche in assenza di pericoli esterni - da sostanze che le cellule del corpo producono durante stati prolungati di stress, cioè le chemochine. Questo continuo afflusso di cellule immunitarie crea uno stato di "legge marziale" nel corpo, che causa uno stress prolungato alle cellule normali e conseguente insorgenza di malattie croniche come il diabete.

**Microangiopatia** - Si tratta di una complicanza del diabete ne riguarda i piccoli vasi (capillari) che si restringono e si bloccano, impedendo il flusso regolare di sangue.

**Camera per ossigeno iperbarico** - L'ossigenoterapia iperbarica (HBOT) è un trattamento che prevede il posizionamento del paziente in una camera pressurizzata con ossigeno al 100%. Mentre il paziente si trova all'interno della camera a pressione, la concentrazione di ossigeno nel plasma aumenta da 10 a 15 volte, consentendo una maggiore ossigenazione dei tessuti di tutto il corpo. La concentrazione di ossigeno nel plasma e i livelli di ossigeno nei tessuti ritorna rapidamente ai livelli originali entro 10 minuti dal momento in cui il paziente lascia la camera pressurizzata. Si tratta pertanto di un metodo consolidato per migliorare l'ossigeno nei tessuti ma soltanto per la durata in cui il paziente è all'interno della camera pressurizzata.

#### Riferimenti Bibliografici

1. Mechanisms of Disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. Nature Clinical Practice Nephrology volume 4, pages 216–226 (2008).
2. Increased Adipocyte O<sub>2</sub> Consumption Triggers HIF-1 $\alpha$  Causing Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Cell. 2014 June 5; 157(6): 1339–1352.
3. Reference value of transcutaneous oxygen measurement in diabetic patients compared with nondiabetic patients. J Vasc Surg 2008;48:382-8.
4. Hyperbaric oxygen therapy improves peripheral insulin sensitivity in humans. Diabet Med. 2012 Aug;29(8):986-9.
5. Obstructive Sleep Apnea and Incident Diabetes. A Historical Cohort Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 190 Number 2, July 15, 2014.
6. Sleep Apnea in Type 2 Diabetes. Diabetes Spectrum 2016 Feb; 29(1): 14-19.

# L'IPPOSSIA E ATOLOGIE TUMORALI



Caratteristica comune alla maggior parte dei tumori è data dai bassi livelli di ossigeno, con differenze da caso a caso<sup>1</sup>. I tumori sono infatti ipossici (cioè presentano un basso livello di ossigeno all'interno del tessuto canceroso), in quanto le cellule tumorali si sono sviluppate per sopravvivere in ambienti con bassi livelli di ossigeno<sup>2</sup>. La relazione tra cancro e ipossia è nota dagli anni '30, quando Otto Warburg, biochimico vincitore del premio Nobel per la medicina, scoprì che la duplicazione delle cellule cancerose si verifica in assenza di ossigeno<sup>3</sup>.

## Livelli di cancro e ossigeno

I tumori con livelli di ossigeno più bassi hanno un comportamento più aggressivo e sviluppano una maggiore tendenza alla metastasi<sup>4</sup>. I ricercatori hanno negli anni indagato e studiato i numerosi meccanismi riguardanti le modalità attraverso le quali l'ipossia è in grado di influenzare l'aggressività del cancro.

In ambienti con bassi livelli di ossigeno, le cellule tumorali subiscono frequenti mutazioni genetiche<sup>5</sup>, divenendo più aggressive e con una straordinaria capacità di diffondersi. In condizioni ipossiche, le cellule tumorali assumono forme assai "primitive": letteralmente, "germogliano arti" che consentono loro di muoversi e invadere il tessuto circostante<sup>6</sup>. Allo stesso tempo generano numerose cellule staminali tumorali immature che sfuggono al rilevamento da parte del sistema immunitario e si nascondono in varie parti del corpo per creare nuove colonie di tumori<sup>7</sup>. Le cellule staminali non cancerose sono cellule immature con la capacità di moltiplicarsi all'infinito per ricostituire i tessuti del corpo<sup>8</sup>. Le cellule staminali cancerose purtroppo si comportano allo stesso modo, garantendo così la continua e costante "ricostruzione" del cancro<sup>7</sup>

## Inibizione del recupero

La professoressa Gregg Semenza del Johns Hopkins Kimmel Cancer Center sostiene: "Ci sono ancora molte domande a cui rispondere, ma ora sappiamo che gli ambienti poveri di ossigeno, come quelli che si trovano spesso nei tumori mammari umani avanzati, servono da nursery per la nascita delle cellule staminali tumorali". "La chemioterapia - spiega Semenza - può uccidere più del 99 per cento delle cellule tumorali di un tumore, ma non riesce a uccidere la piccola popolazione di cellule staminali cancerose che sono responsabili della successiva recidiva del cancro e della successiva metastasi<sup>9</sup>.

## Ipossia e trattamento del cancro

I tumori usano l'ipossia come "scudo protettivo" contro la radioterapia e la chemioterapia. Più un cancro è ipossico, più è resistente al trattamento<sup>10</sup>. L'ossigeno ha un impatto sostanziale sulla risposta al trattamento e l'ipossia rappresenta un enorme ostacolo al successo della radioterapia<sup>11</sup>. La radioterapia è inefficace contro il cancro ipossico perché le radiazioni interagiscono con l'ossigeno all'interno della cellula cancerosa per interrompere la capacità della stessa cellula di moltiplicarsi. Se la cellula cancerosa è ipossica, le radiazioni non sono in grado di distruggerla efficacemente<sup>11</sup>. Pertanto, un più alto livello di ossigeno può fare una grande differenza per quanto riguarda il successo della radioterapia nel trattamento del cancro. Nella radioterapia convenzionale, le regioni di un tumore con un'alta concentrazione di ossigeno sono fino a tre volte più sensibili al trattamento rispetto a quelle iposiche<sup>12</sup>.

## L'ipossia inibisce la chemioterapia

L'ipossia a livello del tessuto tumorale causa anche una bassa risposta alla chemioterapia. L'efficacia dei farmaci antitumorali è ostacolata infatti sia dai bassi livelli di ossigeno che dalle condizioni di acidosi del tessuto corporeo dovute alla glicolisi anaerobica<sup>13</sup>. Alcuni farmaci chemioterapici richiedono ossigeno per generare i radicali liberi che uccidono le cellule tumorali, dimostrandosi quindi inefficaci nel caso di un cancro particolarmente ipossico<sup>13</sup>. Nel complesso, per quanto riguarda lo sviluppo e la resistenza del tumore, l'ipossia si dimostra essere un fattore di fondamentale importanza, in grado di promuovere la formazione di neoplasie e di compromettere la risposta alla maggior parte dei trattamenti antitumorali.

## Definizioni:

**Mutazione genetica** - La mutazione è un cambiamento nel DNA cellulare che crea versioni leggermente diverse degli stessi geni.

**Metastasi** - Termine medico col quale si indica la diffusione del cancro in una parte diversa del corpo rispetto alla regione da dove è nato.

**Radicali liberi** - I radicali liberi sono atomi o gruppi di atomi con un numero dispari (quindi non accoppiato) di elettroni. Una volta formati, questi radicali altamente reattivi possono iniziare una reazione a catena in grado di danneggiare le membrane cellulari e il DNA cellulare.

**Glicolisi anaerobica** - Un processo metabolico utilizzato dalle cellule per produrre energia in assenza di ossigeno. È molto meno efficace e produce acido lattico come sottoprodotto.

## Riferimenti bibliografici:

1. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia* 2015;3: 83–92.
2. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33(4):207–214.
3. Drivers of the Warburg phenotype. *Cancer J.* 2015 Mar-Apr;21(2):56-61.
4. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298– 307.
5. Tumor hypoxia as a driving force in genetic instability. *Genome Integr.* 2013;4(1):5.
6. Complex networks orchestrate epithelial mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(2):131–142.
7. The hypoxic microenvironment: A determinant of cancer stem cell evolution. *Inside the Cell*, 2016, 1, 96–105.
8. Stem cells for organ repair. Support or replace? *Organogenesis.* 2011 Apr-Jun; 7(2): 95.
9. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5- mediated m6A-demethylation of NANOG mRNA. *PNAS* April 5, 2016. 113 (14) E2047-E2056.
10. Hypoxia in prostate cancer: A powerful shield against tumour destruction? *Cancer Treatment Reviews* (2008) 34, 313– 327.
11. Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist (ed 3). Philadelphia, Lippincott,1988.
12. Hypoxia imaging and radiotherapy: bridging the resolution gap. *British J Radiol* 2017; 90: 2016.
13. Effects of hypoxia on human cancer cell line chemosensitivity. *BMC Cancer* 2013, 13:331.



# STEATOSI EPATICA E IPOSSIA

Il “fegato grasso non alcolico” (NAFLD), comunemente chiamata steatosi epatica, è una malattia epatica cronica molto comune nei paesi sviluppati<sup>1</sup>. In questa condizione la degenerazione grassa che avviene nel fegato non è dovuta all'alcol ma ad una dieta scorretta ricca di grassi saturi che causa una riduzione dell'apporto di ossigeno alle cellule del fegato<sup>2</sup>.

L'ossigeno, o meglio la sua mancanza, è un componente centrale del processo patologico che porta all'insorgenza del fegato grasso<sup>3</sup>. Numerose prove mediche raccolte negli ultimi decenni indicano come la diminuzione dell'apporto di ossigeno al fegato contribuisca all'insorgenza ed alla progressione della malattia<sup>3</sup>.

## Il fegato ha bisogno di energia

Il fegato è un organo ad elevato metabolismo, che richiede un elevato apporto energetico per alimentare le sue attività metaboliche<sup>2</sup>. Pertanto un adeguato apporto di ossigeno al fegato è fondamentale per tutte le sue funzioni perché, come abbiamo visto, senza ossigeno le cellule producono 16 volte meno energia (ATP)<sup>4</sup>. Poiché l'ossigeno regola le attività metaboliche in alcune parti del fegato, esso è in grado di influenzare anche i progressi di eventuali malattie<sup>5</sup>.

Un basso apporto di ossigeno al parenchima epatico ne danneggia le cellule. Il grado di ossigenazione delle cellule del fegato, ancor prima di ogni altra causa di stress o lesione, può influire in modo significativo sulla funzionalità epatica<sup>6</sup>.

## Ossigeno e fegato grasso

Le persone che soffrono di apnea ostruttiva del sonno si sono dimostrate più soggette a sviluppare la condizione di steatosi epatica<sup>7,8</sup>. L'ostruzione faringea intermittente che si verifica per tutta la notte nei forti russatori interrompe l'apporto di ossigeno a livello globale, riducendo l'apporto di sangue ossigenato al fegato e causando ipossia epatica<sup>9</sup>. Tale condizione ipossica stimola quindi il cambiamento della struttura cellulare.

L'ipossia cronica non solo porta allo sviluppo di steatosi, ma può anche indurre la formazione di tessuto fibroso all'interno del fegato e quindi all'insorgenza di cirrosi epatica<sup>10</sup>.

### Riferimenti Bibliografici:

1. NAFLD and hepatocellular Carcinoma: how big a problem is this really? Curr. Hepatol. Rep. 13 (2) (2014) 113–118.
2. High fat diet induces dysregulation of hepatic oxygen gradients and mitochondrial function in vivo, Biochem J. 417 (1) (2009) 183–193.
3. Non-alcoholic fatty liver disease, to struggle with the strangle: Oxygen availability in fatty livers. Redox Biology 13 (2017) 386–392.
4. Oxidative Phosphorylation. D.A. Bender. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition), 2003.
5. Oxygen: modulator of metabolic zonation and disease of the liver, Hepatology 31 (2) (2000) 255–260.
6. Effects of hepatic zonal oxygen levels on hepatocyte stress responses, J. Surg. Res. 145 (1) (2008) 150–160.
7. Symptoms of obstructive sleep apnea in patients with nonalcoholic fatty liver disease, Dig. Dis. Sci. 50 (12) (2005) 2338–2343.
8. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a metaanalysis, Obes. Surg. 23 (11) (2013) 1815–1825.
9. Obstructive sleep apnea and non-alcoholic Fatty liver disease: is the liver another target? Front. Neurol. 3 (2012)149.
10. Hypoxia, hypoxia-inducible factors and fibrogenesis in chronic liver diseases. Histol Histopathol. 2014;29:33–44.

# RELAZIONE TRA L'IPOSSIA, INFARTI E ICTUS



L'ipossia è ciò che distrugge cuore e cervello durante attacchi cardiaci<sup>1</sup> e infarti<sup>2</sup>.

Le cellule del cuore sono molto sensibili alla mancanza di ossigeno: per pompare ininterrottamente, 24 ore al giorno, tutti i giorni di tutta la vita, il cuore richiede un costante apporto di energia e quindi di ossigeno. Ugualmente il cervello che, pur essendo un organo particolarmente “attivo” dal punto di vista metabolico, non dispone di alcuna particolare riserva di ossigeno<sup>2</sup>. L’ossigeno è fondamentale per le cellule cerebrali, la cui funzione è quella di trasmettere i segnali elettrici che coordinano la funzione di tutti gli organi, consentendo il movimento e orchestrando tutte funzioni corporee all’interno di un organismo vivente. Tali attività, fondamentali alla vita stessa, sono ad alta richiesta energetica. Come abbiamo visto nel capitolo precedente, dove si spiegava perché l’ossigeno è tanto importante, le cellule ben ossigenate generano un quantitativo di energia 16 volte superiore rispetto a quando c’è carenza o assenza di ossigeno (quando cioè si innesca il processo di glicolisi anaerobica)<sup>3</sup>. Cellule “ad alto funzionamento” come quelle celebrali e cardiache, richiedono per funzionare un costante ed elevato quantitativo di energia. Questo è il motivo per cui l’ipossia si dimostra una condizione particolarmente seria per le funzioni del cuore e del cervello.

Il sistema cardiovascolare, noto anche come sistema circolatorio, comprende cuore, arterie, vene, capillari e sangue. Il cuore è letteralmente la pompa che spinge il sangue attraverso la rete dei vasi sanguigni, cioè l'insieme dei "tubi" di varie dimensioni che gli consentono di raggiungere i diversi distretti del corpo. Fornire ossigeno al corpo è la funzione principale del sistema cardiovascolare. Tutte le cellule del corpo richiedono ossigeno per generare energia (ATP) che consente loro di rimanere in vita ed eseguire le funzioni sui sono deputate. Il cuore e la rete di vasi sanguigni costituiscono il sistema di trasporto che garantisce il costante afflusso di ossigeno alle cellule. Sebbene tutte le cellule richiedano ossigeno, le cellule cerebrali sono tra tutte le più sensibili all'ipossia e, se private dell'ossigeno di cui necessitano, cominciano a morire nel giro di pochissimi minuti<sup>2</sup>. Per funzionare, il cuore richiede dal 5 al 20% del quantitativo totale di ossigeno a disposizione dell'organismo. Le cellule cardiache che non ricevono una quantità sufficiente di ossigeno, muoiono entro 20 minuti. L'ipossia causata da un'ostruzione delle arterie quindi si dimostra particolarmente grave, se non letale, sia per il cuore che per il cervello. Secondo l'OMS (Organizzazione Mondiale Sanità), le malattie cardiovascolari (CVD) sono la prima causa di morte nel mondo. Con malattie cardiovascolari ci si riferisce generalmente a condizioni che riguardano l'ostruzione dei vasi sanguigni con conseguente dolore toracico (angina), infarto o ictus.

## Cosa succede durante un infarto?

L'infarto si verifica quando un'arteria coronaria ristretta si "blocca" improvvisamente a causa di un coagulo di sangue, interrompendo così l'apporto di ossigeno al cuore, le cui cellule soffrono di "ipossia immediata"<sup>3</sup>. Senza ossigeno, le cellule cardiache passano alla glicolisi anaerobica per generare energia, producendone un quantitativo 16 volte inferiore rispetto a prima<sup>3</sup>. A causa di questa improvvisa "crisi energetica", le cellule cominciano rapidamente a morire. Se entro un'ora non viene ristabilito l'afflusso di sangue ricco di ossigeno, le cellule muoiono, il cuore smette di funzionare correttamente diminuendo la fornitura di ossigeno al corpo (insufficienza cardiaca).

Se i danni sono eccessivamente estesi, il cuore smette di battere ed il soggetto muore.



L'ictus è lo stesso evento sopra descritto, ma che accade ad un'arteria cerebrale.

L'ipossia cerebrale costituisce un problema molto serio, in quanto le cellule cerebrali muoiono più velocemente di quelle cardiache. L'interruzione del regolare flusso di ossigeno al cervello porta ad una rapida morte cellulare, causando danni permanenti alle regioni del cervello interessate<sup>2</sup>.

A seconda della regione colpita, un ictus può provocare danni neurologici differenti, come perdita della capacità di muovere un arto, di parlare o di vedere, fino alla perdita di coscienza (coma) e alla morte.

### **Definizioni:**

**Glicolisi anaerobica** - Processo utilizzato dalle cellule per produrre ATP, con la trasformazione del glucosio in lattato quando la quantità di ossigeno (O<sub>2</sub>) a disposizione è limitata. Rispetto all'OXPHOS (fosforilazione ossidativa), la glicolisi anaerobica produce un quantitativo di energia 16 volte inferiore.

**ATP (Adenosina trifosfato):** È la molecola che trasporta l'energia. L'ATP cattura l'energia chimica ottenuta dalla scomposizione delle molecole alimentari rilasciandola per alimentare i processi cellulari necessari alla vita. È la fonte di energia che alimenta l'intero organismo.

### **Riferimenti Bibliografici:**

1. Oxidative Phosphorylation. D.A. Bender. Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition), 2003,
2. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004 Sep; 287(3): R502-16.
3. Energy supply and muscle fatigue in humans. Acta Physiol Scand. 1998 Mar; 162(3):261-6.
4. Boveris A Navarro A. Brain mitochondrial dysfunction in aging. IUBMB Life. 2008; 60:308-314.
5. Navarro A Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 292:C670-C686.
6. Physiology Considerations in the Geriatric Patient. Anesthesiol Clin. 2015 September; 33(3): 447-456



## UNA FERITA SOFFRE IN CONDIZIONE DI IPOSSIA

L'ossigeno ha un effetto fondamentale nel processo di guarigione delle ferite. Uno dei principali fattori che possono inibire la capacità del corpo di guarire da una ferita è appunto una condizione di ipossia nell'area interessata<sup>1</sup>.

Nonostante la modalità di azione dell'ossigeno nel processo di guarigione della ferita sia più complessa di quanto si pensi, è ampiamente riconosciuto che l'ossigeno è indispensabile in quasi ogni fase del percorso di guarigione?

Si tratta di attività ad altissimo dispendio energetico: affinché le cellule possano combattere le infezioni, moltiplicarsi correttamente e organizzarsi in diverse cellule della pelle per "riempire" la ferita, esse devono infatti disporre di una notevole quantità di energia'.

Come riportato dal British Journal of Dermatology, la principale funzione dell'ossigeno nella guarigione delle ferite consiste ancora una volta nella sua capacità di produrre efficacemente un adeguato quantitativo di energia (ATP) attraverso il processo della fosforilazione ossidativa.

Quando un'area del corpo ferita oppure danneggiata non riceve l'adeguata quantità di ossigeno, il normale processo di guarigione può rallentare e persino interrompersi, con la conseguente insorgenza piaghe e ulcere croniche<sup>3</sup>.

L'afflusso limitato di ossigeno ad una ferita è spesso dovuto a diversi fattori, ma il risultato è sempre lo stesso: ferite o ulcere croniche non cicatrizzate. Le ulcere croniche nelle gambe e nei piedi si riscontrano in molti adulti con malattie vascolari o diabete: in questo caso, la condizione ipossica può essere attribuita all'ostruzione dei vasi sanguigni, ad una ipertensione distrettuale o compromissione neurologica<sup>4</sup>.

Queste ulcere durano in media oltre un anno, possono ripresentarsi fino al 60 o 70% dei casi, portare a perdita di funzionalità, costringere all'amputazione e, in generale, ridurre sensibilmente la qualità della vita nel paziente. Simili ulcere sono inoltre soggette all'infezione proprio a causa della scarsità di ossigeno disponibile e, quindi, del mancato innesco di un efficace effetto antibatterico. Una scarsa ossigenazione della pelle per un periodo prolungato di tempo, porta alla cancrena (morte del tessuto) dell'area interessata e, quindi, alla necessaria amputazione dell'arto<sup>5</sup>.

Attualmente, per "correggere" lo stato di ipossia nelle ferite scarsamente ossigenate<sup>6</sup>, la medicina utilizza l'ossigenoterapia iperbarica (HBOT). Tale pratica è solitamente efficace, anche se molti pazienti non sono in grado di tollerare gli effetti collaterali che ne derivano, quali per esempio i danni all'apparato uditivo indotti dalla pressione (barotrauma dell'orecchio medio)<sup>7</sup>, il dolore ai denti, problemi visivi<sup>8</sup>, i rischi di cataratta<sup>9</sup> aumento della pressione sanguigna<sup>10</sup>. Il barotrauma dell'orecchio medio è uno degli effetti collaterali più comuni dell'HBOT: i pazienti avvertono problemi di equilibrio, sensazione di pressione, dolore e disagio durante tutto il tempo trascorso all'interno della camera. Pertanto, l'HBOT non può essere intesa come un metodo adatto ed applicabile a tutti i pazienti.

## Definizioni:

**ATP (Adenosina trifosfato):** Molecola che trasporta l'energia. L'ATP cattura l'energia chimica ottenuta dalla scomposizione delle molecole alimentari rilasciandola per alimentare tutti i processi cellulari necessari alla vita. È la fonte di energia che alimenta l'intero organismo

**OXPHOS:** La fosforilazione ossidativa è un processo in base al quale una cellula utilizza ossigeno per generare grandi quantità di energia sotto forma di ATP. Questo processo, che si svolge all'interno dei mitocondri, è la principale fonte di ATP di tutti gli organismi aerobici.

**Ferite croniche:** Le ulcere croniche sono quelle che non progrediscono nel processo di guarigione in modo tempestivo e in genere durano da dodici a tredici mesi.

**HBOT:** L'Ossigenoterapia iperbarica (HBOT) è una terapia aggiuntiva utile ad aumentare i livelli di ossigeno nei tessuti attraverso l'uso di ossigeno al 100% a pressioni superiori rispetto a quella atmosferica.

**Barotrauma dell'orecchio medio:** Effetto collaterale comune dell'HBOT che porta a sensazione di dolore all'orecchio, gonfiore del canale uditivo e rottura del timpano con conseguente sordità.

## Riferimenti Bibliografici:

1. Wound Healing Essentials: Let There Be Oxygen. *Wound Repair Regen.* 2009; 17(1): 1-18.
2. Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signaling.* 2007; 9(8):1183-1192.
3. Oxygen in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology Volume163, Issue2August 2010.* Pages 257-268.
4. Evidence-based management of common chronic lower extremity Ulcers. *Dermatol Ther 2013; 26:187-196.*
5. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther (2017) 34:599-610.*
6. Hyperbaric oxygen-its mechanism and efficacy. *PlastReconstrSurg 2011;127(51):1315-1415.*
7. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2017 Jun 1; 6(6): 210-224.
8. Ocular complications in hyperbaric oxygen therapy. In: Neuman TS, editor; Thom SR, editor., eds. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008:565-572.
9. Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *BJ Ophthalmol 1984; 68:113-117.*
10. Influences of hyperbaric oxygen on blood pressure, heart rate and blood glucose levels in patients with diabetes mellitus and hypertension. *Arch Med Res 2006; 37:991-997.*



## L'IPOSSIA INFUENZA L'INFERTILITÀ'

L'ipossia è stata collegata ai disturbi dell'infertilità sia maschile che femminile. I ricercatori hanno recentemente indagato la relazione tra apnea ostruttiva del sonno (OSA) fertilità maschile<sup>1</sup>, scoprendo che le interruzioni intermittenti della respirazione (episodi di riduzione dell'apporto di ossigeno e segno distintivo dell'apnea notturna) sono spesso associate a una ridotta fertilità<sup>1</sup>. È stato inoltre scoperto che l'ipossia associata all'ostruzione delle vie aeree nei pazienti con OSA è un fattore importante in grado di concorrere alla riduzione della fertilità<sup>2</sup>.

### Iporessia e fertilità maschile

Uomini e animali di sesso maschile producono ogni giorno un elevato numero di spermatozoi. Questa produzione di sperma (spermatogenesi) nel testicolo richiede una notevole quantità di ossigeno. Studi sui ratti hanno dimostrato che l'ipossia cronica al testicolo conduce all'oligospermia<sup>3</sup>, cioè ad un basso numero di spermatozoi nel testicolo. Attraverso uno studio condotto su di un campione di alpinisti, cioè su soggetti che trascorrono lunghi periodi ad alta quota, dove i livelli di ossigeno sono più bassi, i ricercatori hanno inoltre documentato che il numero di spermatozoi si abbassava notevolmente rispetto a livelli di partenza, rimanendo molto basso anche al termine della spedizione - quindi una volta tornati al livello del mare - per un periodo superiore ai 6 mesi.

L'effetto è tuttavia reversibile e il numero di spermatozoi ritorna quello di prima dopo circa 2 annita. Lo studio conclude quindi Che l'ipossia è responsabile della riduzione del numero di spermatozoi. L'ipossia può portare all'infertilità anche i soggetti di sesso femminile. La fertilità risulta ridotta nelle donne così come in molte altre specie animali domestiche di sesso femminile che risiedono in ambienti di alta quota con bassi livelli di Ossigeno. L'esposizione delle pecore all'ipossia da alta quota influisce per esempio sullo sviluppo e sulla funzione del "corpo luteo", struttura vitale dell'ovaio che produce gli ormoni necessari alla gravidanza. Senza un corpo luteo funzionante, la gravidanza non può avere successo. In uno studio condotto dai ricercatori della Yale School of Medicine sulla riduzione della fertilità femminile legata all'età, gli scienziati hanno scoperto che nelle donne di età superiore ai 40 anni l'ipossia può provocare danni alle ovaie". "Alcune donne rimandano la gravidanza, ma con l'età le cellule del cumulo che circondano e nutrono l'ovulo iniziano a morire; "ciò è causato dalla mancanza di ossigeno", ha affermato il dott. Pasquale Patrizio, direttore del Centro di fertilità di Yale e professore presso il Dipartimento di ostetricia, ginecologia e scienze della riproduzione.

#### Riferimenti bibliografici:

1. Sleep Apnea as a Potential Threat to Reproduction. SLEEP 2014; 37:1757-1765.
2. Male Fertility Is Reduced by Chronic Intermittent Hypoxia Mimicking Sleep Apnea in Mice. SLEEP 2014; 37(11):1757-1765.
3. Hypobaric hypoxia causes deleterious effects on spermatogenesis in rats. Reproduction (2010) 139 1031-1038.
4. Evidence that chronic hypoxia causes reversible impairment on male fertility. Asian J Androl 2008; 10 (4): 602-606.
5. Changes in Male Reproductive Function after High Altitude Mountaineering. High Altitude Medicine & Biology Volume 4, Number 3, 2003; 349-353.
6. Fertility of Nepalese Sherpas at moderate altitudes: comparison with high-altitude data. Annals of Human Biol 1980; 7:323-330.
7. Fertility in ewes at high altitude: comparison between animals with long- and short time residence at high altitude and the effect of antioxidant vitamins. Reprod Dom Anim 2006, 41:372.
8. Transcriptome analysis of human cumulus cells reveals hypoxia as the main determinant of follicular Reproduction, 2016; 22(8):866-76. senescence. Molecular Human

# IPOSSIA E DISFUNZIONE ERETTILE



La disfunzione erettile (DE) o "impotenza maschile", è definita dal punto di vista medico come l'incapacità persistente di raggiungere e mantenere un'erezione sufficiente per consentire prestazioni sessuali soddisfacenti<sup>1</sup>. La percentuale dei casi di DE in Asia varia tra il 9% e il 73%<sup>2</sup>. Le statistiche ottenute attraverso un'indagine condotta a Singapore su uomini di età superiore ai 30 anni hanno mostrato un tasso di DE del 51,3%<sup>3</sup>, mentre un altro studio sull'invecchiamento della popolazione di Singapore ha mostrato un tasso allarmante del 73%<sup>4</sup>. In Corea, il tasso di prevalenza della DE è stimato al 32,2%<sup>5</sup>; nella Cina continentale al 38,3%<sup>6</sup>, mentre a Taiwan le cifre vanno dal 9 al 17,7%<sup>7</sup>. Da un sondaggio auto-riferito, i casi di DE negli uomini malesi è risultato essere del 26,8%<sup>8</sup>, ma il numero di prevalenze ottenuto da un altro studio malese era pari al 69%<sup>9</sup>. La prevalenza complessiva di DE in Australia è invece stimata al 40%<sup>10</sup>. Com'è facile intuire, la disfunzione erettile è pertanto un problema comune, affrontato dagli uomini di tutto il mondo. L'invecchiamento rappresenta il principale fattore di rischio per la disfunzione erettile<sup>11</sup>, che aumenta con l'età. Condizioni mediche come l'apnea notturna e il diabete sono tuttavia altri importanti fattori di rischio<sup>12</sup>. Alla disfunzione erettile concorrono lo stress e altre pratiche di vita dannose come il fumo di sigaretta<sup>13</sup>.

## Bassi livelli di ossigeno e disfunzione erettile

È scientificamente dimostrato che l'ossigeno è coinvolto nel meccanismo di erezione attraverso la regolazione della sintesi di ossido nitrico nel tessuto del pene, insieme a sostanze chimiche prodotte dall'organismo per aumentare il flusso sanguigno<sup>14 15</sup>.

Recenti studi clinici hanno dimostrato che sia la capacità del tessuto del pene di produrre ossido nitrico (NO), sia lo stato di salute dei muscoli del pene, dipendono da un adeguato apporto di ossigeno<sup>16 17</sup>. Quando nel pene i livelli di ossigeno sono bassi, vengono prodotte sostanze vasocostrittori che restringono i vasi sanguigni. Al contrario, quando i livelli di ossigeno sono elevati, vengono prodotti ossido nitrico e prostaglandine che aumentano il flusso sanguigno nei tessuti<sup>18 19</sup>. La ricerca ha dimostrato che l'ipossia provoca una significativa riduzione dell'attività dell'ossido nitrico-sintasi, suggerendo che insufficienti livelli di ossigeno possano limitare la produzione di ossido nitrico nel pene e portare ad una scarsa capacità di raggiungere l'erezione. Pertanto, l'apporto ottimale di ossigeno svolge un ruolo importante nella sana funzione erettile.

### Definizioni:

Ossido nitrico (NO): Sostanza chimica prodotta naturalmente dalle cellule. Fa dilatare i vasi sanguigni e aumenta il flusso sanguigno. Ossido sintetico sintasi: Enzima prodotto dalle cellule per facilitare la sintesi di ossido nitrico.

### Riferimenti Bibliografici

1. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol 2010; 57: 804-14.
2. Prevalence and correlates of erectile dysfunction (ED) and treatment seeking for ED in Asian men: the Asian Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study. J Sex Med 2007; 4: 1582-92.
3. Erectile dysfunction in Singapore: prevalence and its associated factors a population-based study. Singapore Med J 2003; 44: 20-6.
4. Prevalence of erectile dysfunction in the ageing male population of Singapore: interim results of a nation-wide randomized survey. BJU Int 2002; 90 (Suppl 2): 38.

5. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in primary care: results of a Korean study. *Int J Impot Res* 2003; 15: 323-8.
6. Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in three cities of China: a community-based study. *Asian J Androl* 2004; 6: 343-8.
7. Prevalence of erectile dysfunction and impacts on sexual activity and self-reported intercourse satisfaction in men older than 40 years in Taiwan. *Int J Impot Res* 2004; 16: 249-55.
8. Erectile dysfunction and comorbidities in aging men: an urban cross-sectional study in Malaysia. *J Sex Med* 2008; 5: 2925-34,
9. Depression, hormonal status and erectile dysfunction in the aging male: results from a community study in Malaysia. *J Men's Health Gender* 2006; 3: 263-70.
10. Erectile dysfunction when tablets don't work. *Australian Family Physician*. Volume 39, No.5, May 2010 Pages 301-305.
11. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur Urol* 2000; 37: 43-49.
12. Prevalence of sleep apnea in men with erectile dysfunction. *Urology* 1990; 36: 232-234.
13. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
14. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res* 1998; 10: 113-120.
15. Physiology of erection. *J Sex Med* 2004; 1: 254-265.
16. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:348-352.
17. Citrulline production from L-arginine by macrophage nitric oxide synthase. The ureido oxygen derives from dioxygen. *J Biol Chem* 1990; 265: 13442-13445.
18. Sleep-related erections: clinical perspectives and neural mechanisms. *Sleep Med Rev* 2005; 9:311-329.
19. The role of hypoxia in erectile dysfunction mechanisms. *International Journal of Impotence Research (Nature Publication)* 2007; 19: 496-500.
20. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest* 1993; 91:437-442.



# IPOSSIA E CICLO MESTRUALE

I cicli mestruali abbondanti sono spesso dolorosi e possono portare a un'eccessiva perdita di sangue e anemia da carenza di ferro. I crampi mestruali, noti anche come "dismenorrea" o dolori mestruali, possono verificarsi sia prima che durante il ciclo. Il tipo "comune" di crampo mestruale colpisce giovani donne sane ed è noto come "dismenorrea primaria". Questi crampi si verificano perché le contrazioni dell'utero o dei muscoli uterini strozzano i vasi sanguigni uterini, interrompendo brevemente l'apporto di ossigeno all'utero<sup>1,2</sup>. La conseguente mancanza di ossigeno all'interno dei muscoli dell'utero provoca la sensazione di dolorosi crampi mestruali<sup>3</sup>.

Spesso, i cicli mestruali lunghi o i crampi particolarmente dolorosi sono aggravati da condizioni pregresse come l'endometriosi e fibromi uterini. Questa condizione è generalmente nota come "dismenorrea secondaria".

## Ipossia e disturbi ginecologici

L'endometriosi è un disturbo ginecologico caratterizzato dalla presenza di tessuto del rivestimento dell'utero (tessuto endometriale) in luoghi esterni all'utero<sup>4,7</sup>.

Le donne con endometriosi soffrono di dolorosi crampi mestruali, dolore pelvico e infertilità<sup>6</sup>. La teoria comune su come si generi l'endometriosi è quella della "mestruazione retrograda" in cui il flusso del sangue mestruale risalga attraverso la tuba di Falloppio, portando il tessuto del rivestimento dell'utero all'interno dell'addome<sup>7</sup>. Ricerche recenti indicano l'ipossia come condizione responsabile dello sviluppo dell'endometriosi. L'ipossia attiva i codici genetici che regolano il deposito, la sopravvivenza e il mantenimento delle cellule del rivestimento dell'utero al di fuori dell'utero stesso<sup>8</sup>. Sembra che l'ipossia orchestri la produzione di biomolecole di segnalazione (ad esempio leptina, VEGF) per stimolare la crescita del tessuto endometriale e la formazione di vasi sanguigni, in modo da garantire la sopravvivenza dei depositi endometriali all'esterno dell'utero<sup>9</sup>.

I fibromi uterini, noti anche come miomi uterini, colpiscono molte donne e rappresentano una causa comune di mestruazioni lunghe e dolori mestruali<sup>10</sup>. L'utero è un organo costituito da tessuto muscolare. Un fibroma uterino è un tumore muscolare benigno formato nella parete dell'utero. Rispetto al normale muscolo uterino, l'ossigenazione dei fibromi è significativamente più bassa<sup>11</sup>, quindi i fibromi prosperano con l'ipossia. Alcune ricerche suggeriscono che l'ipossia possa causare la trasformazione del normale muscolo uterino in fibroma.

## Definizioni:

Tube di Falloppio: Condotti attraverso i quali le uova passano dalle ovaie all'utero.

## Riferimenti Bibliografici:

1. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1α are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nature Communications* 2018; 9:295:1-13.
2. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 85:402-409.
3. Dawood MY. Dysmenorrhea and prostaglandins. In: Gold JJ, Josimovich JB (eds). *Gynecologic Endocrinology*. New York: Plenum Publishing Corporation, 1987,405-421.
4. ESHRE guideline on the diagnosis and management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2698-2704.

5. Pathogenesis of endometriosis. Lancet 1992; 340:1264-7,
6. Endometriosis and infertility. J Assist Reprod Genet (2010) 27:441-447.
7. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol, 64(2), 151-4 (1984).
8. Pathological functions of hypoxia in endometriosis. Frontiers in Bioscience, Elite, 7, 352-366, January 1, 2015.
9. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. J Clin Endocrinol Metab, 85(1), 402-9 (2000).
10. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. Obstet Gynecol 2004; 104:393-406.
11. Lack of hypoxic response in uterine leiomyomas despite severe tissue hypoxia. Cancer Res. 2008; 68:4719-4726.
12. Hypoxia The driving force of uterine myometrial stem cells differentiation into leiomyoma cells. Medical Hypotheses. December 2011Volume 77, Issue 6, Pages





## IPOSSIA E ACNE

L'acne è uno dei problemi cutanei più comuni<sup>1</sup> ed è accusato da circa il 90% della popolazione degli adolescenti: anche se di solito si manifesta in giovane età, può colpire anche gli adulti<sup>2</sup>.

La mancanza di informazioni sull'acne spesso ne impedisce un trattamento adeguato. I fattori più noti che concorrono alla formazione dell'acne sono la genetica<sup>3</sup>, gli ormoni<sup>4</sup> e i batteri<sup>5</sup>. Nonostante la predisposizione genetica e lo stato ormonale non siano facilmente modificabili, è certamente possibile trovare soluzioni adeguate per quanto riguarda i batteri.

### Ipossia e crescita batterica

Tra i batteri protagonisti nella formazione dell'acne, un ruolo importante è giocato da un batterio anaerobio detto *Propionibacterium acnes*<sup>6</sup>.

Questo batterio si trova comunemente sulla pelle ed è classificato come anaerobio perché sopravvive in ambienti poveri di ossigeno.

I ricercatori dell'Università di Leeds e dell'Ospedale St. James nel Regno Unito hanno infatti scoperto che il suo tasso di crescita è notevolmente ridotto in presenza di elevati livelli di ossigeno.

Recenti ricerche hanno rivelato il meccanismo attraverso il quale il batterio *P. acnes* provoca l'acne. Di solito, il *P. acnes* vive sulla pelle senza causare problemi: quando però viene a trovarsi in determinate condizioni, come in un poro ostruito, circondato da grasso e in assenza di ossigeno, dà luogo al processo di formazione dell'acne.

Attraverso uno studio condotto dal dott. Robert Gallo e dai ricercatori dell'Università della California, a San Diego, negli Stati Uniti, si è scoperto che l'ambiente ipossico all'interno di un poro ostruito fa sì che il batterio trasformi il sebo, (sostanza grassa prodotta dalle ghiandole), in acidi grassi, che attivano l'infiammazione nelle cellule e causano la formazione dell'acne". Quindi l'ipossia può essere considerata un fattore scatenante nel processo di formazione dell'acne<sup>8</sup>.

## Formazione di acne e cicatrici

Chi è affetto da acne sa per esperienza che le gravi eruzioni cutanee possono lasciare cicatrici permanenti sul viso.

L'acne ha un'attività infiammatoria che si presenta regolarmente nell'arco di mesi o di anni e dà luogo a lesioni cutanee multiple nei siti in cui si attiva. A seconda che si verifichi una perdita o un aumento di collagene, esistono due tipi di cicatrici da acne. Nell'80 al 90% dei casi, le cicatrici sono associate a una perdita di collagene che si manifesta con piccole "depressioni", A fronte un'eccessiva formazione di collagene, in casi più rari, possono invece generarsi cicatrici ipertrofiche (cheloidi).

La guarigione delle lesioni è uno dei processi biologici più complessi e la ricerca ha attestato che l'ossigeno è un "Ingrediente" fondamentale nella corretta guarigione delle ferite e nel ripristino del normale stato della pelle".

È stato dimostrato che tutte le funzioni cellulari vitali necessarie alla guarigione della pelle procedono ad un ritmo più rapido in presenza di più ossigeno, che è in grado di ridurre l'attività batterica e di risolvere lo stato infiammatorio. La risoluzione dello stato infiammatorio consente la produzione di nuove cellule e la corretta ricostruzione del tessuto cutaneo.

L'ipossia è un fattore che ostacola la corretta guarigione delle ferite: è quindi importante che le ferite in fase di guarigione abbiano un buon apporto di ossigeno.



In sintesi:

Bassi livelli di ossigeno favoriscono la crescita dei batteri che causano l'acne (P.acnes).

L'ipossia all'interno dei pori ostruiti innesca un processo per il quale i batteri cominciano a secernere sostanze che causano infiammazione e successive eruzioni dell'acne.

L'infiammazione cronica interferisce con la corretta guarigione della pelle, con conseguente formazione di cicatrici permanenti.

### Riferimenti Bibliografici:

1. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community study Journal of Investigative Dermatology, vol. 129, no. pp. 2136-2141, 2009.
2. Underestimated clinical features of post-adolescent acne. Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 63, no. 5, pp. 782-788, 2010,
3. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. Hum Immunol. 2011 Sep; 72(9):766-73.
4. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. Endocrinology. 1999; 140:4089-4094.
5. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and pro-inflammatory cytokines/ chemokines in human sebocytes. Microbes and Infection; vol. 8, no. 8, pp. 2195-2205, 2006.
6. Effects of oxygen concentration on biomass production, maximum specific growth rate and extracellular enzyme production by three species of cutaneous propionibacteria grown in continuous culture. Journal of General Microbiology 1983; 129: 3327-3334.
7. Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands. Science Immunology.28 Oct 2016: Vol. 1, Issue 4. DOI: 10.1126/scimmunol.aah4609.
8. Ductal hypoxia in acne: Is it the missing link between comedogenesis and inflammation? Journal of the American Academy of Dermatology 2014; 70(5):984-949.
9. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. British Journal of Dermatology. vol. 150, no. 1, pp. 72-81, 2004.
10. Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. Dermatology Research and Practice Volume 2010, Article ID 893080, 13 pages.
11. Oxygen in Wound Healing-More than a Nutrient. World J. Surg. 28, 294-300, 2004.
12. Differential effects of oxygen on human dermal fibroblasts: acute versus chronic hypoxia. Wound Repair Regen. 1996; 4:211-218.
13. Oxygen, wound healing and the development of Infection. Present status. European Journal of Surgery 2002: 168(5): 260-263.

# KAQUN

WATER AND MORE

ACQUA AD ALTO CONTENUTO  
DI OSSIGENO STABILE E BIODISPONIBILE

## PROPRIETÀ ACQUA KAQUN

- Alto contenuto di ossigeno
- pH compreso tra 7.1 e 7.5
- Non contiene conservanti, aromi o altri additivi chimici o naturali
- Sostanze minerali 181 mg/l
- Non gasata

Acqua Kaqun aumenta il livello di ossigeno nella cellula.

Prima, durante o dopo il trattamento elettromagnetico a cui l'acqua viene sottoposta (brevettato e denominato "Kaqun System"), non vengono mai usate sostanze chimiche di alcun genere, l'ossigeno prodotto deriva esclusivamente dall'acqua stessa e non viene fornito da fonti esterne.

## PER INFORMAZIONI

KAQUN ITALIA-[www.acquakaqun.it](http://www.acquakaqun.it)  
KaqunEurope- [www.kaqun.eu](http://www.kaqun.eu)





---

Distribuita da:

**FONTI DI VALLIO SRL**

Via Roma, 119 - Vallio Terme (BS)

[info@fontivallio.it](mailto:info@fontivallio.it)

tel. 0365 370021



COMPRA ACQUA  
KAQUN ONLINE