

---

**P R O G E T T O**



**I N T E G R A T O R I  
D I A N T I O S S I D A N T I**

## SOMMARIO

<b><i>I Radicali liberi</i></b>	<b>2</b>
<b><i>Il danno ossidativo</i></b>	<b>3-4</b>
<b><i>Stress ossidativi e stati patologici</i></b>	<b>5</b>
• <b><i>Radicali liberi e patologie cerebrali</i></b>	<b>5-6</b>
• <b><i>Radicali liberi e patologie epatiche</i></b>	<b>6</b>
• <b><i>Radicali liberi e diabete</i></b>	<b>6</b>
• <b><i>Radicali liberi e aterosclerosi</i></b>	<b>7</b>
• <b><i>Radicali liberi e cataratta</i></b>	<b>7</b>
• <b><i>Radicali liberi e patologie cardiache</i></b>	<b>8</b>
<b><i>Gli Antiossidanti</i></b>	<b>9-10</b>
<b><i>Antiossidanti primari</i></b>	<b>11</b>
• <b><i>Antiossidanti enzimatici</i></b>	<b>11</b>
• <b><i>Molecole chelanti i metalli</i></b>	<b>11</b>
• <b><i>Molecole in grado di legare l'Ossigeno singoletto</i></b>	<b>12</b>
<b><i>Antiossidanti secondari</i></b>	<b>13</b>
• <b><i>Antiossidanti idrosolubili</i></b>	<b>13</b>
• <b><i>Antiossidanti liposolubili</i></b>	<b>14-15</b>
<b><i>Polifenoli</i></b>	<b>16-21</b>
<b><i>Oligoelementi a potenzialità antiossidante</i></b>	<b>22</b>
• <b><i>Zinco</i></b>	<b>22</b>
• <b><i>Rame</i></b>	<b>22</b>
• <b><i>Manganese</i></b>	<b>23</b>
• <b><i>Selenio</i></b>	<b>23</b>
<b><i>Molecole antiossidanti naturali presenti nei prodotti definiti come "Integratori di Antiossidanti"</i></b>	<b>24-31</b>
<b><i>Tabella riassuntiva</i></b>	<b>32-33</b>
<b><i>Approfondimento</i></b>	<b>34-35</b>
<b><i>Criteri di scelta e Parametri per la creazione del giudizio Intesa</i></b>	<b>36-37</b>

# INTEGRATORI DI ANTIOSSIDANTI

## I RADICALI LIBERI

L'**ossigeno** riveste un ruolo essenziale per la vita umana e per gli organismi aerobi, ma rappresenta anche un fattore di rischio per la loro sopravvivenza. Ciò è in relazione al fatto che durante i *processi di ossidoriduzione* (più precisamente durante il trasporto elettronico della respirazione) in cui è coinvolto l'ossigeno si possono formare specie intermedie.

Infatti, durante la respirazione mitocondriale, nel trasferimento degli elettroni all'ossigeno si possono formare composti intermedi estremamente reattivi, i **ROS** (reactive oxygen species).

I **ROS** sono in grado di attaccare in generale qualsiasi molecola, ed in particolare le proteine (denaturazione e conseguenti alterazioni metaboliche e strutturali), gli acidi nucleici (con possibile alterazione del codice genetico), e gli acidi grassi, soprattutto quelli ad elevato grado di insaturazione (con conseguente alterazione delle membrane cellulari e sub-cellulari e formazione di aldeidi e chetoni, che a loro volta agiscono sugli acidi nucleici e proteine aggravando la situazione). Ulteriori informazioni sui ROS sono riportate nell'**Approfondimento** alla fine della monografia.

**Dall'azione dei ROS e da altre reazioni metaboliche enzimatiche e non enzimatiche possono originare i radicali liberi.** Questi, dal punto di vista chimico, sono atomi o molecole contenenti un elettrone spaiato nel loro orbitale più esterno, capaci di esistenza indipendente e dotati di elevata reattività; essi infatti sono in grado di sottrarre elettroni ad altre molecole al fine di acquisire nuovamente una configurazione stabile, determinando danni a carico delle molecole coinvolte nella reazione.

Per far fronte al problema dei radicali liberi gli organismi hanno sviluppato **meccanismi di difesa** che agiscono a diversi livelli. A **livello intracellulare** i meccanismi sviluppati sono prevalentemente enzimatici (superossido dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi), mentre a **livello extracellulare** e a livello delle membrane la cellula ha affidato la sua difesa a molecole a basso peso molecolare in grado di catturare i radicali liberi (vitamina E, vitamina C, carotenoidi).

Normalmente i radicali liberi che si formano nell'organismo e gli antiossidanti sono in equilibrio, ma qualora si abbia una perturbazione dell'equilibrio con il prevalere dei primi ci troviamo in quel particolare stato che prende il nome di **stress o danno ossidativo**.

# IL DANNO OSSIDATIVO

I principali bersagli dei **radicali liberi** sono:

- *Acidi nucleici;*
- *Carboidrati;*
- *Proteine;*
- *Acidi grassi e colesterolo.*

## Acidi nucleici

I processi ossidativi a carico degli acidi nucleici sembrano alterare la trascrizione, la traduzione e la replicazione, conducendo a mutazioni genetiche, invecchiamento cellulare o addirittura morte della cellula stessa.

Esempi di danno agli acidi nucleici sono: scambio di frammenti cromatidici, formazione di legami intermolecolari tra molecole di DNA o tra DNA e proteine, modificazione ossidative delle basi.

## Carboidrati

I radicali liberi reagiscono rapidamente con i carboidrati estraendo facilmente atomi di H: deossiribosio, ribosio, proteoglicani, etero-polisaccaridi (acido ialuronico) possono venire degradati mediante un attacco ossidativo.

## Proteine

I danni a carico di proteine e aminoacidi possono essere *reversibili* ed *irreversibili*.

Il collagene, è particolarmente sensibile ai danni irreversibili.

Possono venire attaccate proteine con funzione enzimatica, come la fosfofruttochinasi e il complesso I della catena respiratoria, di importanza fondamentale per la produzione di energia e quindi per tutti i processi della cellula. Una diminuita efficienza energetica porta ad una riduzione della biosintesi "ex-novo" di macromolecole e quindi di proteine, glicoproteine, acidi Nucleici e fosfolipidi, provocando un rallentamento nei processi riparativi delle componenti delle membrane, e quindi un'amplificazione del danno.

## Acidi grassi e colesterolo

L'ossidazione a carico di acidi grassi polinsaturi non è sempre un evento dannoso, in quanto se condotta attraverso un *meccanismo enzimatico*, e quindi non radicalico, può portare alla formazione di composti biologicamente importanti quali prostaglandine, trombossani e leucotrieni.

Quando l'ossidazione a carico dei lipidi procede con *meccanismo radicalico* a catena, viene invece considerata un evento dannoso definito come lipoperossidazione.

I più soggetti a questo fenomeno sono gli acidi grassi polinsaturi contenuti in elevate concentrazioni nei fosfolipidi delle membrane cellulari.

Quando un radicale, in presenza di  $O_2$ , collide con un acido grasso, questo si trasforma in un perossilipide, e tende a ripiegarsi ad U. Questa nuova configurazione determina alterazioni strutturali e funzionali della membrana cellulare (figura 1).

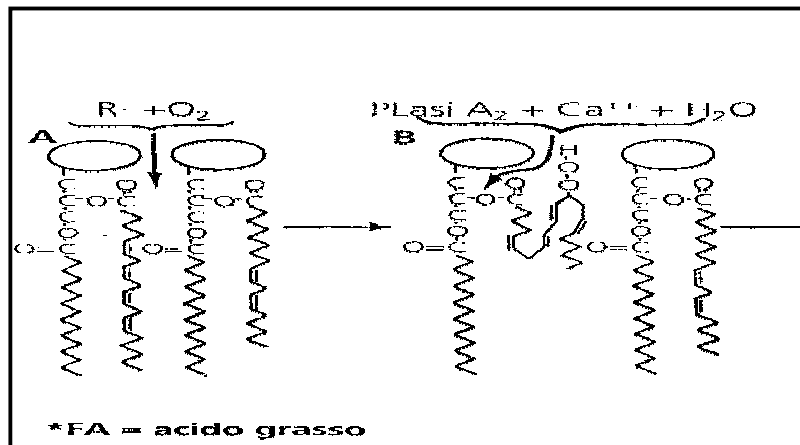


Figura 1. A: fosfolipide di membrana normale; B: fosfolipide di membrana con un acido grasso ossidato

Un altro evento importante è la ciclizzazione del radicale perossilico, con successiva rottura e produzione di malonildialdeide (MDA); ciò determina ulteriori alterazioni di membrana dovute alle interazioni tra MDA e proteine o fosfolipidi della membrana stessa.

Prodotti di ossidazione del colesterolo si formano in molti alimenti durante i processi di trasformazione e preparazione, sia industriali che casalinghi, che avvengono in presenza di ossigeno. E' stato dimostrato che l'uomo è in grado di assorbire questi ossisteroli eventualmente presenti negli alimenti, immettendoli nel plasma con i chilomicroni. Questi prodotti di ossidazione si sono dimostrati in grado di produrre lesioni di tipo aterosclerotico e sono stati osservati nelle LDL e nelle VLDL ma non nelle HDL. Gli ossidi del colesterolo vengono incorporati dalle membrane cellulari e sono in grado di entrare nella cellula, dove interferirebbero in alcuni cicli metabolici, quali la sintesi del colesterolo, e con la proliferazione cellulare. In alcune cellule gli ossidi di colesterolo si sono rivelati citotossici e mutagenici.

## STRESS OSSIDATIVO E STATI PATOLOGICI

L'eziopatogenesi di molte comuni malattie, così come molti processi che determinano l'invecchiamento delle cellule e quindi dell'individuo, sembrano implicare come concausa i *radicali liberi*.

Secondo alcuni ricercatori i radicali liberi vengono spesso prodotti in cellule aerobie in modo incontrollato, inducendo modificazioni irreversibili.

Questi danni indotti in modo casuale portano a modificazioni sequenziali dell'organismo, che si manifestano all'aumentare dell'età.

Le lesioni presenti nell'invecchiamento sarebbero quindi un effetto secondario dello stress ossidativo.

Le principali *patologie correlate*, più o meno direttamente, *alla presenza di radicali liberi* sono raccolte nella tabella seguente:

AIDS	Epatiti
Alzheimer	Etilismo
Aterosclerosi	Infiammazioni
Carcinogenesi	Ipercolesteromia
Cataratta	Ischemia
Danni da radiazioni	Parkinson
Dermatiti	Sclerosi multipla
Diabete	Sindrome di Down
Distrofia muscolare	Traumi cerebrali

### Radicali liberi e patologie cerebrali

Il sistema nervoso è sicuramente uno degli organi più esposti all'attacco dei radicali liberi, a causa dell'elevato consumo di ossigeno, dell'elevata concentrazione di acidi grassi polinsaturi e dei bassi livelli di antiossidanti presenti.

Questo fa sì che la presenza di radicali liberi possa determinare:

- ◆ aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica;
- ◆ inibizione dei processi della fosforilazione ossidativa dei mitocondri;
- ◆ alterazione della trasmissione sinaptica e dell'omeostasi degli elettroni;
- ◆ aumento delle lipofuscine;
- ◆ diminuita efficienza di alcuni enzimi;
- ◆ perdita di neuroni.

Tra le principali patologie cerebrali in cui sono implicati i radicali liberi abbiamo il *morbo di Parkinson*, il *morbo di Alzheimer*, e i danni derivanti da traumi e ischemie.

Terapie antiossidanti, caratterizzate dalla somministrazione di farmaci in grado di chelare il ferro e l'alluminio e di miscele di micronutrienti antiossidanti, hanno dato risultati incoraggianti nell'uomo.

I danni al sistema nervoso conseguenti a traumi e episodi ischemici sono sicuramente associati ad alterazioni patologiche mediate dai radicali liberi.

Durante l'ischemia cerebrale, il ridotto apporto di ossigeno può provocare una "fuga di elettroni" dalla catena respiratoria mitocondriale e la massiccia formazione di radicali liberi, che determinano il loro danno non solo durante il periodo di ipossia ma anche e soprattutto nelle successive fasi di ri-perfusione.

### **Radicali liberi e patologie epatiche**

Le patologie epatiche (*steatosi e necrosi, infiammazione e fibrosi*) in cui intervengono i radicali liberi sono da ricondurre all'*ingestione acuta o cronica di alcool etilico*.

Nel caso di intossicazioni croniche il principale responsabile è il radicale idrossietilico, mentre nel caso di intossicazione acuta, il metabolismo dell'eccesso di acetaldeide (principale prodotto della detossificazione dell'etanolo) porta alla produzione dell'anione superossido  $O_2^{\cdot-}$ .

Inoltre l'ingestione di etanolo determina una riduzione delle riserve epatiche ed ematiche di vitamina E,  $\beta$ -caroteni e glutazione ridotto, diminuendo le difese dell'organismo.

### **Radicali liberi e diabete**

La correlazione tra diabete e radicali liberi è confermata dalla presenza nel plasma e nei tessuti dei soggetti affetti da questa patologia, dei prodotti derivanti dai processi di perossidazione in quantità molto più elevate rispetto a soggetti sani.

Anche i dosaggi dei principali micronutrienti antiossidanti, come la vitamina E e la vitamina C, risultano diminuiti nei soggetti diabetici.

La maggiore concentrazione di glucosio può essere causa dell'aumento di suscettibilità alla perossidazione da parte di malati di diabete: il glucosio può enolizzare e ridurre la molecola di ossigeno ad anione superossido  $O_2^{\cdot-}$ , originando chetoacidi e intermedi pro-ossidanti quali i c.d. prodotti di Amadori. Questi prodotti sono una delle cause primarie del danno delle proteine che si verificano nel plasma e nei tessuti dei diabetici.

## Radicali liberi e aterosclerosi

Le alterazioni di natura aterosclerotica sono da ritenersi tra le principali corresponsabili dei fenomeni di precoce invecchiamento cellulare, in quanto, compromettendo l'efficienza funzionale del torrente circolatorio, che provvede a rifornire i tessuti di O<sub>2</sub> e di nutrienti necessari per la sintesi di composti energetici, accelerano tutti quei processi degenerativi a livello tissutale e cellulare che sono riconducibili a ridotte capacità energetiche.

In questi ultimi anni, numerosi studi hanno dimostrato la relazione che intercorre tra radicali liberi e aterosclerosi: la *perossidazione dei lipidi* e delle *apolipoproteine* è la causa principale delle modificazioni sia delle LDL sia delle HDL. Queste lipoproteine ossidate (ox-LDL e ox-HDL) determinano direttamente la formazione di *lesioni aterosclerotiche*.

E' dimostrato che, nelle prime fasi della formazione della placca aterosclerotica, si ha un accumulo negli spazi subendoteliali dei vasi delle c.d. "cellule schiumose", che altro non sono che macrofagi che hanno fagocitato elevate quantità di lipoproteine, nel tentativo di eliminarle. Queste cellule si rigonfiano di lipidi fino alla lisi, e il loro "scoppio" dà origine, a livello della parete arteriosa, a quelle striature lipidiche che precorrono le placche aterosclerotiche.

Le ox-LDL sono in grado di favorire sia la migrazione dei macrofagi nell'intima dell'arteria, sia la loro successiva conversione in cellule schiumose: le ox-LDL sono fagocitate dai macrofagi senza alcun controllo (controllo che invece avviene nel caso di LDL non ossidate), quindi è molto più rapida la trasformazione in cellula schiumosa.

Le HDL non ossidate, hanno la funzione di rimuovere il colesterolo accumulatosi nelle cellule schiumose e di conseguenza di ritardare sia la morte cellulare sia la formazione di placche ateromatosische. Le ox-HDL perdono questa capacità e pertanto si va incontro molto più velocemente ai processi degenerativi dell'aterosclerosi.

E' inoltre molto importante ricordare che le ox-LDL, così come le ox-HDL, contengono concentrazioni elevate di lipoperossidi altamente citotossici, che possono essere rilasciati nel momento in cui le lipoproteine ossidate si depositano sulle pareti delle arterie, causando uno stato di irritazione tra le cellule della parete arteriosa, con una serie di effetti collaterali che vanno ad incrementare lo sviluppo delle lesioni degenerative.

## Radicali liberi e cataratta

Parecchi danni e disordini che riguardano gli occhi sono dovuti allo stress foto-ossidativo. La formazione della cataratta è un tipico danno da radicali liberi.

La cataratta si manifesta con danni alle Proteine delle lenti, in particolare al cristallino, e tali danni sono chiaramente provocati dallo *stress foto-ossidativo*.



Nel cristallino dei soggetti giovani il danno dovuto al processo ossidativo è rimosso dalle proteasi e dalle peptidasi, ma l'attività di questi enzimi decresce con il passare degli anni.

### **Radicali liberi e patologie cardiache**

L'occlusione coronarica e la conseguente ipossia determinano nel cuore il passaggio del metabolismo da aerobico ad anaerobico: la glicolisi, oltre ad essere svantaggiata da un punto di vista di produzione energetica, determina un aumento della concentrazione di acido lattico, e quindi acidosi cellulare e abbassamento del pH.

In seguito al deficit di produzione energetica diminuiscono le riserve di fosfocreatina e ATP del muscolo cardiaco, si ha accumulo di metaboliti nucleotidici, nucleosidici e basi azotate, con aumento dell'osmolarità, richiamo di acqua e progressivo rigonfiamento dei miociti. Questo determina un incremento di tensione della membrana, con alterazioni e danni nella configurazione strutturale della stessa.

La diminuzione dell'energia disponibile determina un malfunzionamento delle pompe ATPasiche, con l'aumento della concentrazione di  $Ca^{2+}$  endocellulare e l'attivazione delle proteasi  $Ca^{2+}$ -dipendenti. Queste ultime inducono nuovi danni al miocardio: aumenta la proteolisi delle componenti del citoscheletro con conseguente ulteriore danno strutturale delle membrane.

Inoltre le proteasi trasformano la xantina-deidrogenasi in xantina-ossidasi, un enzima in grado di catabolizzare l'ipoxantina (presente ora in elevate concentrazioni in seguito alla riduzione delle riserve di ATP) in acido urico, con formazione in elevata quantità di anione superossido  $O_2^{\bullet-}$ , che dà origine al radicale ossidrilico. Quest'ultimo, attraverso la perossidazione degli acidi grassi polinsaturi della membrana, induce una ulteriore alterazione strutturale e funzionale. Se il danno ischemico permane per tempi sufficientemente lunghi, tutto questo può portare alla necrosi cellulare.

# GLI ANTIOSSIDANTI

Il termine antiossidante è ampiamente usato in molteplici settori, ma raramente ne viene spiegato il significato.

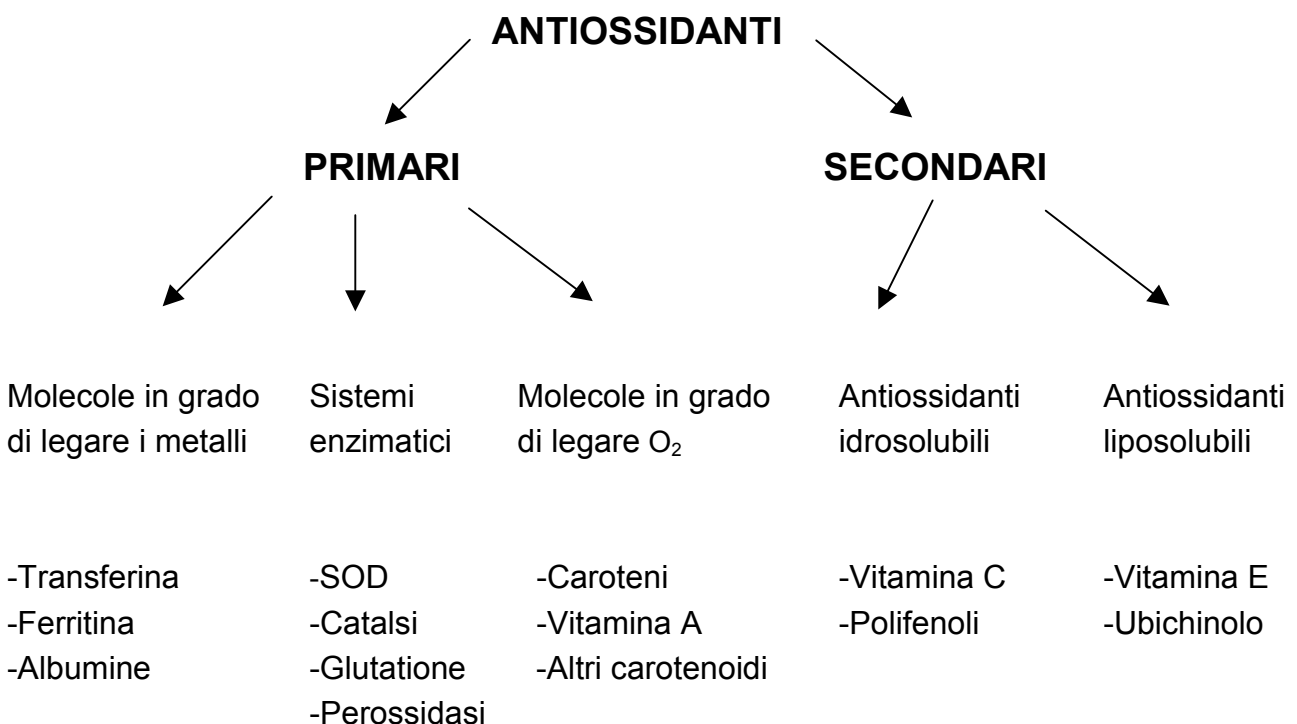
Con il termine **antiossidante**, si intende qualunque sostanza che, presente a basse concentrazioni rispetto ad un substrato ossidabile, dà una risposta significativa nel ritardare l'ossidazione dello stesso substrato.

In biologia, il termine substrato ossidabile comprende quasi tutti i componenti nella cellula vivente, dai carboidrati al DNA.

Durante il metabolismo della cellula vengono inevitabilmente generati i **ROS** e i **radicali**; in risposta a queste sostanze entrano in gioco una ampia varietà di specie antiossidanti.

L'organismo umano possiede tutta una serie di difese antiossidanti, che lo proteggono dai processi ossidativi.

La figura 2 schematizza i principali **antiossidanti** di cui disponiamo, dividendoli in **primari e secondari**. Questa divisione non vuole dare un ordine di "importanza" dei diversi antiossidanti, ma **indica l'ordine temporale con cui essi intervengono a difesa dell'organismo**.



**Figura 2. Antiossidanti: classificazione**

Tra gli **antiossidanti primari** abbiamo:

- *sistemi enzimatici* che inattivano i precursori dei radicali (superossido dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi);
- *molecole chelanti i metalli* che, se liberi, favorirebbero la perossidazione (transferrina, ferritina, albumine, ceruloplasmine, peptidi e proteine);
- *molecole in grado di legare l'ossigeno singoletto* (vitamina A,  $\beta$ -caroteni, altri carotenoidi).

Tra gli **antiossidanti secondari** abbiamo:

- ◆ *antiossidanti idrosolubili* (acido ascorbico, polifenoli), che agiscono prevalentemente nel plasma e nel citosol cellulare;
- ◆ *antiossidanti liposolubili* (vitamina E, coenzima QH<sub>2</sub>), che agiscono a livello delle lipoproteine plasmatiche e membrane cellulari.

# ANTIOSSIDANTI PRIMARI

## Antiossidanti enzimatici

Gli organismi aerobi hanno sviluppato numerosi sistemi enzimatici antiossidanti al fine di minimizzare il danno ossidativo.

Tra gli **enzimi antiossidanti**, il più conosciuto è la **superossido dismutasi (SOD)**. La SOD trasforma l'anione superossido in ossigeno e perossido di idrogeno (vedi "Approfondimento").

Il perossido di Idrogeno è potenzialmente molto più tossico del radicale superossido in quanto possiede la capacità di attraversare le membrane cellulari, e perciò deve essere rimosso velocemente. A questo provvedono due famiglie di enzimi: le **catalasi** e le **glutazione perossidasi**.

Nel caso in cui il processo ossidativo abbia provocato danni a strutture cellulari, entrano in azione enzimi deputati alla riparazione vera e propria, all'eliminazione delle molecole danneggiate o all'attivazione dell'apoptosi (il c.d. "suicidio programmato" della cellula).

## Molecole chelanti i metalli

Il meccanismo di protezione delle molecole chelanti può essere definito *preventivo*, in quanto queste molecole non vanno ad interagire direttamente con i radicali, ma vanno a formare dei complessi stabili con gli ioni metallici. Questo legame è importante, in quanto gli ioni metallici liberi sono in grado di favorire la formazione di radicali liberi.

Tra questi antiossidanti abbiamo: acido urico, albumina, bilirubina, ceruloplasmina, metallotioneina, ferritina e transferrina.

L'**acido urico** è il prodotto finale di degradazione delle purine che viene escreto nelle urine. Esso risulta essere un potente antiossidante idrofilo in grado di legare l'ossigeno singoletto; inoltre l'acido urico può agire come antiossidante del plasma legando gli ioni dei metalli di transizione. L'acido urico riveste un ruolo particolarmente importante come antiossidante nella prima settimana di vita dei neonati.

**Albumina, ceruloplasmina e metallotioneina** vanno invece ad inibire le reazioni catalizzate dal rame nella sua forma libera (la metallotioneina lega anche lo zinco).

La **bilirubina** è un intermedio della demolizione del gruppo eme dell'emoglobina e si origina dalla riduzione della biliverdina. La bilirubina è un efficiente antiossidante, poiché cattura due radicali idroperossidi. La concentrazione normale della bilirubina nel plasma è 5-14  $\mu\text{M}$ , mentre livelli superiori al 250  $\mu\text{M}$  sono tossici per l'organismo umano.

**Ferritina e transferrina** sono proteine di trasporto e di deposito presenti sia nel sangue sia nelle cellule, che legano il ferro rendendolo inattivo. Una diminuzione di pH, che si può verificare in condizioni di acidosi cellulare, o l'attacco alla ferritina da parte dello ione superossido, possono causarne la liberazione nella forma attiva  $\text{Fe}^{2+}$ .

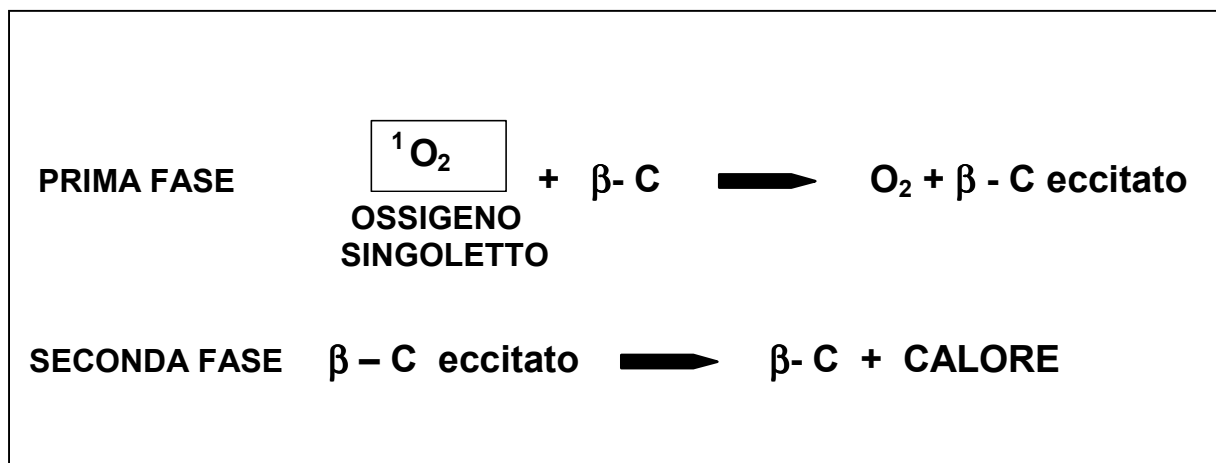
## Molecole in grado di legare l'Ossigeno singoletto

La **vitamina A**, o retinolo, è un alcool primario insaturo a lunga catena. Le provitamine A appartengono alla famiglia dei carotenoidi, gruppo di sostanze contenute nelle piante ed in alcuni animali.

Il carotenoide che presenta maggiore interesse da un punto di vista provitaminico è il ***β-carotene*** in quanto per scissione, effettuata nel fegato dalla carotenasi, dà origine a due molecole di vitamina A. Fanno parte della famiglia dei *carotenoidi*: ***licopene, luteina, criptoantina e zeaxantina***.

Le funzioni fisiologiche che svolge la **vitamina A** nell'organismo riguardano il processo visivo (formazione del pigmento fotosensibile della retina, rodopsina) e la crescita dell'individuo (sia per quanto riguarda la regolazione che la differenziazione cellulare).

I *carotenoidi* sono potenti neutralizzatori dell'ossigeno singoletto, di cui possono dissipare l'energia, prevenendo così la generazione di radicali liberi ad opera di questa molecola attiva (Figura 3). Inoltre sono in grado di interagire e neutralizzare radicali liberi.



**Figura 3. β Carotene come “neutralizzatore” dell'Ossigeno singoletto**

Numerosi studi hanno dimostrato che la vitamina A e i β-caroteni hanno effetti di protezione verso l'insorgenza di tumori: questa proprietà può essere ricondotta sia alla capacità di intervento nella normalizzazione della crescita cellulare, sia alle proprietà antiossidanti delle molecole.

Vitamina A e β-carotene, essendo composti vitaminici, non sono sintetizzati dall'organismo umano, ma devono essere introdotti preformati con la dieta.

Gli alimenti che apportano vitamina A e β-carotene in maggiori quantità sono il fegato, le uova e il latte (come retinolo), frutta e ortaggi di colore arancione (come carotenoidi). I livelli di assunzione raccomandata (LARN) sono 600-700 μg R.E. (Retinolo Equivalenti) al giorno (1 R.E. = 1 μg di retinolo = 6 μg di β-carotene = 12 μg di altri carotenoidi attivi).

# ANTIOSSIDANTI SECONDARI

## Antiossidanti idrosolubili

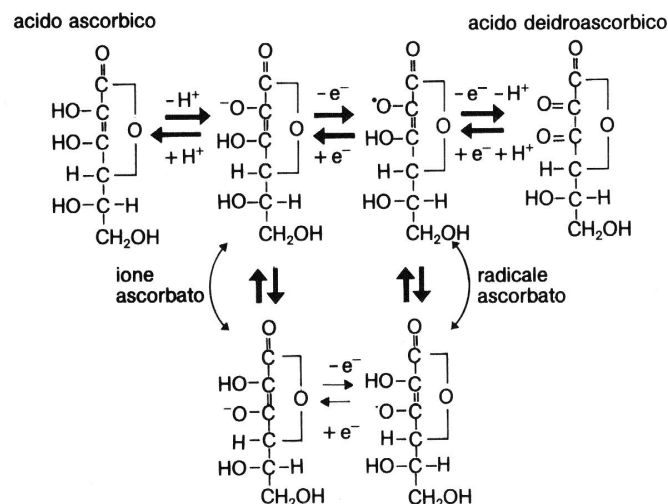
### Vitamina C

L'attività vitaminica è presente nella forma L sia dell'acido ascorbico che dell'acido deidroascorbico, mentre la forma D mantiene le proprietà antiossidanti ed è utilizzata nelle preparazioni alimentari a questo scopo.

L'acido ascorbico ha scarsa stabilità, pertanto la vitamina C viene facilmente persa dagli alimenti durante la preparazione, la cottura e la conservazione degli stessi.

Le principali fonti dietetiche di vitamina C sono: agrumi, kiwi, peperoni, pomodori e ortaggi a foglia verde. I LARN indicano in **60 mg** le necessità giornaliere per l'adulto, che però divengono 70 mg/die in gravidanza e 120 mg/die nei fumatori.

La **vitamina C** sequestra i radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto, ed è un antiossidante ideale grazie al basso potenziale di riduzione mono-elettronico sia dell'ascorbato che del suo prodotto di ossidazione mono-elettronica, il radicale ascorbico. Ciò permette ad ascorbato ed ascorbico di reagire e ridurre tutti i radicali e gli ossidanti fisiologicamente rilevanti. Inoltre il radicale ascorbico è stabile e poco reattivo, e dismuta immediatamente per formare acido ascorbico o deidroascorbico, o è di nuovo ridotto ad ascorbato (figura 4).



**Figura 4: Meccanismo di ossidoriduzione dell'Acido Ascorbico.**

L'ascorbato ha anche la funzione di rigenerare, nell'interfaccia lipide/acqua delle membrane cellulari, la vitamina E che si è "radicalizzata" per aver interagito con molecole radicaliche, allo scopo di eliminarle.

## Antiossidanti liposolubili

### Coenzima QH<sub>2</sub> o ubiquinolo

L'ubichinolo è la forma ridotta e con attività antiossidante dell'ubichinone, chiamato anche **coenzima Q** o, in forma abbreviata Q. L'ubichinone, un trasportatore mobile di elettroni della catena respiratoria mitocondriale, può essere sintetizzato anche dall'uomo.

L'ubichinolo si forma durante il trasferimento di elettroni che avviene nella catena respiratoria, ed è la forma attiva come antiossidante endogeno; agisce nel cuore idrofobico di lipoproteine plasmatiche e membrane cellulari inattivando il radicale idrossilico attraverso la cessione dell'elettrone necessario per il conseguimento della molecola stabile di H<sub>2</sub>O. Il CoQH<sub>2</sub>, inoltre, è uno dei principali responsabili della riconversione della vitamina E ossidata nella sua forma attiva nella matrice lipidica.

### Vitamina E

La **vitamina E** è detta anche tocoferolo: esistono almeno 4 differenti tipi di tocoferoli identificati con le prime quattro lettere dell'alfabeto greco. Fanno parte del gruppo della vitamina E anche i tocotrienoli, caratterizzati da avere la struttura dell' $\alpha$ -tocoferolo, ma con tre doppi legami sulla catena laterale.

La molecola più attiva dal punto vitaminico è l' **$\alpha$ -tocoferolo**: è insolubile in acqua, ma facilmente solubile in oli e grassi, è stabile al calore, agli alcali e agli acidi, purché in assenza di ossigeno.

La caratteristica principale della vitamina E è quella di possedere un'efficace **azione antiossidante nei confronti dei lipidi** delle membrane biologiche, salvaguardandole dalla perossidazione degli acidi grassi insaturi. Ciò è confermato dal fatto che alcune manifestazioni di deficienza della vitamina negli animali possono essere evitate dalla somministrazione di antiossidanti diversi.

La vitamina E è il principale agente antiossidante liposolubile presente nelle membrane cellulari. Protegge gli acidi grassi polinsaturi delle membrane e le LDL dalla perossidazione dovuta all'attacco continuo dei radicali liberi.

La vitamina E interagisce con il radicale perossilipidico in maniera più rapida rispetto alla velocità con cui il radicale stesso interagirebbe con il substrato lipidico per propagare la reazione, quindi interrompe la catena di reazioni che porterebbero ad un'elevata perossidazione dei lipidi di membrana. Per fare questo, l' $\alpha$ -tocoferolo si ossida, e non possedendo più in questa forma azione antiossidante, devono intervenire meccanismi che ripristinino la forma biologicamente attiva.

A questo scopo intervengono la vitamina C, la vitamina A, il coenzima Q e la glutazione perossidasi, che rigenerano la vitamina E ossidata.

Per facilitare l'azione di rigenerazione da parte dell'acido Ascorbico, idrosolubile, la vitamina E, liposolubile, si dispone a livello delle membrane cellulari sulle superfici esterne ed interne a contatto con i liquidi extra ed intra cellulari.

Questo meccanismo di risintesi della forma attiva della vitamina E spiega l'apparente discrepanza tra le piccole quantità di vitamina necessarie e le quantità relativamente molto grandi di acidi grassi che vengono protetti.

Molti studi hanno dimostrato un ruolo terapeutico importante della vVitamina E nella prevenzione dell'aterosclerosi, della trombosi e quindi nelle malattie cardiovascolari, e appare confermata l'influenza della vitamina E nella riduzione del rischio di alcune neoplasie e della cataratta.

Anche la vitamina E deve essere introdotta preformata con la dieta: principali fonti sono i semi in generale, la verdura, la frutta e gli oli. Tra questi l'olio di oliva e di girasole contengono  $\alpha$ -tocoferolo, che è la forma più attiva.

I LARN per la vitamina E sono pari a **8 mg/die** di  **$\alpha$ -tocoferolo**; peraltro la reale necessità è proporzionale al contenuto di acidi grassi polinsaturi della dieta.

Oltre a questa suddivisione degli **antiossidanti**, un'altra possibile classificazione è quella che li vede divisi in **endogeni** ed **esogeni**.

Gli **antiossidanti endogeni** sono tutte le molecole che vengono sintetizzate dall'organismo umano, mentre gli **esogeni** non sono biosintetizzabili, e pertanto devono essere introdotti preformati con la dieta.

A questa categoria appartengono, ovviamente, tutti gli antiossidanti vitaminici, ma anche una classe di composti, i **polifenoli**, di cui ancora non si conoscono completamente meccanismo di azione, entità di assorbimento e biodisponibilità nell'uomo, ma che stanno suscitando un notevole interesse per via della loro potenzialità.



# POLIFENOLI

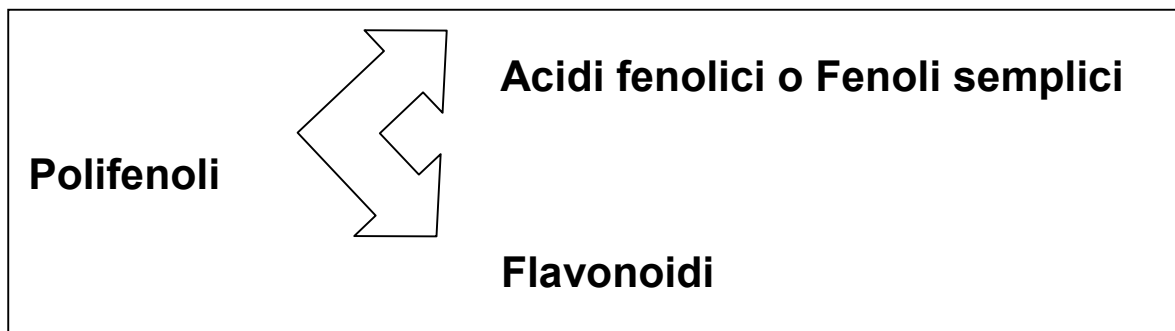
Sono classificabili sia come *antiossidanti secondari* che come *antiossidanti esogeni*. Derivano dalle piante che, oltre a sintetizzare composti come il tocoferolo, l'acido ascorbico e i carotenoidi, dotati di un potere antiossidante ben conosciuto, producono altri composti come i polifenoli, che possiedono anch'essi un elevato effetto antiossidante.

Dal punto di vista chimico i polifenoli sono molecole a diverso grado di complessità che vanno da semplici strutture fenoliche (anelli benzenici con uno o più sostituenti ossidrilici) a molecole più complesse a struttura eterociclica. In tutti i composti polifenolici è sempre presente almeno un gruppo fenolico, eventualmente polidrossilato.

Sono stati scoperti numerosissimi polifenoli in natura, in quanto metaboliti secondari delle piante che operano differenti ruoli nell'ecologia delle piante stesse: li ritroviamo in tutti i vegetali, oltre che in alcuni derivati come tè, caffè, vino, olio di oliva, spesso sotto forma di 3-glucosidi (cioè esterificati con uno zucchero).

Le sostanze fenoliche sono classificate in base alla loro origine metabolica, al numero di atomi di carbonio, allo scheletro della loro molecola.

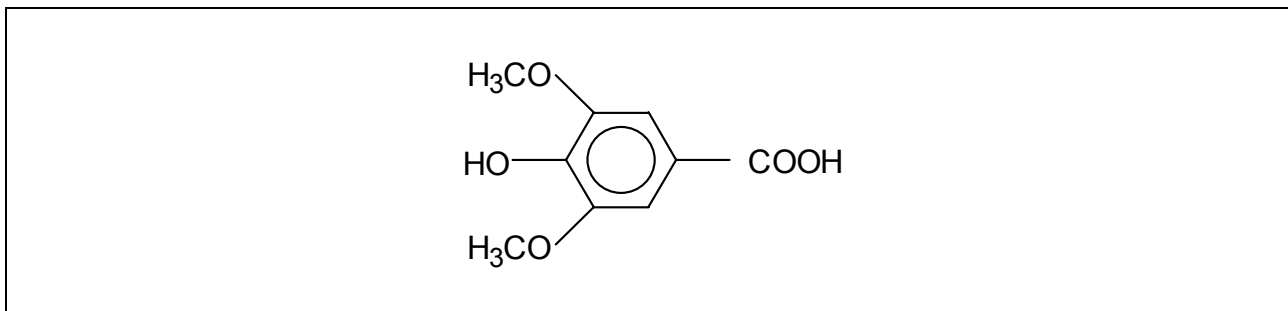
Una possibile rappresentazione schematica dei composti fenolici è la seguente:



Dal punto di vista chimico, i fenoli semplici sono formati da anelli benzenici con un gruppo carbossilico, uno o più gruppi ossidrilici e uno o più sostituenti.

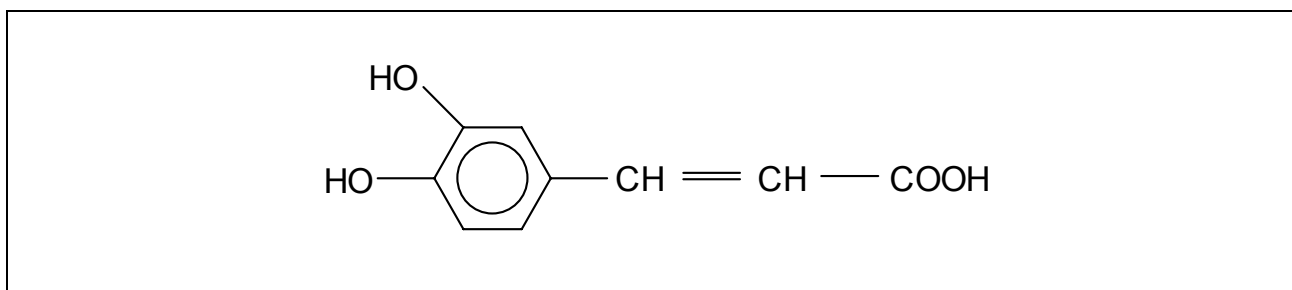
I fenoli semplici si possono suddividere ulteriormente in:

- **fenoli semplici** derivati dall'acido benzoico come l'**acido gallico** e **siringico**.



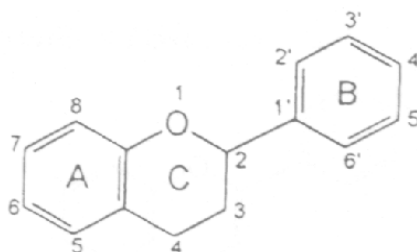
**Fig. 5: Acido siringico**

- **fenoli semplici** derivati dall'acido cinnamico, un esempio è l'**acido caffeico**.



**Fig. 6: Acido caffeico**

I **flavonoidi**, rispetto ai fenoli semplici sono molecole più complesse, formate rispettivamente da due anelli benzenici e da un anello eterociclico contenente ossigeno. La struttura base di questa classe di composti è la seguente:

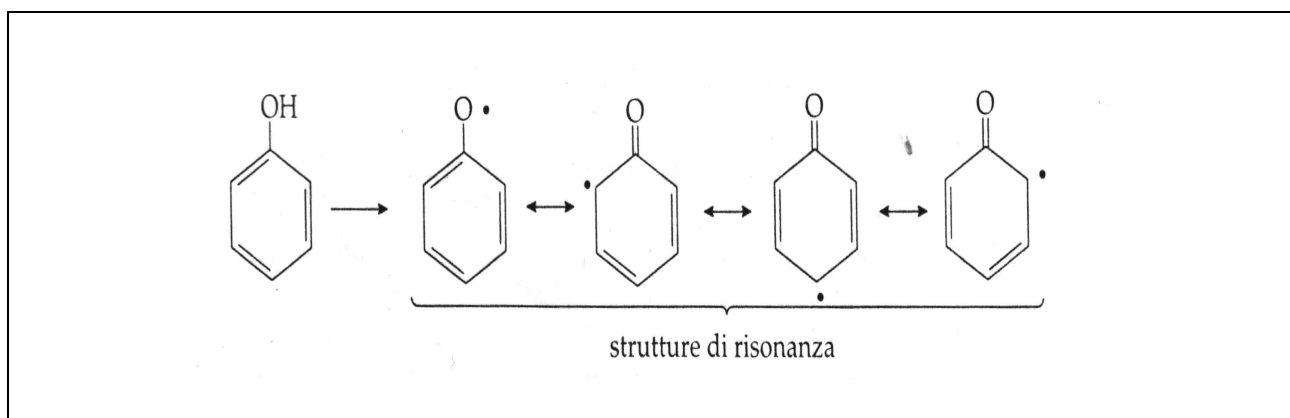


In base alla presenza e alla diversa posizione del doppio legame e dei sostituenti a livello dell'anello eterociclico, i flavonoidi possono essere raggruppati nelle seguenti categorie: **antociani**, **catechine**, **flavanoli**, **3,4-flavondioli**, **flavoni**, **isoflavoni**, ecc. Inoltre, le possibili sostituzioni a livello degli anelli A e B danno origine ad oltre 4000 diversi flavonoidi.

Ai polifenoli vengono attribuite molte importanti attività in campo medico: antiaggreganti piastrinici, antiinfiammatori, antiallergici, regolatori del metabolismo lipidico, inibitori di alcuni enzimi quali la lipossigenasi. E' stato ipotizzato inoltre un loro effetto protettivo verso le malattie cardiovascolari (il cosiddetto paradosso francese), alcuni tipi di neoplasie e nei confronti dell'ossidazione delle LDL. Tutte queste proprietà sembrano dovute alla loro azione antiossidante, che per alcune molecole pare essere superiore a quella degli antiossidanti vitaminici.

I polifenoli sono presenti in tutti gli alimenti di origine vegetale e quindi sono normali costituenti della dieta umana. Il consumo di alimenti contenenti tali sostanze varia da continente a continente. Infatti l'introduzione dietetica media di polifenoli nella popolazione USA è stata calcolata in circa 1 gr/die, mentre la dieta mediterranea è caratterizzata da elevati consumi di alimenti che contengono una grande quantità di polifenoli, rappresentati per circa i 2/3 da flavonoidi.

Gli antiossidanti polifenolici agiscono da "killers" di radicali liberi per la loro facilità a donare atomi di idrogeno. In questo modo riescono a "stabilizzare" la molecola radicalica, radicalizzandosi a loro volta. I radicali polifenolici, però, sono stabilizzati per risonanza (vedi figura 7), e quindi non sono reattivi e non propagano il processo di radicalizzazione.



**Figura 7: strutture di risonanza dei radicali fenolici**

Peraltro questo non è il solo meccanismo di azione antiossidante delle molecole polifenoliche. Esse infatti pare agiscano attraverso tre distinte azioni:

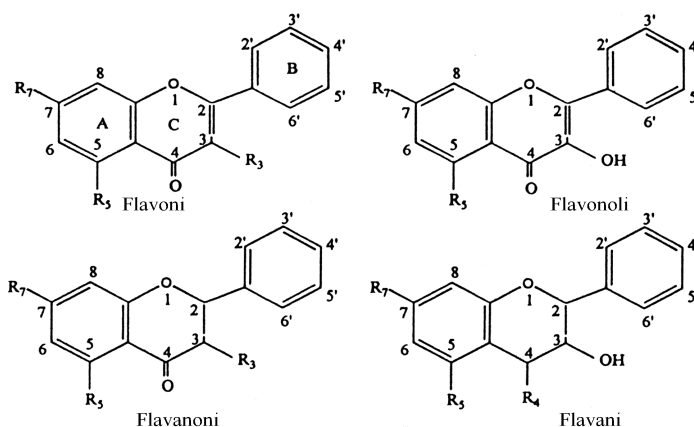
1. *interrompendo il processo della cascata radicalica agendo da donatori di atomi idrogeno verso i radicali che si vanno a formare;*
2. *legando gli ioni metallici;*
3. *rigenerando mediante riduzione molecole di  $\alpha$ - tocoferolo ossidate.*

I polifenoli, quindi, rappresentano molecole con un ruolo importante per la difesa dell'organismo dallo stress ossidativo e quindi dal danno dovuto a radicali liberi. Tra i polifenoli, i flavonoidi sono classificati come antiossidanti di alto livello. Tale elevato potere antiossidante può essere ricondotto al fatto che per ogni molecola di flavonoide si possono avere più reazioni di inattivazione di radicali liberi.

I diversi flavonoidi presentano un gran numero di azioni biochimiche e farmacologiche, molte delle quali sono ancora da chiarire. Ma prima ancora, è necessario fare chiarezza su quello che accade ai diversi flavonoidi una volta che essi sono stati introdotti dall'organismo umano.

E' noto che i microrganismi intestinali possono scindere gli anelli della struttura di base dei flavonoidi, e che i risultanti acidi fenolici possono essere demetilati e deidrossilati. Inoltre, la flora batterica intestinale è in grado di rimuovere i residui di zuccheri presenti nei glucosidi dei flavonoidi.

I flavonoidi possono subire reazioni di ossidazione e di riduzione, di mutilazione, di glicuronidazione e di solfatazione.



**Figura 8: Struttura di alcuni flavonoidi**

Nell'insieme, tutte queste possibili trasformazioni possono determinare una notevole variabilità di assorbimento dei flavonoidi, variabilità che potrebbe dipendere non solo dal flavonoide considerato, ma anche essere diversa da individuo ad individuo! Molti studi sono stati fatti nel tentativo di valutare l'assorbimento dei diversi flavonoidi, a volte con risultato contraddittorio.

Esistono dati abbastanza univoci circa il buon assorbimento delle catechine, mentre non pare assorbibile la quercetina come tale. Al contrario, però, la quercetina glucoside (che rappresenta la forma in cui la quercetina è reperibile in molti alimenti, primo tra tutti la cipolla) viene ben assorbita dall'organismo, e si ritrova a livello plasmatico e nei tessuti.

Pertanto la forma chimica in cui il flavonoide è introdotto rappresenta un fattore determinante per il suo assorbimento, e nel caso della quercetina la forma assorbibile è quella presente nell'alimento.

Ciò è da tenere presente quando si parla di supplementazione tramite integratori, perché questa affermazione, sicuramente dimostrata per la quercetina, è verosimile anche per gli altri flavonoidi. In generale, i glucosidi sono la forma più assorbibile ed è importante sottolineare che tutti i flavonoidi, eccetto le catechine, esistono in natura negli alimenti come glucosidi.

Prima di cercare di scendere in dettaglio su quelle che potrebbero essere le **“dosi ottimali”** di supplementazione (o meglio, al momento, le dosi che hanno sicuramente determinato degli effetti positivi per la salute dell'uomo) occorre ricordare che, a tutt'oggi, non sono riportati effetti avversi collaterali all'introduzione di dosi anche elevate di flavonoidi. Alcuni flavonoidi per cui si sono ipotizzati effetti tossici non sono presenti negli alimenti, e quindi i flavonoidi possono essere definiti nutrienti “sicuri”.

Gli effetti biochimici e farmacologici dei flavonoidi sono svariati; la trattazione della loro influenza sui diversi sistemi enzimatici e cellulari dell'organismo rischierebbe di divenire una pedante elencazione. Per chi fosse interessato ad approfondire l'attività dei flavonoidi in diversi sistemi biochimici, consigliamo la lettura dell'articolo di Middleton et al. (Middleton E, Kandaswami C., Theoharides T.C. “The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and Cancer” Pharmacological Reviews 52, 673-751, 2000).

La letteratura scientifica mondiale riporta molti lavori in cui flavonoidi ed altri antiossidanti naturali sono stati testati sotto vari aspetti, più spesso in vitro che non in vivo, sovente su animali e assai raramente sull'uomo, e il numero di pubblicazioni su tale argomento aumenta con tale rapidità che è difficile mantenere assolutamente aggiornato l'argomento.

*Molte molecole sono state ampiamente studiate, considerandole spesso singolarmente. Peraltro è noto che esiste un **sinergismo di azione** tra le diverse sostanze antiossidanti presenti in un alimento. Non è quindi corretto valutare l'effetto della singola molecola per definire l'efficacia globale sull'organismo dell'introduzione dietetica di antiossidanti. Oppure, al contrario, a volte è stata valutata l'efficacia della supplementazione con un estratto alimentare, e ciò ha reso poi difficile estrapolare quale fosse il componente/i efficace/i. Tutto ciò va considerato quando parliamo di integratori.*

Le sperimentazioni citate di seguito, a riguardo delle diverse molecole antiossidanti presenti nei prodotti esaminati, sono state oggetto di pubblicazione tra il 1998 ed il marzo 2002, e rappresentano pertanto i dati più recenti di cui siamo in possesso. Cosa succederà nei prossimi mesi è difficile da stabilire. Un punto importante è che la maggior parte degli studi sugli effetti di questi antiossidanti sono stati effettuati su cellule isolate o su animali da esperimento, mentre spesso mancano dati sull'uomo. Ciò non toglie l'importanza delle indicazioni fornite da queste sperimentazioni, ma ovviamente prima di parlare di un sicuro effetto sull'uomo occorrono studi clinici ed epidemiologici. Da ciò deriva l'incertezza d'uso di queste molecole, che non è scetticismo, in quanto l'intera comunità scientifica è convinta della loro potenzialità di utilizzo, ma che limita il numero delle indicazioni sicure circa la dose di utilizzo e le specifiche indicazioni circa le patologie in cui una certa molecola può essere più efficace di un'altra. Per avere queste informazioni, fino ad arrivare addirittura a dei "LARN" per gli antiossidanti, occorre ancora tempo, ma è importante sapere che abbiamo in mano una strategia preventiva sicuramente utile.

## Oligoelementi a potenzialità antiossidante

### Zinco

Presente nell'organismo nella quantità di circa 2 g, concentrato in particolare nel muscolo striato, nell'osso e nella cute, è costituente fondamentale di più di 200 enzimi.

Il suo ruolo fisiologico più importante si esplica a livello della *sintesi degli acidi nucleici* e delle *proteine*; in assenza di zinco si arresta l'accrescimento cellulare. Il suo riconoscimento come fattore antiossidante è dovuto alla sua azione di attivazione e stabilizzazione della struttura dell'enzima superossido dismutasi (SOD), che è uno dei sistemi enzimatici definiti come "antiossidanti primari".

Inoltre lo zinco è in grado di accoppiarsi ai gruppi tiolici della membrana, e grazie a questo accoppiamento viene mantenuta una elevata concentrazione di metallotioneine ricche di gruppi funzionali SH capaci di intrappolare i radicali liberi.

Lo zinco viene assorbito a livello dell'intestino prossimale, in ragione del 10 – 40%: l'assorbimento è incrementato dalla presenza di proteine di origine animale e diminuita dalla presenza di fitati.

Gli alimenti ad elevato contenuto di zinco sono la carne (maggiormente la carne rossa della bianca) ed i prodotti ittici (in particolare le ostriche). Ortaggi e frutta hanno un basso contenuto di zinco.

I **LARN** per lo Zinco sono pari a **10 mg/die** per il maschio adulto e **7 mg/die** per la femmina adulta e l'**assunzione media con la dieta italiana** è pari a **13 mg/die**.

### Rame

Il ruolo fisiologico del rame è legato alla sua presenza in numerosi metalloenzimi, tra cui la superossido dismutasi, antiossidante primario.

L'organismo umano contiene circa 80 mg di rame, concentrato particolarmente nel fegato e nel cervello. A livello del sangue, è distribuito tra plasma ed eritrociti; e in questi ultimi è presente in gran parte (60%) associato alla superossido dismutasi.

Gli alimenti più ricchi di rame sono fegato, rene, molluschi, avocado, noci, nocciole. Il rapporto zinco/rame nel regime alimentare è molto importante: un elevato rapporto, derivato da livelli subottimali di assunzione di rame, pare essere fattore di rischio per l'aterosclerosi, ed è associato ad elevata colesterolemia e ridotta tolleranza al Glucosio.

I **LARN** per il rame sono pari a **1.5 – 3 mg/die**; i livelli di **assunzione con la dieta italiana media** sono compresi tra i **3 e i 4.5 mg/die**.

## Manganese

Il manganese entra nella composizione di diversi enzimi, tra cui la Mn-superossido dismutasi.

Sono ricchi di manganese i cereali non raffinati, la frutta secca, i vegetali a foglia, il tè, mentre scarso è il contenuto nei cereali raffinati, nella carne, nel latte e derivati. L'apporto medio con la dieta italiana è **2,5 – 5 mg/die**; i **LARN** propongono un intervallo accettabile di **1-10 mg/die**.

## Selenio

E' costituente di diverse proteine, alcune a funzione non ancora conosciuta, ed in particolare della glutatione perossidasi, anch'essa antiossidante primario. Inoltre agisce in sinergismo con la vitamina E, senza però sostituirla.

Il selenio viene assorbito facilmente a livello intestinale, ed è eliminato per via urinaria. Negli alimenti il selenio si trova soprattutto sotto forma di seleno metionina, o come sale di selenio. E' contenuto sia negli alimenti animali che vegetali, e la maggiore fonte nella dieta italiana è data dai cereali. L'estrema variabilità del contenuto di selenio negli alimenti vegetali è dovuta al fatto che essa è dipendente dal tenore di selenio nel suolo in cui i vegetali stessi sono stati coltivati, e per gli alimenti animali dal tenore di selenio dei vegetali con cui essi si sono cibati.

I **LARN** per il selenio sono pari a **55 µg/die**, ed esiste la raccomandazione di non superare i 450 µg/die.



## ***Molecole antiossidanti naturali presenti nei prodotti definiti come “Integratori di antiossidanti”***

Per valutare l'efficacia delle diverse molecole antiossidanti si può ricorrere solo ai lavori più recenti della letteratura scientifica mondiale, non essendoci la possibilità di utilizzare delle “raccomandazioni” già codificate o dei livelli di fabbisogno.

Dai lavori pubblicati recentemente (1998 - marzo 2002) sulle diverse molecole, che troviamo nella composizione degli “integratori di antiossidanti” presi in considerazione, sono desunti i dati che appaiono più significativi per determinare una dose che, nell'uomo, abbia la possibilità di essere efficace e quindi di giustificare la supplementazione con tali prodotti. Chiaramente tutto andrebbe considerato alla luce dell'introduzione dietetica di antiossidanti, sia in senso quantitativo che qualitativo, e ciò rende il tutto ancora più difficile.

### **Acido Idrossicinnamico**

Presente nelle ciliegie e nei frutti a bacca, nelle arance rosse e nella crusca dei cereali, è in grado di inibire il radicale idrossile. Sperimentalmente si è dimostrato in grado di contrastare la perossidazione di liposomi e, in cellule di epidermide umana in coltura, di *ridurre il danno ossidativo se usato alla concentrazione di 0.5 – 10 µg/ml di medium* (Morini et al., ATLA 28, 427-433, 2000). Questo lo ha reso interessante anche per l'uso cosmetico.

A livello della fibra dei cereali, l'acido idrossicinnamico appare legato ai polimeri della fibra e in questa forma non è assorbibile. E' stata dimostrata l'esistenza, a livello della mucosa del duodeno, digiuno ed ileo umano, di specifiche esterasi che staccano l'acido cinnamico e lo rendono assorbibile.

### **Acido Lipoico**

Insieme alla sua forma ridotta, acido diidrolipoico, si è dimostrato un potente antiossidante, in grado di neutralizzare i radicali idrossilici, il perossinitrito, l'ossigeno singoletto. Oltre alle sue proprietà antiossidanti, è in grado di aumentare la captazione di glucosio da parte della cellula, ed appare pertanto particolarmente indicato nei soggetti diabetici, in particolare per la prevenzione della neuropatia diabetica.

**Dosi** pari a **600 mg/die** si sono rivelati efficaci nell'uomo sia verso la polineuropatia diabetica (Androne L. et al., In vivo 14, 327-330, 2000) che come *protezione dall'ossidazione delle LDL* (Marangon K. Et al., Free Rad. Biol. Med. 27, 1114-1121, 1999)

## Acido Pangamico

L'acido pangamico (acido 6-O-(dimetilaminoacetil)-D-gluconico) è stato scoperto nel 1938, e descritto come sostanza ubiquitaria dotata di numerose funzioni biologiche e mediche. In aggiunta, esiste sul mercato un analogo sintetico, non presente in natura (DIPA), che vanta le stesse funzioni biologiche. Non risultano in letteratura dati identificanti una "dose efficace per l'uomo"

## Antocianine

Le antocianine sono contenute in grossa quantità nelle arance rosse, e costituiscono il pigmento del vino rosso. Estremamente efficaci negli esperimenti "in vitro", il loro grado di assorbimento appare però piuttosto basso (Murkovic M. et al., J. Food Comp. Anal. 13, 291-296, 2000).

La somministrazione di **720 mg/die** di antocianine a donne anziane determina un aumento della concentrazione ematica di questi flavonoidi, peraltro transiente (emivita plasmatica di circa 2 ore) (Cao G.H. et al. Am. J. Clin. Nutr. 73, 920-926, 2001).

## Bioflavonoidi degli agrumi

Gli agrumi sono particolarmente ricchi di flavanoni, flavoni, flavonoli ed antocianine. Tra essi, i più studiati ed utilizzati sono *esperidina* e *naringina* (vedi dopo). Il potere antiossidante delle spremute di agrumi è dovuto per il 65-100% alla Vitamina C (mentre nel succo di mela e in quello d'ananas è dovuto all'acido ascorbico solo per il 5%), ed in secondo luogo all'acido idrossicinnamico ed alle antocianine. Tra i diversi agrumi, i limoni hanno il maggiore potere antiossidante. Esperidina e naringina sono i maggiori antiossidanti della buccia degli agrumi.

## Coenzima Q10

Il coenzima Q10 (Q10) è un componente cruciale della fosforilazione ossidativa dei mitocondri, che converte l'energia contenuta in carboidrati e acidi grassi in ATP.

Il Q10 può andare incontro a cicli di ossidazione/riduzione; la forma ridotta (ubichinolo), presente in grandi quantità in tutte le membrane, ha azione antiossidante sia diretta verso i radicali sia tramite la rigenerazione della Vitamina E e C.

Il Q10 viene ridotto durante l'assorbimento intestinale ad ubichinolo. Nel ratto, una supplementazione dello **0.5 g/100 g dieta** di Q10 è apparsa avere effetto antiaterogeno, e l'effetto risultava maggiore se la supplementazione con Q10 era associata a quella di vitamina E (0.2 g /100 g dieta).

E' stato sperimentato in *soggetti HIV positivi* in associazione ad altri antiossidanti quali  $\beta$ -carotene, vitamina E, vitamina C e selenio, sia a basso dosaggio (**50 mg/die**) che ad alto dosaggio (**200 mg/die**) per 12 settimane. Questa supplementazione si è mostrata in grado di aumentare le difese antiossidanti già a basse dosi, mentre le dosi più alte non determinavano ulteriori benefici (Batterham M. et al., Eur. J. Clin. Nutr. 55, 107-114, 2001) In *soggetti con atassia di Friedreich* la somministrazione di **400 mg/die** di Q10 determina un miglioramento della sintomatologia (Styles P. et al., Ann. Neurol. 49, 590-596, 2001).

### **Criptoxantina**

E' un carotenoide, che appare aumentato nel plasma dopo supplementazione con pomodoro. Non esistono studi sulla supplementazione della sola criptoxantina, il cui effetto si presume simile a quello di altri carotenoidi.

### **Daidzeina**

Vedi isoflavoni della soia

### **Esperidina.**

*Nel ratto* la supplementazione con estratto di buccia di mandarino o con una miscela di naringina ed esperidina (**0.5 g/100 g dieta**) determina una inibizione degli enzimi HMGCoA reduttasi e ACAT (acilCoA-colesterolo aciltransferasi), con conseguente diminuzione dei livelli di colesterolo epatico e plasmatico (Bok S.H., J. Nutr. 129, 1182-1185, 1999). La forma deglicosilata dell'esperidina, l'esperetina, quando supplementata alla dose di **1 g/100 g di dieta ai ratti** è in grado di ridurre la colesterolemia (Lee S-H., Nutr. Res. 19, 1245-1258, 1999).

### **Flavonoidi da Ginkgo Biloba**

Appaiono estremamente promettenti in vari campi applicativi, in particolare nelle patologie degenerative cerebrali e cardiovascolari. Sperimentalmente si è dimostrata la loro capacità di migliorare la funzionalità della catena respiratoria mitocondriale, di bloccare l'anione superossido ed i radicali idrossilici e perossilici, di facilitare l'uptake cerebrale di neurotrasmettitori, di ridurre il fenomeno di apoptosi a livello della retina, di proteggere le LDL dall'ossidazione.

L'estratto di Ginkgo biloba sembrerebbe quindi idoneo nel trattamento, o come coadiuvante del trattamento, della malattia di Alzheimer, dell'infarto, della degenerazione maculare così come dell'invecchiamento (Diamond B.J. et al., Arch. Phys. Med. Rehabil. 81, 668-678, 2000). Il contenuto ed il tipo di flavonoidi sembra però essere molto variabile a secondo della provenienza geografica dell'estratto usato; forse anche per questo non è al momento possibile definire una dose efficace. Non appaiono comunque effetti collaterali attribuibili ai derivati di Ginkgo biloba.

Nel *ratto*, la supplementazione con **300 mg/die** di estratto di Ginkgo biloba protegge dall'ulcera gastrica conseguente all'ingestione di etanolo (Shetty R. et al., Indian J. Pharmacol. 32, 313-317, 2000).

### Genisteina

Vedi isoflavoni della soia.

### Glutazione

Nella sua forma ridotta, è il più potente antiossidante intracellulare. La concentrazione intracellulare di glutazione pare influenzata non solo dalla somministrazione di glutazione stesso (per via endovenosa, intramuscolare o per aerosol), ma anche da quella dei suoi precursori glutamina o cisteina (sotto forma di N-acetilcisteina o acido  $\alpha$ -lipoico -vedi sopra-).Le sperimentazioni sull'uomo hanno sempre previsto la somministrazione di glutazione per via sistemica, e non per via orale.

Nell'uomo dosi pari a **70 mg/kg/die e.v. o 600 mg/die i.m.** si sono dimostrate efficaci nella riduzione degli indici di perossidazione (Ortolani C. et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161, 1907-1911, 2000; Martina V. et al., J. Endocrinol. Invest 24, 37-41, 2001).

### Isoflavoni della soia

Principalmente **genisteina e daidzeina**. Lo studio di Hsu et al. (J. Reprodut. Med., 46, 221-226, 2001), in cui è stata effettuata una supplementazione con **150 mg/die** di isoflavoni di soia per 6 mesi in donne in postmenopausa non ha evidenziato cambiamenti né a livello della colesterolemia, né degli enzimi antiossidanti dei globuli rossi, né della densità ossea. Nello studio di Djuric et al. (Cancer Lett. 172, 1-6, 2001), invece, la supplementazione con **50 mg/die** in un gruppo di *donne in età fertile* e di **100 mg/die** in un gruppo di *uomini* ha determinato un notevole incremento dei livelli plasmatici di isoflavoni (sebbene con una notevole variabilità individuale) ed un significativo decremento del danno ossidativo a livello del DNA.

## Licopene

Il licopene fa parte della famiglia dei carotenoidi. Molti sono gli studi che lo riguardano, sia da solo che insieme agli altri membri della famiglia, ma la maggior parte di essi sono studi di popolazione, tesi ad identificare una correlazione tra l'introduzione dietetica di licopene (e/o di carotenoidi) ed il rischio di ammalarsi di alcune patologie. Questi studi hanno mostrato una relazione inversa tra la concentrazione plasmatica di licopene ed il rischio di aterosclerosi, che invece non pare dipendente dai livelli sierici di  $\alpha$  e  $\beta$ -carotene, luteina e zeaxantina (Klipstein-Grobusch K. Et al., Atherosclerosis 148, 49-56, 2000), di insorgenza di cataratta, di tumore alla mammella, di tumore alla prostata.

I livelli plasmatici di licopene sono legati all'introduzione dietetica di questo carotenoide, ed alcuni studi hanno mostrato una relazione tra bassa introduzione dietetica di licopene e aumentato rischio di tumore al seno, all'ovaio ed allo stomaco, mentre non si è evidenziata relazione con il rischio di insorgenza di tumori alle vie urinarie o di sclerosi multipla. Watzl et al. (J. Nutr. 130, 1719-1723, 2000) hanno evidenziato come la supplementazione giornaliera con 47 mg/die di licopene (sotto forma di 330 ml/die di succo di pomodoro), è in grado di elevare i livelli plasmatici del Carotenoide.

Tra i pochi studi di intervento, basati sulla supplementazione di licopene, quello di Upritchard et al. (Diabetes Care 23, 733-738, 2000), basato sulla supplementazione con 500 ml di succo di pomodoro/die, ha evidenziato un aumento dei livelli plasmatici di licopene, ed un aumento della resistenza delle LDL all'ossidazione.

Dosi più basse di licopene (15 mg/die, somministrato come tale) si sono invece dimostrate inefficaci nel modificare questo parametro (Hininger I.A. et al., J. Am. Coll. Nutr. 20, 232-238, 2001). Alla dose di **30 mg/die**, nell'uomo, è in grado di diminuire la crescita del tumore della prostata (Kucuk O. et al., Cancer Epidemiol. Biomarker Prev. 10, 861-868, 2001). Dosi pari a **5 mg** di licopene appaiono inefficaci verso la diminuzione di colesterolemia e trigliceridemia, e non in grado di aumentare la capacità antiossidante totale plasmatica (Bohm V. et al., Eur. J. Nutr. 38, 118-125, 1999). Dosi pari a **15 mg/die** non sono in grado di proteggere gli acidi grassi polinsaturi plasmatici dall'ossidazione (Wright A., J. Lab. Clin. Med. 134, 592-598, 1999).

## Luteina

E' anch'essa un carotenoide, ma ha la particolarità di essere accumulato, insieme alla zeaxantina, nella macula dell'occhio, dove forma i pigmenti maculari. Si è ipotizzato che la degenerazione della macula, tipica della senescenza, abbia minore incidenza nei soggetti che, durante tutto l'arco della vita, consumano una dieta ricca di questi due carotenoidi. Il rischio di cataratta è più basso nei soggetti che presentano elevati livelli

plasmatici di luteina. Studi epidemiologici confermano una relazione inversa tra rischio di insorgenza di tumore alla prostata e alla mammella e livelli plasmatici di luteina, zeaxantina e  $\beta$ -criptoxantina (Lu Q.Y. et al., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 10, 749-756, 2001; Toniolo P. et al., Am. J. Epidemiol. 153,1142-1147, 2001).

Dosi pari a **15 mg/die** non sono in grado di proteggere gli acidi grassi polinsaturi plasmatici dall'ossidazione (Wright A., J. Lab. Clin. Med. 134, 592-598, 1999) o di migliorare le difese antiossidanti (Hininger I.A., J. Am. Coll. Nutr., 20, 232-238, 2001). La supplementazione per 6 mesi con **20 mg/die** di luteina a pazienti con degenerazione della retina non sembra determinare miglioramento della visione centrale (Cideciyan A.V. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42, 1873-1871, 2001), risultato che sembra invece raggiunto mediante supplementazione con **40 mg/die** per 9 settimane, seguita da 20 mg/die per ulteriori 17 settimane (Dagnelie G. et al., Optometry 71, 147-164, 2000). La supplementazione con **6,6 mg/die** di luteina, **associata** però a  $\beta$ -carotene e zeaxantina, si è mostrata in grado di incrementare, in soggetti umani, i livelli sierici di  $\alpha$ -tocoferolo e di attività della glutatione redattasi negli eritrociti (Castenmiller J.J.M. et al., J. Nutr. 129, 2162-2169, 1999).

## Naringina

Nel ratto, la supplementazione con naringina (0,1g /100 g dieta) determina una riduzione della colesterolemia e della trigliceridemia.

La naringina è un potente inibitore della HMGCoA redattasi e della ACAT, ed il suo effetto è potenziato dalla supplementazione contemporanea di vitamina E (Choi M., Ann.Nutr. Metab. 45, 193-201, 2001).

Nel coniglio, la supplementazione di naringina (**0,05 g/100 g dieta**) determina un aumento dell'attività degli enzimi antiossidanti epatici SOD e catalasi, nonché un incremento dei livelli di vitamina E nel fegato.

Nell'uomo, dopo somministrazione di **500 mg** di naringina, si osserva l'escrezione urinaria dello 0,02% della dose somministrata come naringina, e dello 0,4 e 3,6% come naringenina e naringenina glucuronide, rispettivamente (Ishii K., J. Agr. Food Chem. 48, 56-59, 2000).

## Octacosanolo

I policosanoli, di cui l'octacosanolo è il rappresentante principale, sono alcoli primari alifatici che sono stati isolati per la prima volta dalle cere della canna da zucchero, ma che sono presenti anche nelle cere di molti altri semi.

Nell'animale da esperimento, l'ocatacosanolo alla dose di 200 mg/kg riduce la mortalità e la sintomatologia clinica conseguente alla legatura dell'arteria carotide (Molina V. et al., Braz. J. Med. Biol. Res. 32, 1269-1276, 1999). Nell'uomo, dosi di **10 o 20 mg/die** riducono il colesterolo totale del 17 – 21%, il colesterolo LDL del 21 – 29% ed aumentano il colesterolo HDL dell'8 – 15%. La dose di **10 mg** appare più efficace di una pari dose di Simvastatina o Pravastatina, e dosi di 20 mg/die per tre anni non hanno dato effetti collaterali e sono state ben tollerate.

Si suppone che l'ocatacosanolo inibisca la sintesi del colesterolo in un passaggio precedente alla formazione del mevalonato, ma il suo bersaglio non sembra essere la HMGCoA redattasi. Forse determina anche un aumento del catabolismo delle LDL. Recentemente è comparso tra i principi attivi utilizzati dagli sportivi.

### **Oleuropeina**

Polifenolo dell'olio di oliva, è stata studiata in vitro in particolare la sua azione protettiva le LDL dall'ossidazione.

Nel coniglio, la supplementazione con **7 mg/kg** di oleuropeina determina una maggiore resistenza di queste lipoproteine all'ossidazione (Coni E. et al., Lipids 35, 45-54, 2000); nell'uomo questo polifenolo appare essere assorbito per il 55-66% della dose somministrata (Vissers M.N., J. Nutr. 132, 409-417, 2002). Peraltro gli effetti osservati "in vitro" non sono stati riscontrati "in vivo" sull'uomo: probabilmente mediante assunzione orale non vengono raggiunte le dosi tali da determinare le concentrazioni plasmatiche efficaci (Leenen R., et al., J. Agric. Food Chem. 50, 1290-1297, 2002).

### **Rutina e Quercetina**

La supplementazione con **500 mg/die** di rutina (Quercetina-3-β-rutinoside) per 6 settimane a donne in età fertile determina una elevazione dei livelli plasmatici di flavonoidi, ma non modificazioni significative del potere antiossidante plasmatico (Boyle S.P., Eur. J. Clin. Nutr. 54, 774-782, 2000).

Uno studio farmacologico ha definito la massima dose tollerata di quercetina pari a 1700 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea per 3 volte alla settimana. E' stato sintetizzato un omologo idrosolubile della quercetina, chiamato QC12.

La somministrazione per via orale del QC12 (in dose pari a 298 mg di Quercetina) ha dimostrato che questo flavonoide non è biodisponibile se introdotto per questa via (Mullholland P.J. et al., Ann. Oncol. 12, 245-248, 2001). Al contrario la quercetina glicoside (forma in cui il flavonoide si ritrova negli alimenti, in particolare la cipolla) è assorbita per il 52% (Hollman P.C. et al., Free Rad. Res. 1999, 31, S75-S80, 2001).

## **Zeaxantina**

Carotenoide che viene ben assorbito sia da fonti alimentari vegetali che animali (tuorlo d'uovo).

La supplementazione con **0.3 mg/die** di zeaxantina, associata a  $\beta$ -carotene e luteina, si è mostrata in grado di incrementare, in soggetti umani, i livelli sierici di  $\alpha$ -tocoferolo e l'attività della glutazione redattasi negli eritrociti (Castenmiller J.J.M. et al., J. Nutr. 129, 2162-2169, 1999).

**N.B.: In data 2 luglio 2002 il Ministero della Salute ha richiesto, come misura cautelare, l'inserimento nell'etichetta degli integratori contenenti Bioflavonoidi della dicitura:**

**“NON ASSUMERE DURANTE LA GRAVIDANZA”.**

**Questo alla luce della segnalazione di un possibile aumento del rischio di gravi patologie, pur rare, nel primo anno di vita, come conseguenza dell'assunzione di Bioflavonoidi durante la gravidanza.**

**Il problema è attualmente allo studio anche a livello di Commissione Europea, ma nell'attesa di risultati certi è importante raccomandare cautela e sconsigliare l'assunzione di Bioflavonoidi alle donne in stato di gravidanza.**



## **Tabella riassuntiva**

<b>Antiossidante</b>	<b>Dose ritenuta efficace</b>	<b>Dose ritenuta non efficace</b>
<b>Acido Idrossicinnamico</b>	0.5 – 10 µg/ml di medium (colture di cellule di epidermide umana)	
<b>Acido Lipoico</b>	600 mg/die (soggetti umani)	
<b>Acido Pangamico</b>	Non evidenziata	
<b>Antocianine</b>	720 mg/die (donna anziana)	
<b>Coenzima Q10</b>	50 mg/die (soggetti HIV positivi) 400 mg/die (soggetti con atassia di Friedreich)	
<b>Criptoxantina</b>	Non evidenziata	
<b>Esperidina</b>	0.5 g/100 g dieta (ratto)	
<b>Flavonoidi da Gingko biloba</b>	300 mg/die estratto di Gingko b. (ratto, nella prevenzione dell'ulcera gastrica)	
<b>Glutazione</b>	70 mg/kg/die e.v. o 600 mg/die i.m. (uomo). Non biodisponibile per via orale.	
<b>Isoflavoni della soia</b>	50 mg/die (donne in età fertile); 100 mg/die (uomini)	150 mg/die (donne post menopausa)

<b>Licopene</b>	30 mg/die (uomini, tumore alla prostata); 70 mg/die (soggetti umani, resistenza LDL all'ossidazione)	15 mg/die (soggetti umani, nel miglioramento difese antiossidanti)
<b>Luteina</b>	40 mg/die (pazienti con degenerazione della retina, nel miglioramento della visione) 6.6 mg/die, se associata a Zeaxantina e $\beta$ -Carotene (soggetti umani, nell'attività antiossidante dei globuli rossi)	15 mg/die (soggetti umani, nel miglioramento difese antiossidanti); 20 mg/die (pazienti con degenerazione della retina, nel miglioramento della visione)
<b>Naringina</b>	0.05 g/100 g dieta (coniglio); 0.1 g/100 g dieta (ratto)	
<b>Octacosanolo</b>	10 mg/die (soggetti umani, nella riduzione della colesterolemia)	
<b>Oleuropeina</b>	7 mg/kg (coniglio). Non evidenziata nell'uomo.	
<b>Rutina</b>	Non evidenziata	500 mg/die (donne in età fertile)
<b>Quercetina</b>	Non assorbibile per via orale la forma idrosolubile, assorbito il suo glicoside.	
<b>Zeaxantina</b>	0.3 mg/die, se associata a Luteina e $\beta$ -Carotene (soggetti umani, nell'attività antiossidante dei globuli rossi)	

## APPROFONDIMENTO

### LE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO (ROS)

Esistono diverse specie conosciute di ROS, fra queste le più studiate sono:

- Radicale superossido
- Perossido di idrogeno
- Radicale idrossilico
- Ossigeno singoletto

<b>Radicale superossido (O<sub>2</sub> •)</b>	
ORIGINE	Si forma in seguito all'aggiunta di un elettrone all'ossigeno molecolare.
TRASFORMAZIONE	Viene ridotto ad opera della superossido dismutasi (SOD) e trasformato in perossido di idrogeno.  $\text{O}_2^{\bullet-} + \text{O}_2^{\bullet-} + 2\text{H}^+ \xrightarrow{\text{Superossido dismutasi}} \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
REATTIVITA'	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non è particolarmente reattivo nei confronti dei lipidi e carboidrati.</li> <li>- E' estremamente reattivo verso proteine con gruppi prostetici contenenti metalli di transizione.</li> <li>- non possiede la capacità di attraversare la membrana mitocondriale quindi è in grado di attaccare solamente le strutture del mitocondrio.</li> </ul>

<b>Perossido di Idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)</b>	
ORIGINE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reazioni di dismutazione SOD-dipendenti</li> <li>- Produzione diretta in alcune reazioni enzimatiche a livello dei microsomi, perossisomi e mitocondri.</li> </ul>
TRASFORMAZIONE	E' facilmente neutralizzato dall'azione enzimatica della catalasi e della glutazione perossidasi.  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{\text{Catalasi}} \text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{GSH} + \text{GSH} \xrightarrow[\text{Perossidasi}]{\text{Glutazione}} \text{GS-SG} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$
REATTIVITA'	Ha la capacità di attraversare velocemente le membrane cellulari e diffondere in altri distretti i processi perossidativi.

<b>Radicale Idrossilico (HO•)</b>	
ORIGINE	<p>Le principali reazioni da cui si origina HO• sono quelle: di Haber-Weiss</p> $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^{\cdot-} \longrightarrow \text{O}_2 + \text{HO}\cdot + \text{HO}^-$ <p>e di Fenton, dove la presenza del ferro libero (Fe<sup>2+</sup>) è fondamentale per la produzione di HO</p> $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}\cdot + \text{HO}^-$ <p>La presenza dell'anione superossido o un abbassamento del pH, dovuto, ad esempio, alla produzione di acido lattico (ischemia o anossia), rende libero il ferro e favorisce la produzione del radicale idrossilico.</p>
TRASFORMAZIONE	E' la specie chimica più reattiva tra i ROS, al punto che esso viene praticamente eliminato nello stesso sito di formazione, in quanto interagisce con qualsiasi tipo di molecola.
REATTIVITA'	La collisione con altre molecole può però portare alla formazione di radicali secondari a maggior durata di vita, che possono diffondere dal sito di origine, generando danno a distanza.

<b>Ossigeno Singoletto ( <sup>1</sup> O<sub>2</sub> )</b>	
ORIGINE	Non è un vero e proprio radicale libero, ma risulta essere un importante ROS nelle reazioni che avvengono a causa dell'esposizione a luce ultravioletta (320-400 nm).
TRASFORMAZIONE	<p>Diversi composti naturali sono conosciuti come catalizzatori di reazioni ossidative:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tetrapirroli (bilirubina)</li> <li>• flavine</li> <li>• emoproteine</li> <li>• NADH</li> <li>• clorofilla</li> </ul> <p>Queste sostanze si ritrovano frequentemente in prodotti alimentari e cosmetici; interagiscono con la luce e l'ossigeno generando la forma eccitata di singoletto, favorite anche dalla presenza di metalli.</p>
REATTIVITA'	La sua azione ossidante è rafforzata quando determinate componenti fotoeccitabili si trovano in presenza di ossigeno.

## CRITERI DI SCELTA E PARAMETRI PER LA CREAZIONE DEL GIUDIZIO INTESA

- Risulta difficile valutare prodotti che contengono, come principi attivi, molecole di cui spesso non è noto né il fabbisogno, né la dose efficace né, tantomeno, esistono dei Livelli di Assunzione Raccomandata (LARN). Possiamo riferirci ai **LARN**, per quanto riguarda la valutazione, solo **per gli antiossidanti vitaminici ed i minerali** che partecipano ai sistemi antiossidanti, anche se dobbiamo tenere presente che i *LARN non si riferiscono in specifico all'azione antiossidante di queste molecole, ma alla loro azione generale.*

Per la valutazione della correttezza dell'apporto rispetto ai LARN, ci si è riferiti ai *LARN per l'uomo adulto*, a parte per i prodotti recanti l'indicazione per una specifica categoria di soggetti.

N.B.: Il contenuto dei diversi ingredienti viene riferito sempre alla *dose/dosi giornaliera/e* consigliate dal produttore.

- Un altro aspetto da tenere in considerazione è il **sinergismo di azione** tra i diversi antiossidanti, per cui una certa dose di una molecola potrebbe essere non efficace se somministrata da sola, ma divenire efficace se introdotta insieme ad altre molecole antiossidanti. Per questo motivo va considerata positivamente la presenza di molecole antiossidanti diverse nello stesso prodotto.
- Molti di questi integratori contengono **estratti di piante**, fonte delle sostanze antiossidanti presenti: il tipo o il numero di estratti presenti non viene considerato in questi criteri di valutazione quando mancano le indicazioni non solo del reale contenuto di questi estratti nel prodotto e della loro titolazione, ma soprattutto non è indicato quale principio attivo, e in che quantità, l'estratto apporta.
- Come conseguenza del punto precedente, sono considerate per la valutazione dei diversi prodotti solo le **molecole antiossidanti** (indipendentemente dalla loro origine botanica) e solo nel caso in cui **sia indicata la quantità** in cui sono presenti.

- Non sono state prese in considerazione le indicazioni del **contenuto** di **antiossidanti** intesi come una famiglia di molecole (es. bioflavonoidi) bensì **come una singola specie chimica** (es. licopene, acido lipoico, ecc.): infatti l'efficacia delle diverse molecole appartenenti alla stessa famiglia può essere assai diversa, rendendo impossibile valutarle come gruppo.
- Non è stata inoltre presa in considerazione in questa sede la *presenza di componenti che non hanno una specifica funzione come antiossidanti*, dal momento che ci si riferisce alla validità di prodotti commercializzati come “Integratori di antiossidanti” e quindi utilizzati al fine di una maggiore protezione dai radicali liberi, e non per altre motivazioni.
- Per quanto riguarda l'**Info da confezione**, si è ritenuto di considerare le informazioni in essa contenute “**corrette**” quando riportavano notizie ed indicazioni sicuramente riconosciute in letteratura (anche se spesso questo riduceva l'Info da confezione stessa a poche righe), “**ambigua**” quando alcune affermazioni presenti potevano essere erroneamente interpretate, “**non corretta**” quando conteneva informazioni inesatte o promesse di efficacia del prodotto non scientificamente dimostrabili.
- Spesso nei prodotti in cui la posologia non è unica, l'utilizzo degli stessi alla **dose** minima o alla dose massima consigliata comporta notevoli differenze nella quantità di antiossidanti introdotta: in questi casi, il giudizio Intesa è riportato sia per la dose minima che per la dose massima del prodotto, ed è a volte assai diverso.

**Questo lavoro è stato realizzato con la consulenza di:**

- Dott.ssa Alessandra Bordoni, Specialista in Scienze dell'Alimentazione e Dietetica – Centro Ricerche sulla Nutrizione – Dipartimento di Biochimica, Università di Bologna.

**Coordinamento scientifico a cura delle Associazioni Titolari di Farmacia di Belluno, Bergamo, Bolzano, Lecco, Mantova, Pavia, Trento e Vicenza.**