

I nutraceutici: un bene prezioso da usare con attenzione

Nutraceuticals: a valuable aid to be used cautiously

E. BERGAMINI

Centro di Ricerca Interdipartimentale di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento, Università di Pisa

Parole chiave: Nutraceutici • Fitofarmaci • Cibi funzionali • Resveratrolo • Polifenoli • Stress ossidativi • Invecchiamento • Malattie età-associate

Key words: Nutraceuticals • Phytochemicals • Functional foods • Resveratrol • Polyphenols • Oxidative stress • Aging • Age-associated diseases

È noto che frutta e verdura possono contrastare il processo di invecchiamento e aiutare a prevenire tutte le malattie età-associate. Lo dicono molti studi epidemiologici. Lo sostengono gli specialisti (oncologi, cardiologi, angiologi, neurologi, diabetologi) quando raccomandano di consumare almeno cinque porzioni di frutta e verdura al giorno, ciascuno per combattere la patologia di propria competenza. Anche i più autorevoli trattati di Scienze della Nutrizione danno ormai ampio spazio ai così detti "cibi funzionali" e ai loro effetti benefici, che attribuiscono alla particolare ricchezza di antiossidanti capaci di neutralizzare i radicali liberi e di difendere le cellule dagli stress. Però ancora poco si sa sul perché di questa protezione, sui fattori che la determinano, sui loro meccanismi di azione, e pochissimi sono gli studi clinici controllati sull'uomo. Nell'ultimo decennio si è acceso un grande interesse su questi promettenti farmaci naturali, ma c'è ancora grande incertezza su come possano essere usati in modo corretto. La scienza di base ha cominciato a occuparsi di questi argomenti solo recentemente, e ha già isolato molti principi attivi, e ne ha studiato gli effetti a livello molecolare e cellulare. I progressi sono stati assai rapidi, e oggi siamo già in grado di dare risposte ad alcuni quesiti che possono interessare il medico clinico sul piano culturale e professionale.

Perché le piante ci aiutano a difendere la nostra salute? La risposta a questa domanda va cercata in una prospettiva evolucionistica. Certamente la selezione naturale non può aver premiato specie vegetali perché producevano sostanze medicinali utili all'uomo. Forse, per meglio comprendere dobbiamo pensare a una cosa ovvia: le piante non hanno gambe, e non possono fuggire i pericoli o cercare riparo dagli agenti dannosi presenti nell'ambiente! Quindi, per sopravvivere hanno dovuto affrontare le avversità a viso aperto, e sono sopravvissute solo le specie che sono riuscite a produrre difese molto efficaci e ad accumularle sulle parti più esposte al pericolo (di regola, le loro superfici). La nostra fortuna dipende dal fatto che gli agenti ambientali lesivi per

le cellule vegetali sono per gran parte gli stessi agenti responsabili delle nostre malattie, in quanto dannosi per tutte le cellule (luce solare, freddo, calore, muffe, virus e batteri).

Qual è la natura di queste difese? Si tratta sostanze chimiche, di regola colorate (devono assorbire la luce) capaci di contrastare l'azione lesiva dei radicali liberi. Sono isoprenoidi, polifenoli e

derivati aminoacidici (Tab. D)¹ che, per le virtù a noi utili, abbiamo chiamato "nutraceutici" o "fitofarmaci". Assorbite a livello intestinale, assimilate ed inserite nelle membrane delle nostre cellule queste sostanze aumentano la nostra resistenza agli agenti lesivi ambientali, e perciò si comportano come farmaci dotati di azione preventiva e coadiuvante in fase curativa.

Tab. I. I principali fitofarmaci.

A. Gli Isoprenoidi

Carotenoidi (*licopene, carotene, luteina/zeoxantina*). Ne sono ricchi pomodori, carote, meloni, spinaci, patate dolci, agrumi, albicocche, mango, zucche, cavolo. Sono dimostrate riduzioni del rischio di neoplasia, cardiopatia e degenerazione maculare. Hanno azione antiossidante e antiradicalica e modulano il controllo della trasmissione dei segnali e del differenziamento, proliferazione e crescita cellulare. Inibiscono la crescita delle cellule leucemiche mieloidi.

Limonoidi (*limonene*). Ne sono ricchi gli agrumi. Riducono il rischio di tumore. Inibiscono la proliferazione cellulare inibendo l'isoprenilazione delle proteine associate alla crescita, e favoriscono la detossificazione epatica dei cancerogeni.

Saponine, dei legumi e fagioli, sono ipocolesterolemizzanti, antimicrobici e anticancerogeni. Inibiscono l'assorbimento e promuovono l'escrezione del colesterolo, inibiscono alcune cellule neoplastiche e potenziano i meccanismi immunitari.

Tocoferoli e tocotrienoli, si trovano nei vegetali a foglia verde, nelle noci, nei semi, negli oli vegetali. Hanno effetti antiossidanti, ipocolesterolemizzanti e antitumorali. Abbassano lo stress ossidativo e la lipoperossidazione, inibiscono la HMGCoA reduttasi e la proliferazione di cellule neoplastiche.

B. I composti fenolici

Cumarine, ne sono ricchi verdure e agrumi, hanno effetto anticoagulante e antitumorale (inattivando cancerogeni e mutageni e neutralizzando l'anione superossido)

Tannini presenti in sorgo, nocciole, bacche e una secca, hanno effetti antitumorali, cardioprotettivi e antimicrobici grazie alla loro funzione antiossidante.

Lignano presente negli oli di semi (lino, soia, rafano), nei cariossidi di cereali (frumento, avena, segala), nei legumi e in molte verdure e frutti (soprattutto nelle bacche)

Resveratrolo abbondante in uva e vino rosso, ha effetti antitumorali e cardioprotettivi agendo come antiossidante, inibitore della proliferazione e induttore di crescita e apoptosi e dell'espressione di eNOS. È un fitoestrogeno.

Flavonoidi (*flavonoli: esperetina, naringenina*) presenti nella buccia e nel frutto dei limoni riducono il rischio di tumori, coronaropatie e osteoporosi agendo come antiossidanti, ipocolesterolemizzanti, fitoestrogeni (prevengono l'osteopenia dopo castrazione nei roditori), inibitori della proliferazione cellulare.

Flavonoli (*quercetina, miricetina, kempferolo*) contenuti in cipolle, broccoli e uva, proteggono da neoplasie, coronaropatie; hanno effetto antiaggregante e antinfiammatorio agendo come antiossidanti, inibitori degli eventi iniziali della aterogenesi, e di ciclossigenasi, fosfodiesterasi, COX-2 e iNOS. Sulle piastrine, aumentano la liberazione di nitrossido e riducono quella di radicali liberi.

Flavoni (*apigenina, luteolina*) di prezzemolo, sedano e peperoni dolci, riducono il rischio di coronaropatia e tumori e l'infiammazione prevenendo le prime tappe della aterogenesi, inibendo la cancerogenesi e la attivazione trascrizionale di COX-2 e iNOS.

Isoflavoni (*genesteina e diazeina*) di soia e legumi, alleviano la sindrome postmenopausale e la osteoporosi e riducono il rischio di tumore e cardiopatia con la loro azione fitoestrogena, ipocolesterolemizzante, di positivizzazione del bilancio del calcio, di inibizione di COX-2.

Flavanoli (*catechine, epigallocatechina, epigallocatechina gallato, epicatechina gallato*) di tè verde e uva e vino rosso, riducono il rischio di cardiopatia e tumori inibendo tutte le tappe della cancerogenesi e la metastatizzazione, e il danno ossidativo proteggendo le membrane dal danno radicalico.

Antocianine, presenti in bacche, ciliegie e uva rossa, riducono il rischio di coronaropatia e tumore agendo come antiossidanti, antiaggreganti, vasoprotettori, induttori dell'apoptosi e inibitori della proliferazione di cellule neoplastiche.

C. I derivati aminoacidici

Composti S-allilici (*diallilsolfuro, allucina*) di aglio, cipolle, porro, erba cipollina, hanno effetti ipolipemizzanti su colesterolo e trigliceridi, e sono antiossidanti, antitumorali e stimolatori delle funzioni immunitarie.

Isotiocianati (*sulforafani*) presenti nelle crocifere sono antitumorali inibendo l'attivazione dei cancerogeni dal citocromo P450 e inducendo gli enzimi di detossificazione di Fase II.

Indoli (*indolo-3-carbinolo*) presenti nelle crocifere, prevengono la cancerogenesi da agenti chimici inibendo il citocromo P450 e hanno azione fitoestrogena.

Quali sono gli alimenti più ricchi di fitofarmaci?

Nella pregevole monografia curata da James Joseph^{2*} sono riportati i valori della capacità di assorbimento dei radicali dell'ossigeno (ORAC) di un gran numero di alimenti, raggruppati a seconda del loro colore. Molto utili sono il viola (mirtilli, more, prugne ecc.), il rosso (fragole, ciliegie ecc.), l'arancione (albicocche, arance ed altri agrumi ecc.), il verde scuro². Il vino, in particolare in forma di vino rosso, è molto ricco di fitofarmaci. È noto che un consumo moderato di vino rosso protegge contro tutte le principali malattie età-associate e può allungare la durata media e massima della vita³.

Dove si trovano i fitofarmaci? Ogni specie vegetale ha un suo proprio corredo. Di regola i fitofarmaci sono particolarmente abbondanti nella buccia di verdure e frutta (attenti però, lì sono abbondanti anche i pesticidi!). Possiamo individuare la loro presenza e riconoscerli dalla tonalità e dalla intensità dei colori (sono le stesse sostanze che hanno esaltato la ricchezza cromatica della tavolozza del Caravaggio!). Guidata da questi colori, la ricerca agronomica ha scoperto che i fitofarmaci sono inducibili, cioè crescono di concentrazione con l'esposizione controllata della pianta agli agenti lesivi. Questa scoperta è molto importante perché consente di rendere le derrate alimentari naturalmente più ricche di fitofarmaci e quindi di maggiore valore terapeutico⁴. Sono già in commercio pomodoro "neri" particolarmente ricchi di licopene e polifenoli.

Quali sono i meccanismi di azione dei fitofarmaci? Non sono ancora stati del tutto chiariti. È ormai assodato che praticamente tutti i fitofarmaci sono antiossidanti. Naturalmente, la riduzione dello stress ossidativo provoca la rimodulazione dei programmi che controllano il metabolismo e la espressione genica delle cellule⁵, tanto da promuovere processi che controllano la "qualità" di cellule e tessuti, quali la autofagia⁶ e l'apoptosi⁷. Sul piano molecolare e cellulare, questi effetti sono assai simili a quelli della restrizione calorica, il più efficace intervento anti-invecchiamento ad oggi noto.

Quali sono i benefici? I radicali liberi sono coinvolti nell'invecchiamento e in quasi tutte le malattie, e quindi i fitofarmaci trovano una ampia gamma di possibili indicazioni terapeutiche. Ad esempio, al vino rosso è stato attribuito il così detto Paradosso francese ["French Paradox": bas-

sa incidenza di patologia coronarica in popolazioni con dieta aterogena, ma con alto consumo di vino rosso⁸]. Il vino rosso sarebbe più efficace del vino bianco perché più ricco di resveratrolo, una fitoalessina (cioè una sostanza difensiva prodotta da vegetali per proteggersi da stress e infezioni) dotata di ottima attività antiossidante. Per questo motivo molti considerano il resveratrolo il fitofarmaco principe, e gli attribuiscono tutte le virtù del vino rosso, che vanno dalla cardioprotezione all'allungamento della durata media e massima della vita e alla riduzione del rischio di molte patologie età-associate quali aterosclerosi, malattie neurodegenerative, neoplasie, diabete⁹⁻¹². Attenti, però! Questi benefici sono stati ottenuti su animali da esperimento impiegando dosi di resveratrolo che possono essere raggiunte per via alimentare dall'uomo solo consumando quantità di vino rosso pericolose (il danno da alcol prevale sulla protezione a consumi giornalieri appena superiori a uno – nelle donne – o due – nei maschi – bicchieri di vino a 12-13 gradi).

Conviene davvero assumere fitofarmaci? Come è già stato detto, le quantità di cibi funzionali assunte giornalmente sono relativamente piccole e il nostro corpo è grande, e quindi il fattore di diluizione ci dice che con diete vegetariane non potremo mai ottenere concentrazioni di fitofarmaci nei tessuti tali da garantire la protezione massima raggiunta dai vegetali. Molti hanno tentato di superare questo limite ricorrendo a preparazioni di resveratrolo puro ad alto dosaggio. Però questa via è rischiosa. Il resveratrolo è una fitoalessina, cioè una sostanza che (al pari dell'interferone nel caso delle cellule animali) è utile ma solo in condizioni emergenza. Alla lunga alte dosi di resveratrolo potrebbero avere effetti tossici. I recentissimi risultati di Straniero et al.¹³ pubblicati nel *Giornale di Gerontologia* e anche i dati ottenuti indipendentemente da Mistacka et al. su eritrociti umani¹⁴ suonano come un chiaro invito alla prudenza. Se non è somministrato insieme ai polifenoli che sempre lo accompagnano in natura, il resveratrolo può favorire, anziché contrastare, il danno ossidativo. Forse, senza la "guida" dei polifenoli, il resveratrolo potrebbe inserirsi in modo inappropriato nelle membrane delle cellule di mammifero, entrare in conflitto con i meccanismi antiossidanti endogeni riducendone l'efficienza, e causare tossicità. Conviene quindi che la formulazione degli integratori rispetti le composizioni

* Nel mentre questo editoriale veniva licenziato è giunta notizia del decesso di James Joseph, amico gentile e grande scienziato di origine italiana, che tanto amava il nostro Paese, e che ha contribuito in modo fondamentale al progresso delle conoscenze in questo settore scientifico.

e gli equilibri tra costituenti presenti in natura. I vantaggi dell'associazione del resveratrolo con i polifenoli risultano ancor più evidenti quando si consideri che nella miscela di polifenoli dell'uva rossa si trovano quantità significative di sostanze bioattive, quali catechine, rutina e miricetina¹⁵, dotate di effetti benefici importanti e additivi a quello del resveratrolo¹⁶.

Quali sono le indicazioni e quale è il dosaggio più utile per l'uomo? I dati raccolti dalle scienze di base consentono di affermare che una alimentazione ricca di cibi funzionali è utile a tutti gli individui adulti, e che tutte le persone di età superiore a 45-50 anni tendenti all'ipertensione, alla ipercolesterolemia, all'iperglicemia (con valori di emoglobina glicata pari o superiori al 6%) o a rischio di malattie neurodegenerative dovrebbero arricchire, a scopo preventivo, la loro dieta con l'assunzione regolare di integratori contenenti resveratrolo e polifenoli in concentrazioni ben bilanciate.

Per la migliore efficacia, l'assunzione dovrebbe essere iniziata precocemente e continuare nel tempo, perché sembra che l'azione del resveratrolo e dei polifenoli segua vie analoghe a quelle della restrizione calorica¹⁷, e quindi potrebbe affievolirsi con l'aumentare dell'età e svanire all'interruzione del trattamento¹⁸. Sul piano terapeutico, data da pochi giorni l'affermazione che gli studi su animali con modelli di patologie umane confermano la potenziale utilità del resveratrolo nel trattamento di ipertensione, aterosclerosi, malattie cardiovascolari, trombosi, diabete, malattie neurodegenerative, ma che la scarsità di studi clinici controllati non consente ancora né di includere questa sostanza nell'elenco dei farmaci di provata efficacia, accanto, ad esempio, agli inibitori del sistema renina-angiotensina, ai beta-bloccanti e ai calcio-antagonisti, né di indicare le posologie più convenienti¹⁹.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Wayne R. Bidlack WR, Wang W. *Designing Functional Foods*. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2006, pp. 1789-1808.
- 2 Joseph JA, Nadeau DA, Underwood A. *The color code*. New York: The Philip Lief Group Inc. 2002.
- 3 Markus MA, Morris BJ. *Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging*. Clin Interv Aging. 2008;3:331-9.
- 4 Giovanetti M. *L'orto della salute. Il valore nutraceutico di frutta e ortaggi*. Pisa: ETS Editore 2009.
- 5 Bishayee A, Barnes KF, Bhatia D, Darvesh AS, Carroll RT. *Resveratrol suppresses oxidative stress and inflammatory response in diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis*. Cancer Prev Res 2010 May 25 [Epub ahead of print].
- 6 Hwang JW, Chung S, Sundar IK, Yao H, Arunachalam G, McBurney MW, et al. *Cigarette smoke-induced autophagy is regulated by SIRT1-PARP-1-dependent mechanism: Implication in pathogenesis of COPD*. Arch Biochem Biophys 2010 May 20 [Epub ahead of print].
- 7 Vanamala J, Reddivari L, Radhakrishnan S, Tarver C. *Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways*. BMC Cancer 2010;10:238.
- 8 Renaud S, de Lorgeril M. *Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease*. Lancet 1992;339:1523-6.
- 9 Wong YT, Gruber J, Jenner AM, Ng MP, Ruan R, Tay FE. *Elevation of oxidative-damage biomarkers during aging in F2 hybrid mice: protection by chronic oral intake of resveratrol*. Free Radic Biol Med 2009;46:799-809.
- 10 Penumathsa SV, Maulik N. *Resveratrol: a promising agent in promoting cardioprotection against coronary heart disease*. Can J Physiol Pharmacol 2009;87:275-86.
- 11 He S, Sun C, Pan Y. *Red wine polyphenols for cancer prevention*. Int J Mol Sci 2008;9:842-53.
- 12 Palsamy P, Subramanian S. *Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats*. Biomed Pharmacother 2008;62:598-605.
- 13 Straniero S, Cavallini G, Donati A, Bergamini E. *I limiti del resveratrolo: per una sicura azione antiossidante è necessaria la co-presenza dei polifenoli del vino rosso*. G Gerontol 2010;58:173-8.
- 14 Mistacka R, Rimando AM, Ignatowicz E. *Antioxidant effect of trans-resveratrol, pterostilbene, quercetin and their combinations in human erythrocytes in vitro*. Plant Foods Hum Nutr 2010;65:57-63.
- 15 De Boer VCJ, de Goffau MC, Arts IC, Hollman PC, Keijer J. *SIRT1 stimulation by polyphenols is affected by their stability and metabolism*. Mech Aging Dev 2006;127:618-27.
- 16 Lee KW, Kang NJ, Rogozin EA, Kim HG, Cho YY, Bode AM, et al. *Myricetin is a novel natural inhibitor of neoplastic cell transformation and MEK1*. Carcinogenesis 2007;9:1918-27.
- 17 Mayers JR, Iliff BW, Swoap S. *Resveratrol treatment in mice does not elicit the bradycardia and hypothermia associated with calorie restriction*. FASEB J 2009;23:1032-40.
- 18 Bezlepkin VG, Sirota NP, Gaziev AI. *The prolongation of survival in mice by dietary antioxidants depends on their age by the start of feeding this diet*. Mech Ageing Dev 1996;92:227-34.
- 19 Kroon PA, Iyer A, Chunduri P, Chan V, Brown L. *The cardiovascular nutraceuticals of resveratrol: pharmacokinetics, molecular mechanisms and therapeutic potential*. Curr Med Chem 2010;17:2442-55.