

I POLIFENOLI DELLE OLIVE POSSONO COMBATTERE LA SINDROME METABOLICA E SCONFIGGERE GRAVI PATOLOGIE.

Massimo Pizzichini: Genelab-srl, Daniele Pizzichini ENEA C.R, Casaccia Roma, Giulio Iasonna

1. Introduzione

Sempre più spesso sentiamo parlare di radicali liberi da parte di medici, biologi e nutrizionisti, ma cosa sono esattamente ? I radicali liberi (RL) svolgono una funzione sia fisiologica che patologica nel nostro organismo, dipende dalle quantità prodotte. I R.L. detti anche ROS (Radical Oxigen Species) sono atomi particolarmente reattivi che contengono almeno un elettrone spaiato nel loro orbitale più esterno. Questa caratteristica chimica li rende instabili e li spinge in cerca di un equilibrio a legarsi con altre molecole, rubando loro l'elettrone necessario a pareggiare la propria carica elettromagnetica.

Questo processo prende il nome di reazione di ossidoriduzione (redox), che consiste nello scambio di elettroni fra una molecola che li acquista (ossidante) e una che li perde (riducente). Tutta la vita sul pianeta e la nostra in particolare è governata dai fenomeni di ossidoriduzione, le piante verdi con la fotosintesi clorofilliana trasformano la CO₂ ed acqua in glucosio, liberando ossigeno. Queste sono reazioni di riduzione (acquistano elettroni), mentre gli esseri viventi traggono energia da un processo di ossidazione (cessione di elettroni) bruciano l'ossigeno per produrre energia quindi la nostra vita e quella del pianeta è regolata da reazioni di ossidoriduzione. Già nel 1935 il biochimico tedesco Leonor Michaelis, fondatore dell'enzimologia moderna, e famoso per le leggi sulla cinetica enzimatica (legge di Micaelis-Menten), aveva proposto che le ossidoriduzioni biologiche, che spesso implicano lo scambio di due elettroni fra un ossidante e un riducente, procedessero per via di intermediari radicalici (semichinoni). Solo nell'ultimo terzo del secolo, però, apparve chiaro che questo meccanismo fosse valido anche per le reazioni dell'ossigeno.

Denham Harman ha avanzato per primo nel 1956 la teoria dei radicali liberi, secondo la quale con il passare degli anni si accumulerebbero e svolgerebbero una potente azione ossidante, dannosa per quasi tutti i costituenti dell'organismo. Il Prof. Denham Harman premio Nobel 1995 per la teoria dei radicali liberi ha rivoluzionato la medicina moderna. Infatti nel 1956 formula la teoria dei radicali. In condizioni fisiologiche normali vi è uno stato di equilibrio tra la produzione endogena di radicali liberi e la loro neutralizzazione da parte dei meccanismi antiossidanti dell'organismo. Quando invece prevale la produzione di radicali, si viene a determinare un danno che a lungo andare procura una progressiva usura di corpo e mente.

Numerosi studi sperimentali (per esempio quello condotto sul moscerino della frutta) hanno dimostrato una correlazione tra produzione di radicali liberi e durata della vita. Ed è ormai certo che molte malattie comuni, dovute all'invecchiamento, quali arteriosclerosi, cataratta, morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, si associano ad una prevalenza dei sistemi ossidativi su quelli antiossidanti di difesa (1). Tra le altre proprietà degli antiossidanti : stimolano il sistema immunitario, fluidificano il sangue, riducono la pressione del sangue, sono antibatterici e anti virali.

I R.L. contribuiscono allo smaltimento dei materiali di rifiuto delle cellule, abbondano in un organello cellulare noto come perossisoma, che svolge la funzione di "cestino disgrega-rifiuti" all'interno della nostra cellula. Dato che i radicali liberi sono molecole molto reattive, questi organelli hanno una membrana esterna modificata per non essere attaccata da queste molecole. Allo stesso tempo, a questo organello vengono inviati, attraverso trasportatori intra-cellulari, tutti i materiali cellulari di scarto, che se si accumulassero all'interno della cellula rischierebbero di impedirne il regolare funzionamento portandola a morte. In questo modo, tutto questo materiale può

essere disgregato in molecole più semplici, che possono essere riutilizzate dalla cellula come se fosse il migliore dei centri per il riciclo dei cataboliti.

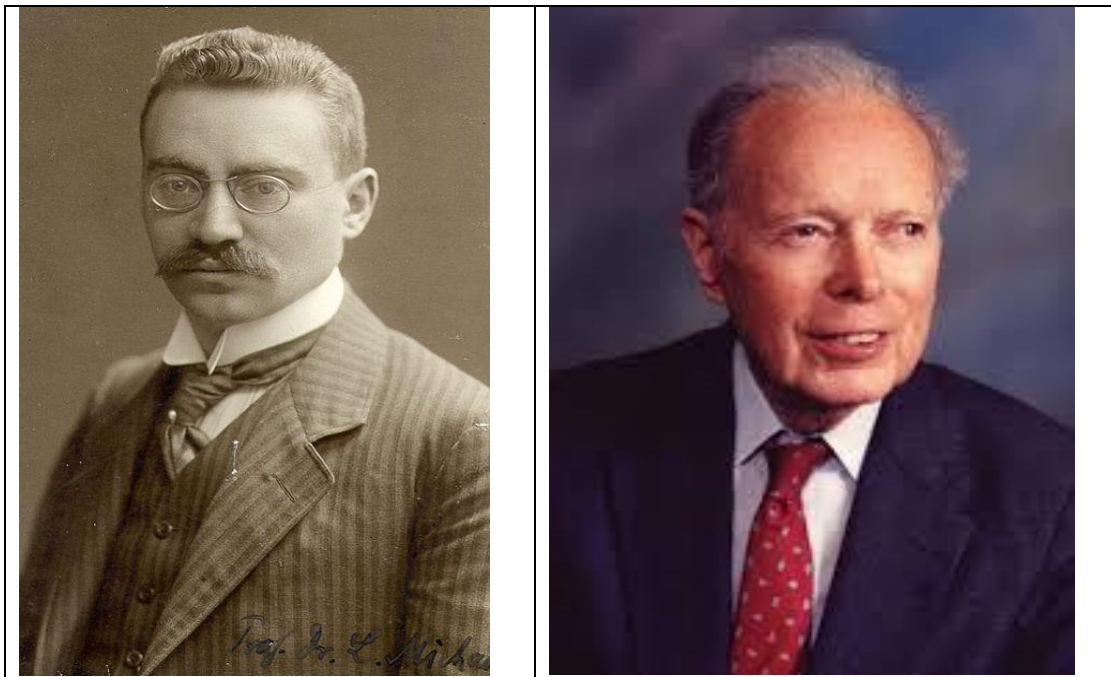


Fig.1: il Dr. Leonor Michaelis (a sinistra) e il Prof. Denham Harman, premio Nobel 1995

Tuttavia la formazione dei R.L. nell'organismo oltre alle funzioni fisiologiche, dà il via a continue reazioni a catena che, se non vengono arrestate in tempo, portano a danni sulla membrana cellulare o alle molecole genetiche come il DNA e dell'RNA ecc. Una molecola che acquista o perde una carica, infatti, modifica la sua capacità di interagire con altre molecole, dunque una perturbazione del tipo di cariche presenti all'interno di una cellula può rappresentare un serio problema per la sua stabilità e, in generale, per la salute dell'organismo. Quando il R.L. tendono ad accumularsi nell'organismo siamo di fronte al fenomeno di stress ossidativo che può condurre ad un quadro clinico patologico denominato "Sindrome Metabolica".

2. Stress ossidativo e sindrome metabolica

Lo stress ossidativo è una condizione patologica che si verifica nell'organismo quando l'equilibrio fra produzione ed eliminazione di radicali liberi viene meno. Una condizione che dipende in buona parte dalla composizione della dieta e che, oltre ad essere associata al fisiologico invecchiamento cellulare, è coinvolta insieme all'infiammazione nello sviluppo di diverse malattie croniche come l'aterosclerosi, l'obesità e il diabete di tipo 2, spesso associati nella sindrome metabolica.

Questa sindrome è un insieme di anomalie metaboliche ed ormonali associate, di cui nessuna specificamente assurge alla dignità di una malattia. Lo stress ossidativo comunque la caratterizza la sindrome metabolica per una spiccata impronta evolutiva verso: il diabete 2, l'epatosteatosi, la tireopatia cronica, l'ipertensione arteriosa, l'arteriosclerosi, l'obesità, ecc.

Per combattere lo stress ossidativo è molto importante seguire uno stile di vita salutare, basato su poche e semplici regole: non fumare, fare un uso moderato di alcol, seguire un'alimentazione equilibrata e ricca di frutta e verdura, accompagnata da una regolare attività fisica che potenzia le difese antiossidanti dell'organismo.

In quest'ambito il NFI - Nutrition Foundation of Italy – Centro Studi dell' alimentazione - segnala due studi scientifici che confermano come la capacità antiossidante totale della dieta da una parte rifletta i livelli di assunzione di antiossidanti con gli alimenti e dall'altra sia inversamente associata ad alcuni fattori di rischio della sindrome metabolica. Il primo studio pubblicato su Nutrition ha valutato la relazione fra la Capacità Antiossidante Totale della Dieta (TAC) e diverse manifestazioni precoci della sindrome metabolica in adulti giovani e in buona salute. In 153 soggetti sani con più di 20 anni sono stati analizzati: la pressione sanguigna, alcune variabili antropometriche, i livelli di colesterolo, la glicemia e gli acidi grassi liberi. Dall'analisi dei dati raccolti è emersa un'associazione positiva e significativa fra la TAC della dieta e assunzione di fibra, acido folico, vitamina A e C, magnesio, selenio e zinco. Un'associazione negativa è invece emersa fra TAC della dieta e pressione sistolica, livelli di glucosio nel sangue e di acidi grassi in forma libera, parametri che peggiorano in mancanza di sostanze antiossidanti. Infine è stata evidenziata anche una relazione tra la massa grassa e la carenza di antiossidanti di origine alimentare.

I ricercatori hanno quindi concluso che la TAC della dieta, che riflette i livelli di assunzione di antiossidanti, può essere considerata un elemento importante per la valutazione precoce del rischio di sviluppare la sindrome metabolica. Sono stati presi in considerazione precedenti studi sperimentali e clinici che evidenziano come la maggior parte dei componenti della sindrome metabolica siano associati ad una condizione di stress ossidativo (2, 3). In futuro la determinazione dello stress ossidativo nei pazienti affetti da sindrome metabolica potrebbe contribuire a identificare quei soggetti maggiormente a rischio di complicanze che potrebbero essere candidati alla cura con terapie più intense. Ma la sindrome metabolica può essere un fattore predisponente per la formazione di diversi tumori: della mammella, della prostata, dell'ovaio, del pancreas, del fegato, del rene e persino del cervello.

I principali radicali liberi sono: RNS, o Reactive Nitrogen Species, in cui l'elemento il cui atomo partecipa direttamente all'azione ossidante è l'azoto; RCS, o Reactive Carbon Species (a contenuto di carbonio); RSS, o Reactive Sulphur Species (a contenuto di zolfo); AGEs (prodotti avanzati della glicosidazione proteica per l'ossigeno contenuto nella molecola di glucosio) . Gli antiossidanti endogeni (quelli prodotti all'interno del nostro corpo) sono: Superossidodismutasi, Glutathionoperossidasi, Glutathionotransferasi, Catalasi, Melatonina, Ceruloplasmina.

Un'ultima funzione dei radicali liberi è legata a quella che viene chiamata “morte cellulare programmata” (apoptosi), ovvero quel processo che fa sì che, mediante la replicazione di alcune cellule e la morte di altre, il nostro corpo riesca a differenziare un tessuto da un altro. La differenziazione dei tessuti nello sviluppo embrionale di un essere umano avviene anche grazie all'azione dei radicali liberi e alla loro capacità di regolare la vita (e, soprattutto, la morte) di alcune cellule invece di altre, il tutto sotto il “controllo” del nostro DNA. Perché queste molecole non siano dannose per il nostro organismo, è tuttavia necessario che sia mantenuto il delicato equilibrio fra la loro produzione e il loro smaltimento. Dato che la produzione di radicali liberi è un processo fisiologico che non può essere arrestato, il nostro organismo ha sviluppato un meccanismo di difesa verso queste sostanze, costituito da molecole in grado di legarsi ai ROS, inattivandoli. Si tratta degli antiossidanti, in parte prodotti dalle nostre cellule (endogeni), in parte assunti con l'alimentazione (esogeni). Questo sistema fa sì che la presenza di radicali liberi nel nostro organismo non superi mai i livelli di guardia che possono mettere a rischio la nostra salute. delle strutture cellulari e considerati responsabili dell'aterosclerosi, nonché di tutte le malattie degenerative, dell'invecchiamento e, forse, anche del cancro. I radicali liberi sono quindi partecipi a malanni vari : arteriosclerosi, infarto, artriti,

invecchiamento, etc. Sono presenti inoltre dove c'è cattiva circolazione del sangue, ridotta attività delle ghiandole surrenali, persistente presenza di batteri e di funghi, infezioni croniche.

4. Radicali liberi e attività fisiche

L'aumento della velocità di consumo dell'ossigeno durante l'esercizio fisico genera maggior produzione di ROS, in relazione ad incompleta riduzione dell'ossigeno stesso. Un corretto programma di attività fisica, oppure un razionale allenamento muscolare genera l'aumento moderato e di breve durata di R.L. che può attivare meccanismi molecolari utili alla cellula per adattarsi e proteggersi dagli stati di Stress Ossidativo, ma anche per migliorare le difese immunologiche dell'organismo. Si è potuto dimostrare che i ROS prodotti nel corso di un esercizio fisico di intensità moderata sono, in genere, di quantità limitata e controbilanciata dall'aumentata efficacia dei sistemi antiossidanti. Inoltre, in tali circostanze, i ROS sono riconosciuti responsabili della regolazione positiva della trascrizione genica che determina aumento della biogenesi mitocondriale e, di conseguenza, incremento dell'energia potenzialmente sviluppata dal muscolo che assume maggiori capacità ossidanti. Quando il muscolo lavora, aumenta la sua capacità di produrre e utilizzare energia. Ancora, i ROS attivano le vie coinvolte nel potenziamento dell'attività degli enzimi antiossidanti ed inducono la produzione di alcune citochine capaci di svolgere un ruolo anti-infiammatorio. E' stato, infine, dimostrato che i ROS prodotti durante l'esercizio fisico promuovono la generazione di enzimi coinvolti nella riparazione di eventuali danni subiti dal DNA e sono capaci deprimere l'espressione di proteine responsabili della morte cellulare. Quando, però, l'individuo si sottopone ad attività fisico-sportive spinte all'estremo, agonistiche o non, si generano elevate e persistenti concentrazioni di ROS ed RNS, che possono superare le capacità antiossidanti dell'organismo (4). Se tali circostanze persistono a lungo, si possono configurare effetti dannosi, che attivano processi proteolitici, i quali innescano meccanismi degenerativi cellulari. Questi, a loro volta, in tempi più o meno lunghi, si possono manifestare con le più varie patologie.

5. Misura del potere antiossidante, metodo ORAC

Ci sono diverse metodologie per determinare il potere antiossidante degli alimenti ed anche dei liquidi biologici come il sangue tipo. Quasi tutti sfruttano una reazione redox che è associata ad una variazione cromatica, quindi il viraggio di colore o di fluorescenza determina il valore del potere antiossidante. Le diverse metodiche analitiche utilizzano reattivi differenti da cui dipende il valore misurato, non c'è una scala di conversione di questi diverse misure, che quindi rimangono relative e non assolute.

Il metodo ORAC (Organic Radical Capacity) è uno dei più accreditati. Anche l'USDA (*United States Department of Agriculture, Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti*) (5) l'ha impiegata mettendo a punto una tabella molto dettagliata con i valori ORAC di moltissimi cibi vedi tabella 1. La capacità di utilizzare diverse fonti di radicali liberi è un altro vantaggio del metodo ORAC che considera sia il tempo di inibizione sia il grado di inibizione dell'azione dei radicali liberi causata dagli antiossidanti. Altri vantaggi del test ORAC includono: l'automatizzazione per un throughput elevato; è adattabile a numerose matrici di campioni tra cui plasma, tessuti, alimenti, ecc.), è in grado di analizzare antiossidanti non proteici usando acido perclorico, solfato di ammonio o acetone nella procedura di estrazione. Il metodo ORAC è rilevante per le condizioni in vivo poiché utilizza una fonte di radicali liberi biologicamente rilevante (radicale perossilico) che è il radicale libero più diffuso nella biologia umana. Tuttavia, altri radicali liberi possono essere ugualmente rilevanti (6, 7). La capacità di utilizzare diverse fonti di radicali liberi è un altro vantaggio del metodo ORAC.. Nella tabella 1 si riportano i valori ORA di alcune specie di frutta e verdura.

Frutta e verdura	Valori ORAC (micro M reattivo/100g di sostanza)
Succo di melograno 100 gr	6000
Succo di uva nera 1 bicchiere	5200
Succo di mirtillo 1 tazza	3500
Cavolo verde cotto a vapore 100 gr	2050
Spinaci cotti 100 gr	2000
More e frutti di bosco 100 gr	1500
Cavoli di Bruxelles cotti 100 gr	1400
Succo di pompelmo 1 bicchiere	1300
Fragole 100 gr	1200
Succo di arancia 1 bicchiere	1150
Kiwi 1	460
Patata americana 1	450
Cipolla 1	360
Banana 1	225
Pomodori 1	120

Tabella 2: potere antiossidante di frutta e verdura

Fonte: <https://www.viversano.net/alimentazione/dieta-e-salute/la-scala-orac-il-potere-antiossidante-degli-alimenti/>

Di seguito si riportano alcune sostanze e molecole chimiche con forte potere antiossidante.

Acido lipoico	EGCG: epigallocatechina gallato
Cistina, cisteina, metionina	Glutazione
Ascorbato di potassio	Goji bacche
Astaxantina	Melatonina
Beta carotene (carotenoide)	Licopene :carotenoide
Bioflavonoidi	Acido ellagico: melograno
Caffè	Vitamina E
Catalasi	Zeaxantina
Enzima Q10	Zinco

Tabella 2: Sostanze e molecole ad alto potere antiossidante

Molti antiossidanti non sono ancora stati scoperti anche se si è certi dell'esistenza. Quindi è difficile riprodurre tutti gli antiossidanti che sono contenuti ad esempio in un frutto. Nelle olive sono presenti molecole polifenoliche con elevate proprietà antiossidanti quindi antiradicaliche.

6. I Polifenoli naturali, in particolare delle olive

Generalmente i valori antiossidanti delle olive si conoscono poco perché le olive ne contengono piccole quantità, ma durante il processo di molitura per produrre l'olio extravergine di oliva, si generano quantità industriali di acque di vegetazione, considerate uno scarto agronomico, che invece è ricchissime di polifenoli. E' stato sviluppato un processo brevettato a livello internazionale (8), che permette di trattare anche grandi quantitativi di acque di vegetazione olearie, basato sull'impiego di

tecnologie di membrana, allo scopo di ottenere polifenoli raffinati e concentrati da impiegare nel settore alimentare, fitoterapico e cosmetico. I polifenoli sono una famiglia di composti chimici caratterizzati dalla presenza del gruppo fenolico più o meno legato con altre molecole chimiche. Queste molecole hanno una caratteristica importante, sono tutte donatori di elettroni, quindi antiossidanti, come si evince dalle loro strutture chimiche. Come è noto la molecola del fenolo è costituita da un anello benzenico legato ad un gruppo ossidrilico, mentre a destra di Figura 2 è riportata la formula dell'idrossitirosolo, un potente antiossidante.

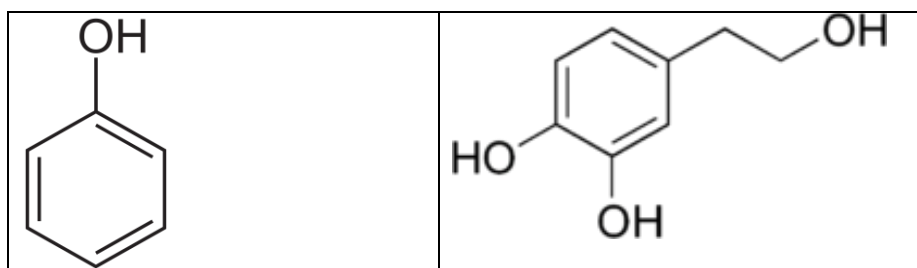


Fig.2: Molecola del fenolo (sinistra) e dell'idrossitirosolo

Il gruppo legato all'anello benzenico destabilizza la struttura dell'anello per la presenza dell'ossidrilico e questo rende più disponibili gli elettroni che ruotano all'interno dell'anello a forma di ciambella. Il fenolo non è un antiossidante ed è tossico ma è un esempio per dimostrare che i gruppi legati all'anello destabilizzano la struttura elettronica e quindi la molecola diventa antiossidante, cede elettroni. Quando i sostituenti chimici sull'anello aumentano come nell'idrossitirosolo, la disponibilità degli elettroni diventa più marcata, nascono quindi le molecole polifenoliche, così dette perché possono essere costituite da più anelli benzenici condensati fra loro, come in questa molecola di flavonoidi.

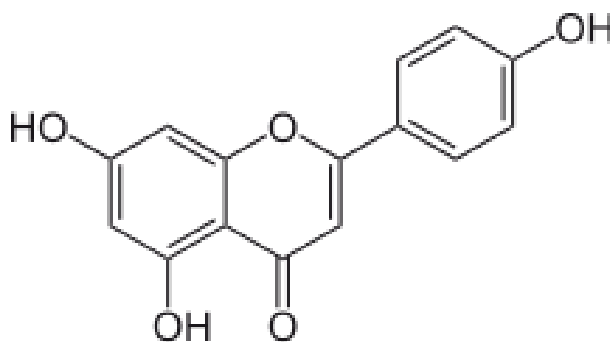


Fig.3: Flavonoide- Apigenina

I polifenoli sono molto presenti in natura nella frutta e nei vegetali in genere, come riportato nella tabella precedente. Le più importanti famiglie di polifenoli che hanno spiccate proprietà antiossidanti e spiccatamente biomediche sono sostanzialmente i flavonoidi dell'una e gli acidi fenolici e i fenoli complessi delle olive, ma ci sono altre classi che per brevità non riportiamo. Infatti, in natura sono stati identificati circa 10.000 composti polifenolici in diverse specie vegetali. La struttura tipica caratteristica e comune a molti composti polifenolici è costituita da una molecola intermedia detta anche precursore. Questi composti si presentano in forme chimiche coniugate, con uno o più gruppi glucidici legati al gruppo idrossilico ma anche direttamente al carbonio aromatico. E' anche comune il legame con altre molecole come ammine, acidi organici, lipidi e soprattutto con altri composti fenolici a formare dei clusters come gli ellagitannini presenti nella mela granata (*punica granatum*). La complessa struttura chimica della pedunculagina (P.M. 784,54 dalton) un ellagitannino dimostra

una certa complessità con 4 anelli benzenici condensati e ramificazioni diverse, il che dimostra una forte proprietà antiossidante di queste molecole (vedi figura 3).

Gli ellagitannini sono i composti bioattivi più importanti della melagrana per le loro proprietà antiossidanti e anticancro, essi sono costituiti da una famiglia di composti derivanti dall'aggregazione di molecole di acido ellagico a formare dei cluster.

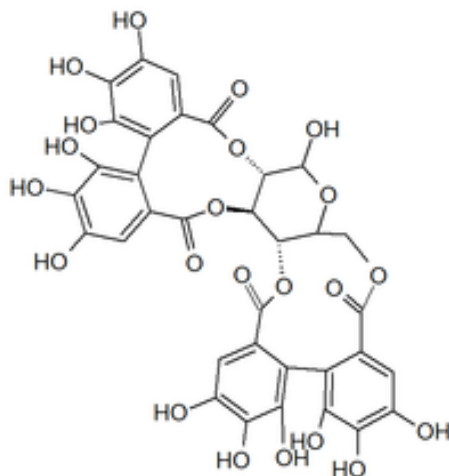


Fig. 4: formula di struttura della Pedunculagina della famiglia degli ellagitannini

Il succo di melagrana contiene inoltre le vitamine A, B, C, E e K. Si rivela particolarmente benefico nei confronti del nostro sistema immunitario anche se ha un sapore particolare per la modesta presenza zuccherina e ricco di sapori tannici astringenti (9).



Fig.5: sezione di melagrana ricca di ellagitannini presenti nel frutto e nella buccia

I polifenoli possono essere divisi in differenti gruppi o classi di composti sulla base del numero di anelli aromatici che contengono e sulla base della struttura molecolare che lega questi anelli, per cui

sono classificati in diverse sottoclassi, come fenoli acidi, flavonoidi, stilbeni e lignani. I polifenoli sono in grado di contrastare l'azione dei radicali liberi perché sono una fonte naturale di elettroni. Polifenoli naturali sono stati identificati in diverse piante e alimenti come frutta, vegetali, tè, cereali, piante medicinali e fiori selvatici. E' stato dimostrato che frutti come l'uva, le olive, i mirtilli, il mango e gli agrumi contengono un'elevata concentrazione di polifenoli.

La "Dieta Mediterranea" è associata ad un ridotto rischio di malattie cardiocircolatorie dovuto al consumo di olio di oliva e di vino rosso, che contengono elevate concentrazioni di polifenoli. Generalmente la concentrazione di fenoli acidi. Ad esempio nelle olive, i fenoli acidi come l'idrossitirosole, il tirosolo e l'acido caffeico diminuiscono nelle olive durante la fase di maturazione del frutto, mentre la concentrazione delle antocianine aumentano, infatti le acque di vegetazione olearie sono più scure alla fine della stagione olearia.

Anche la conservazione dei polifenoli nei prodotti alimentari ha un effetto negativo sulle concentrazioni dei polifenoli. Dopo 11 mesi di conservazione, il contenuto di polifenoli acidi diminuisce dal 5 al 21 % nel succo di mela. Un altro studio dimostra che l'attività antiossidante dell'olio extra vergine di oliva diminuisce dopo 8 mesi di conservazione in bottiglie chiuse mantenute al buio, con una diminuzione dei composti fenolici. D'altro canto, è stato anche dimostrato che l'idrolisi dei composti fenolici complessi, come l'oleuropeina e il verbascoside conduce ad un aumento della concentrazione di idrossitirosole e del tirosolo durante il periodo di conservazione (10). Una integrazione giornaliera di sostanze polifenoliche di origine naturale (biofenoli) si attesta su 50-100 mg/giorno.

I polifenoli naturali hanno dimostrato di possedere numerose attività biologiche ed effetti salutistici per la prevenzione ed il trattamento delle patologie dell'invecchiamento, dell'insorgenza del cancro e delle patologie cardiovascolari (11). I polifenoli delle olive (olive mill wastewater) hanno dimostrato un effetto chemio-preventivo nei confronti delle cellule cancerogene del colon (12). I polifenoli in generale sono prodotti dal metabolismo secondario delle piante, in particolare dell'ulivo, e assolvono principalmente una funzione di difesa della pianta da parassiti e patogeni (13).

La ricerca negli ultimi 20 anni ha evidenziato, in una molteplicità di studi in vivo e in vitro come queste molecole agiscano modulando positivamente alcuni processi fisiologici nell'organismo umano. Un aspetto che è stato particolarmente approfondito riguarda la loro azione di protezione rispetto al danno derivante dall'ossidazione dei tessuti, da cui deriva il termine caratteristico di sostanze antiossidanti. I polifenoli sono sostanze in grado di agire a diversi livelli nel corpo umano, proteggendo l'organismo dall'azione ossidante dovuta ad agenti chimici come i radicali liberi che agiscono deteriorando le proteine delle membrane delle cellule e del DNA, determinando una degenerazione cellulare e funzionale dei tessuti (14).

A livello di fisiologia umana la presenza di uno stress ossidativo si può sospettare nella sindrome metabolica, o nella resistenza insulinica o in un processo infiammatorio cronico, ma molte malattie si accompagnano ad un considerevole stress ossidativo che ne condiziona notevolmente l'evoluzione peggiorativa. Lo stress ossidativo non è di per se una malattia, non è necessariamente collegato alla esistenza di un'obesità o sovrappeso, ed i suoi sintomi sono sostanzialmente quelli della malattia di base. E' la malattia di base a risentire degli effetti malefici di uno stress ossidativo in atto, peggiorando i sintomi o le complicanze. Una dieta adeguata, un'attività fisica ed una correzione dello stress ossidativo con la somministrazione per lungo tempo di sostanze riducenti, induce immediatamente notevoli miglioramenti. E' quello che appare evidente quando si affronta un programma di dimagrimento in un soggetto obeso o in un soggetto comunque affetto da una Sindrome Metabolica. Si è anche constatato che non sempre alla sindrome metabolica si associa l'obesità, ma è invece sempre associata alla presenza di un incremento dei radicali liberi e quindi di uno stress ossidativo. Il processo di ossidazione è alla base di alcune patologie cardiovascolari e metaboliche. In particolare l'ossidazione a carico delle LDL (lipoproteine del sangue a bassa densità

trasportatrici del colesterolo HDL) è alla base dell'insorgenza di placche aterosclerotiche che compromettono la fluidodinamica dei vasi sanguigni e portano a gravi rischi e patologie dell'apparato cardio circolatorio (infarti, ictus). La comunità scientifica ha dimostrato l'efficienza dei polifenoli e in particolare dei polifenoli contenuti nella polpa delle olive e nell'olio d'oliva nel contrastare il processo di ossidazione delle LDL e di contribuire seriamente alla riduzione del rischio di malattie cardiovascolari (15,16). Alcuni di questi studi hanno condotto l'EFSA (autorità europea per la sicurezza alimentare) a stabilire che l'assunzione di un quantitativo giornaliero pari a 5 mg di Idrossitirosolo (la più studiata tra le molecole polifenoliche nell'oliva) e suoi derivati in olio d'oliva garantisce una riduzione effettiva del rischio cardiovascolare associato alla ossidazione delle LDL (17). I polifenoli sono associati inoltre a numerose altre proprietà biomediche.

Alcuni studi hanno mostrato come i polifenoli siano in grado di ridurre i fenomeni infiammatori localizzati agendo sulle sostanze responsabili dell'infiammazione (iNOS sintase) (18). L'oleocantale una molecola polifenolica dal sapore amaro presente nell'olio d'oliva è stata dimostrata agire in maniera simile all'ibuprofene (19). In quanto agenti di difesa delle piante i polifenoli sono in grado di contrastare anche nell'organismo lo sviluppo e la riproduzione di numerose specie batteriche come Stafilococchi, Escherichia coli e Klebsiella. (20).

6.3. Idrossitirosolo: una molecola ad alto valore salutistico

Dalle acque di vegetazione olearie dopo un processo di purificazione e concentrazione come descritto in precedenza (8) si ottiene una soluzione contenente un fitocomplesso polifenolico costituito da circa 20 molecole diverse identificate tra cui: tirosolo, idrossitirosolo, acido gallico, idrossitirosolo glucoside, oleuropeina e suoi derivati, ecc. Altre molecole polifenoliche non sono state ancora caratterizzate insieme anche a flavonoidi anch'essi presenti nelle acque di vegetazione.

Gli effetti biomedici di questo fito-complesso naturale sono più evidenti rispetto a quelli delle molecole polifenoliche prese singolarmente. Nella figura 6 si riporta l'immagine di un integratore ottenuto da olive biologiche e da agricoltura biodinamica in provincia di Arezzo, contenente l'intero fito-complesso polifenolico.



Fig.6: Fito-complesso polifenolico da olive biologiche

L'idrossitirosolo è una componente importante del fito-complesso perchè è una delle molecole più studiate, in virtù della molteplicità dei processi biochimici in cui esplica la sua azione antiossidante; è infatti un potente inibitore del danno ossidativo derivante dalla perossidazione dei lipidi nelle cellule,

considerato essere il principale processo di danneggiamento dei tessuti ad opera dei radicali liberi. L'Idrossitirosolo è stato associato inoltre:

- alla riduzione del danno ossidativo anche in cellule dell'epitelio (21) del fegato (22) e del sangue (23).
- Alla protezione dal danno ossidativo derivante da fumo passivo
- Alla inibizione dell'aggregazione piastrinica migliorando la fluidità del sangue e mostrando pertanto attività anti-trombotica e cardio protettiva (24).
- È inoltre attivo a livello cerebrale proteggendo i neuroni dall'ossidazione e incrementando il potenziale di membrana mitocondriale e determinando una maggiore reattività nelle cellule cerebrali (25).

E' interessante notare che i ROS hanno un effetto positivo nel combattere il tumore del colon favorendo l'apoptosi delle cellule (26). L'idrossitirosolo ha dimostrato una funzione antivirale proprio verso i virus influenzali (27) ed i virus erpetici che, una volta entrati nell'organismo, vi restano perennemente in condizione di latenza, all'interno delle cellule, spesso negli stessi linfociti B e nel virus EBV dell'Epstein Barr della mononucleosi. Sarebbe interessante provare l'idrossitirosolo o il fito-complesso sul Corona virus che attualmente ha infettato il mondo, ma certamente questi antiossidanti hanno un effetto preventivo sulle infezioni virali.

Viste le importanti funzioni biologiche dei polifenoli delle olive, in particolare dell'idrossitirosolo, alcuni clinici (ricercatori) come il Prof. Giulio Iasonna medico specialista delle patologie da sindrome metabolica e il Dr. Giovacchino Di Leo, farmacologo, hanno sviluppato degli integratori alimentari specifici per combattere i radicali liberi. Questi integratori hanno una componente di base costituita dai polifenoli delle olive, ulteriormente arricchiti con altre sostanze naturali per potenziarne ulteriormente gli effetti benefici. Questi integratori (Figura 7) sono attualmente prodotti dalla Soc Farmaenergy, essi sono: Phenokol specifico per la riduzione del colesterolo e per combattere l'obesità; Glycophen specifico per curare il diabete, entrambi sono forti antiossidanti tutti naturali.



Fig.7. integratori naturali per prevenire e curare la sindrome metabolica

Come esempio si riportano le specifiche componenti del Glicophen

GYMNEMA SYLVESTRIS: numerosi studi clinici hanno permesso di evidenziare che i suoi estratti (acidi gymnemici) possono ridurre l'escrezione di glucosio nelle urine e diminuire il tasso di glicemia, a digiuno; dopo due settimane di somministrazione gli estratti riducono ugualmente e significativamente la glicemia post-prandiale e i livelli di emoglobina glicata (Hb1);

CARNOSINA: numerosi studi scientifici conferiscono alla carnosina un effetto antiossidante e

un'azione di ostacolo contro gli AGEs (prodotti avanzati della glicosidazione proteica);

PHENOLEA ACTIVE COMPLEX: è una miscela di polifenoli, ad alto e basso peso molecolare, ad azione anti-ossidante e anti- infiammatoria soprattutto limitando i danni da stress ossidativo;

TE' VERDE: l'azione sinergica dei derivati polifenolici contenuti in miscela in questo estratto, svolge un'azione anti-ossidante (catechine) e anti degenerativa;

COENZIMA Q10: è un potente antiossidante che si trova in quasi tutte le cellule del corpo; il suo ruolo principale è quello di combattere lo stress ossidativo in ambiente lipidico e di ottimizzare la trasformazione del cibo in energia;

VITAMINA B3: anche detta 'Niacina', necessaria per la respirazione cellulare, come fornitore di elettroni, sottoforma di NADAH per ripristinare il Glutazione ridotto, e per l'ottimizzazione del metabolismo di carboidrati grassi e delle proteine;

VITAMINA B6: anche detta 'Piridossina', è fondamentale per la formazione delle cellule. È coinvolta nel metabolismo degli aminoacidi, degli acidi grassi e degli zuccheri.

VITAMINA B2: anche detta 'Riboflavina', ha un ruolo fondamentale nella sintesi dei processi energetici. Importante per la produzione dei globuli rossi.

7. Conclusioni

Non c'è dubbio che la scoperta dei radicali liberi è stata una grossa conquista della scienza biomedica e non è un caso che al Prof. Denham Harman sia stato attribuito il premio Nobel 1995 per questa scoperta. Come abbiamo visto i R.L. sono contemporaneamente una grande risorsa per difenderci da insufficienze immunitarie e come essi svolgono un lavoro di decontaminazione all'interno delle cellule. Tuttavia un eccesso di R.L. che si accumula nell'organismo costituisce un grave pericolo per la nostra salute. Infatti, lo stress ossidativo è alla base della sindrome metabolica e diventa la causa principale della sua evoluzione verso lo squilibrio ormonale e verso importanti patologie e, quindi, è responsabile del rischio di insorgenza di patologie molto gravi annesse alla sindrome stessa, che vanno dal diabete, all'obesità e al cancro.

L'attività fisica da una parte potenzia il sistema immunitario ma dall'altra scatena un forte produzione di R.L. che possono essere combattuti con una dieta ricca di sostanze antiossidanti presenti soprattutto nella frutta e nelle verdure. Pochi sanno che i polifenoli delle olive, che si trovano in parte (2%) anche nell'olio extra vergine di oliva hanno una grande efficacia nel combattere i R.L. e svolgono altre importanti funzioni biomediche nell'organismo in funzione del grande potenziale antiossidante, da cui derivano alcune spiccate proprietà, come quella di essere antimicrobici, antimicotici, antivirali, e chemio-preventivi, cioè prevengono patologie importanti come: infiammazioni intestinali croniche da sovracrescita batterica (SIBO e MICI), l'infarto e il cancro. Inoltre, adoperati come coadiuvanti nelle terapie oncologiche, possono limitare i danni indotti dalle chemioterapie. Gli studi mondiali che si stanno sviluppando sui polifenoli delle olive dimostrano sempre di più le loro proprietà preventive e curative su diverse patologie importanti, inoltre non presentano nessun effetto collaterale se l'assunzione giornaliera si attesta sui 100 mg di polifenoli al giorno. Moderni integratori alimentari a base di polifenoli delle olive, ma potenziati con l'aggiunta altre sostanze bioattive possono contribuire efficacemente a mantenere un giusto equilibrio fisiologico dei radicali liberi in modo da prevenire gravi patologie.

8. Bibliografia

1. B. Halliwell and J. M. C. Gutteridge :Free Radicals in Biology and Medicine (2015) Published to Oxford Scholarship Online: October 2015
2. B. Puchau, MA. Zulet, A. Gonzales de Echavarri, HH. Hermsdorff, JA Martinez, “Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults”, *Nutrition*, September (2009).
3. E. Hopps, D. Noto, G. Caimi, MR. Averna, “A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress”, *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Disease*, September (2009).
4. F. He, J. Li, Z. Liu, C.C. Chuang, and all Redox Mechanism of Reactive Oxygen Species in Exercise; *Front Physiology*, 07 November (2016)
5. USDA "Withdrawn: Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) of Selected Foods, Release 2 (2010)". *United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 16 May 2012. Retrieved 13 June 2012.*
6. An-Na Li, Yu-Jie Zhang and al :Oxygen radical absorbance capacity (ORAC): New horizon in relating dietary antioxidants/bioactives and health benefits; *Journal of Functional Foods*; Volume 18, Part B, October (2015), Pages 797-
7. G. Cao, H.M Alessio, R.G. Cutler: Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radic .Biol Med.* (1993) ; 14:303-11.
8. M. Pizzichini, C. Russo “Process for recovering the components of olive mill wastewater with membrane technologies”. (2005), Int. Patent WO2005123603.
9. M.Pizzichini, A. Agnelli, M.Vitagliano; Estrazione di principi attivi dalle bucce di melagrana: *Ingredienti Alimentari XIV*, agosto (2015)
10. V. Lavelli, G. Fregapane M.D. Salvador and all; Effect of storage on secoiridoid and tocopherol contents and antioxidant activity of monovarietal extra virgin olive oils. *J. Agric.Food chem.* 2006, 54, 3002-3007.
11. M. Vaher, S. Ehala, M: Kaljuran, M., On-column capillary electrophoresis monitoring of rapid reaction kinetics for determination of the antioxidative potential of various bioactive phenols. *Electrophoresis*, (2005), 26, 990-1000.
12. B.Bassani, T.Rossi, D. Pizzichini, and A. Albini; Potential chemopreventive activities of a polyphenol rich purified extract from olive mill wastewater on colon cancer cells: *Journal of Functional Food* 27 (2016) 236-248.
13. Obied, H. K., P. D. Prenzler, et al. (2012). Chapter Six - Pharmacology of Olive Biophenols. *Advances in Molecular Toxicology*. C. F. James, Elsevier. Volume 6: 195-242.
14. F. Visioli, and E. Bernardini (2011). "Extra virgin olive oil's polyphenols: biological activities." *Curr Pharm Des* 17(8): 786-804.

15. F. Visioli, G. Bellomo, et al. (1995). "Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents." *Atherosclerosis* 117(1): 25-32.
16. Cicerale, S., L. Lucas, et al. (2010). "Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil." *Int J Mol Sci* 11(2): 458-479.
17. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (2011) Scientific opinion on the substantiation of health claims related to polyphenols in olive. *EFSA J* 9(4):2033–2058
18. C.M. Bitler, T. M. Viale, et al. (2005). "Hydrolyzed olive vegetation water in mice has anti-inflammatory activity." *J Nutr* 135(6): 1475-1479.
19. G. K. S. Beauchamp, S. Keast, et al. (2005). "Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil." *Nature* 437(7055): 45-46.
20. A. Tafesh, N. Najami, et al. (2011). "Synergistic antibacterial effects of polyphenolic compounds from olive mill wastewater." *Evid Based Complement Alternat Med* 2011: 431021.
21. C. Manna, S. D'Angelo, et al. (2002). "Protective effect of the phenolic fraction from virgin olive oils against oxidative stress in human cells." *J Agric Food Chem* 50(22): 6521-6526.
22. L. Goya, R. Mateos, et al. (2007). "Effect of the olive oil phenol hydroxytyrosol on human hepatoma HepG2 cells. Protection against oxidative stress induced by tert-butylhydroperoxide." *Eur J Nutr* 46(2): 70-78.
23. C. Manna, P. Galletti, et al. (1999). "Olive oil hydroxytyrosol protects human erythrocytes against oxidative damages." *J Nutr Biochem* 10(3): 159-165.
24. M. Gonzalez-Santiago, E. Martin-Bautista, et al. (2006). "One-month administration of hydroxytyrosol, a phenolic antioxidant present in olive oil, to hyperlipemic rabbits improves blood lipid profile, antioxidant status and reduces atherosclerosis development." *Atherosclerosis* 188(1): 35-42.
25. S. Schaffer, M. Podstawa, et al. (2007). "Hydroxytyrosol-rich olive mill wastewater extract protects brain cells in vitro and ex vivo." *J Agric Food Chem* 55(13): 5043-5049.
26. Sun L, Luo C, Liu J (2014) Hydroxytyrosol induces apoptosis in human colon cancer cells through ROS generation. *Food Func* 5:1909– 1914
27. K.Yamada, H.Ogawa et al: Mechanism of the effect of hydroxytyrosol on influenza virus appears to involve morphological change of the virus; *Antiviral research*, July 2009, page 35-44.

