



# **Dossier scientifico sugli Antiossidanti**

*a cura di Giovanni Scapagnini, biochimico clinico,  
Università del Molise*

Milano, Febbraio 2013

# **Dossier Scientifico Antiossidanti**

*a cura di Giovanni Scapagnini, Università del Molise*

## **Indice**

### **Premessa**

*a cura di Anna Paonessa, responsabile area Integratori Alimentari di AIIPA (Associazione Italiana Industrie Prodotti Alimentari)*

- **Antiossidanti: quali cambiamenti alla luce del nuovo Regolamento europeo**
- **La vitamina E**
- **La Vitamina C**
- **La riboflavina**
- **Microelementi con funzioni antiossidanti**
- **Il selenio**
- **Lo zinco**
- **Il rame**
- **La valutazione di ESFA per le vitamine E, C e B2 e gli elementi selenio, zinco e rame**
- **Ruolo dei "botanicals"**
- **I polifenoli**
- **Polifenoli contenuti nell'olio d'oliva**
- **I carotenoidi**

*Per ulteriori informazioni:  
Ufficio stampa AIIPA – Ketchum  
Sara Pascucci, Annagrazia Liuzzi– tel. 02 62411911*

## **Premessa**

Questo Dossier scientifico intende dare un contributo a fare chiarezza nel complesso mondo degli antiossidanti, alla luce delle recenti valutazioni espresse dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) in merito agli *health claims*, ovvero le indicazioni sulla salute a supporto della comunicazione degli integratori alimentare e degli alimenti.

Come AIIPA siamo da sempre impegnati a rispondere agli accresciuti bisogni di informazione da parte di consumatori e media, attraverso la realizzazione di numerosi strumenti informativi realizzati grazie al contributo e all'esperienza dei più qualificati esperti: Libri Bianchi sul comparto degli Integratori Alimentari e sul Regolamento Claims, Dossier scientifici a tema, il sito informativo [www.integratoriebenessere.it](http://www.integratoriebenessere.it), ricerche sociologiche e una continua attività di informazione/educazione al consumatore. Ci auguriamo che tali sforzi abbiano generato una migliore comprensione degli integratori alimentari.

Uno speciale ringraziamento al professor Giovanni Scapagnini per l'impegno e la preziosa collaborazione che hanno reso possibile questa Monografia.



Anna Paonessa

Responsabile Area Integratori Alimentari di AIIPA

## **Antiossidanti: quali cambiamenti alla luce del nuovo regolamento europeo.**

L'impiego degli antiossidanti alimentari a fini salutistici e la loro efficacia nella prevenzione delle patologie croniche dell'invecchiamento rappresenta oggi uno dei temi più dibattuti nel panorama delle scienze nutrizionali. La ricerca scientifica non ha ancora espresso un parere definitivo sull'effetto benefico degli antiossidanti, e recentemente il nuovo regolamento della commissione europea ne ha ridimensionato l'importanza salutistica.

Nello specifico l'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), nell'ambito del processo di valutazione delle indicazioni salutistiche sostenibili per gli alimenti e gli integratori venduti nei paesi europei, ha stabilito che non è giustificato vantare per un cibo o un integratore un'azione "antiossidante".

L'EFSA ha ritenuto che al posto di questa rivendicazione si debba utilizzare quella più corretta di "protegge le cellule dallo stress ossidativo", ribadendo in tal modo che la parola "antiossidante" non rispecchia necessariamente un beneficio salutare. Inoltre per la maggior parte dei composti considerati "antiossidanti", l'EFSA non ha riscontrato una relazione di causa effetto tra assunzione della sostanza e attività antiossidante, promuovendo come sostanze in grado di difenderci dai danni dello stress ossidativo solo alcune vitamine (vit. E, vit. C e riboflavina) alcuni elementi in traccia (selenio, rame e zinco) e i polifenoli dell'olio di oliva, questi ultimi relativamente alla sola protezione dall'ossidazione delle LDL (situazione direttamente collegata al danno aterosclerotico). Bocciate eccellenti hanno incluso antiossidanti storici e ben noti come il coenzima Q10 e i carotenoidi, quali il beta-carotene e il licopene.

Il parere dell'EFSA recentemente è stato ratificato dal regolamento della Commissione Europea in vigore dal 14 dicembre 2012. A partire da quella data, quindi, numerosi integratori non possono più vantare in etichetta e in comunicazione di essere "antiossidanti". Questa decisione, che ha sollevato notevole scalpore, riversa ulteriore confusione su di un settore già di per sé complesso.

Da un punto di vista commerciale gli antiossidanti negli ultimi anni hanno conquistato una fetta di mercato importantissima, spostandosi spesso dai banchi delle farmacie agli scaffali della grande distribuzione. Nella coscienza del consumatore i prodotti antiossidanti non solo in un contesto alimentare, ma anche cosmetico, sono ormai fortemente percepiti come benefici rimedi contro l'invecchiamento e le patologie cronico/degenerative.

La ricerca scientifica, dal canto suo, da un lato continua a sfornare promettenti studi che sostengono un enorme potenziale terapeutico/preventivo per molte sostanze antiossidanti, dall'altro spesso non riesce a dimostrarne la reale efficacia salutistica in studi nutrizionali condotti sull'uomo. Ma allora, se non si riesce a dimostrare un significativo beneficio clinico, per quale ragioni negli ultimi anni l'interesse scientifico e commerciale verso gli antiossidanti è cresciuto moltissimo? Si tratta realmente di prodotti utili alla salute?

Cerchiamo di fare un po' di chiarezza.

Innanzitutto bisogna stabilire cosa si intende per composto antiossidante, anche perché il primo problema risiede proprio nel significato scientifico della parola "antiossidante", che rispecchia fundamentalmente una proprietà chimica piuttosto che biologica.

## **Cosa si intende per “antiossidante”?**

Da un punto di vista chimico, il termine "antiossidante" si riferisce alla proprietà di una qualsiasi sostanza di ritardare o inibire significativamente l'ossidazione della sostanza stessa. Tale facoltà dipende dalla capacità di un composto di donare elettroni, e in tal modo di stabilizzare molecole reattive (dell'ossigeno e dell'azoto) evitando così il processo ossidativo. Come spesso avviene in chimica, questa proprietà dipende anche dall'ambiente (temperatura, pH, concentrazione, presenza di altri composti) in cui avviene la reazione. Alcune sostanze che agiscono come antiossidanti in una determinata situazione possono trasformarsi in pro-ossidanti in un ambiente chimico differente.

Il rationale dell'impiego degli antiossidanti in vivo si basa sulla presunta capacità di tali sostanze di limitare o ridurre i danni indotti dallo stress ossidativo. Per stress ossidativo si intende uno sbilancio tra la produzione e i livelli di molecole reattive ossidanti da un lato, e i livelli e l'efficienza delle difese antiossidanti dall'altro. Il corpo genera molecole reattive e radicali liberi, come inevitabili sottoprodotti del metabolismo energetico. Altri radicali liberi derivano dal cibo che mangiamo, dall'aria che si respira, dall'azione della luce solare sulla pelle. I radicali liberi non necessariamente costituiscono un pericolo per i sistemi biologici, anzi rappresentano importanti molecole di segnale e armi di difesa nei confronti di organismi patogeni.

Quando però i livelli di radicali liberi diventano eccessivi, e/o le difese antiossidanti cellulari si riducono, si sviluppa un danno ossidativo a vari livelli (lipidi, proteine, DNA) che può portare a perdita di funzione, invecchiamento e morte cellulare. Per contrastare l'azione dei radicali liberi, le cellule e l'organismo hanno a disposizione una serie di meccanismi enzimatici o non-enzimatici, che costituiscono le difese antiossidanti endogene. Ad esempio il glutatione, un piccolo tripeptide, nella sua forma ridotta, è una molecola antiossidante endogena indispensabile per la difesa cellulare dai danni dello stress ossidativo.

**La nutrizione svolge un ruolo fondamentale nel mantenere l'efficacia delle difese enzimatiche antiossidanti.** Con il cibo infatti si assumono micronutrienti dotati di azione antiossidante intrinseca, elementi coinvolti nella struttura molecolare o nell'attività delle proteine antiossidanti, molecole in grado di stimolare la sintesi e la funzione del sistema antiossidante endogeno.

Vediamo ora di capire, a livello nutrizionale, quali di questi composti hanno ottenuto dalla Commissione Europea l'attributo di “contribuisce alla difesa dei danni ossidativi”. Tra le **vitamine solo tre - la vitamina E, la vitamina C e la B2** - hanno ottenuto l'indicazione “contribuisce alla protezione delle cellule dallo stress ossidativo”.

## **La vitamina E**

Per **vitamina E** in realtà si intende la famiglia dei derivati dell' $\alpha$ -tocoferolo (tocoferoli e tocotrienoli). Sono composti molto liposolubili, trasportati nelle lipoproteine plasmatiche e distribuiti a livello delle membrane cellulari e dei depositi di grasso, con la **funzione di inibire la propagazione della perossidazione degli acidi grassi poliinsaturi. Il ruolo critico della vitamina E nel controllo dei danni da stress ossidativo è sottolineato**

**dai gravi danni** (neuropatie periferiche, atassia cerebellare, retinopatie ect) **causati da una sua carenza** (malassorbimento o difetti genetici della molecola trasportatrice). La principale funzione fisiologica della vitamina E è quella di antiossidante in grado di bloccare la catena perossidativa lipidica, ed è parte integrante e insostituibile del sistema di difesa antiossidante cellulare.

### **La vitamina C (acido ascorbico)**

E' un agente riducente, cioè in grado di donare elettroni. Grazie a tale proprietà è uno dei più potenti antiossidanti del nostro organismo. E' particolarmente efficace nei confronti del *radicale superossido*, del *radicale idrossilico* e dell'*ossigeno singoletto*. Solubile in acqua, è presente a concentrazioni significative nel plasma (60 µmol/L) e in molti tessuti. Oltre ad agire come antiossidante è un cofattore essenziale per enzimi coinvolti nella biosintesi del collagene, della carnitina e di alcuni neurotrasmettitori. La vit. C protegge i tocoferoli dall'ossidazione, rigenerandone la forma ossidata.

### **La riboflavina**

E' una vitamina idrosolubile del gruppo B (vit. B2), gialla e fluorescente, ed è il precursore di coenzimi essenziali quali il *flavin mononucleotide* (FMN) e il *flavin adenina di nucleotide* o FAD. In questa forma la riboflavina funziona come catalizzatore per le reazioni di ossido riduzione e per il trasporto elettronico. Una carenza di riboflavina è associata ad aumento della perossidazione lipidica, fenomeno che viene rapidamente inibito da una sua supplementazione.

### **Microelementi con funzioni antiossidanti**

**Anche alcuni microelementi sono stati promossi come fattori nutrizionali in grado di ridurre i danni dello stress ossidativo cellulare: il selenio, lo zinco e il rame.** Gli elementi in traccia non sono intrinsecamente dei veri antiossidanti, ma rappresentano dei costituenti strutturali di enzimi antiossidanti endogeni e la loro assunzione condiziona la produzione di tali enzimi, favorendo efficacia e funzionalità delle difese antiossidanti cellulari.

#### **Il selenio**

E' un elemento in traccia a cui si attribuiscono notoriamente proprietà antiossidanti. Il selenio ha un ruolo estremamente rilevante come componente indiretto del sistema antiossidante endogeno, costituendo una parte strutturale di enzimi chiave per il funzionamento delle difese antiossidanti quali la glutatione perossidasi.

#### **Lo zinco**

Elemento presente in tutti i tessuti dell'organismo, ha un ruolo strutturale, regolatorio e catalitico essenziale in numerosi enzimi. Partecipa alla regolazione dell'espressione genica e nel controllo e nel funzionamento dei principali sistemi metabolici. Lo zinco partecipa anche al sistema di difesa antiossidante del corpo in maniera assai più variegata rispetto al selenio, stimolando la sintesi e l'attività di vari enzimi antiossidanti ed essendo un cofattore fondamentale per l'enzima antiossidante rame/zinco superossidodismutasi.

## Rame

Il rame è un elemento necessario per la salute di ogni organismo vivente. In particolare, nel corpo umano il rame è essenziale per il corretto funzionamento degli organi e dei processi metabolici; è anch'esso un componente di metallo enzimi che esercitano un'azione antiossidante.

## La valutazione di EFSA per le vitamine E, C e B2 e gli elementi selenio, zinco e rame

È importante sottolineare che sia per le vitamine E, C e B2 che per gli elementi selenio, zinco e rame, l'**EFSA** non ha valutato studi sull'uomo che dimostrassero una loro efficacia in vivo come antiossidanti nutrizionali, ma **ha semplicemente riconosciuto il ben noto ruolo biologico di antiossidanti svolto da queste sostanze essenziali**. Tra i punti di forza di queste sostanze sta, infatti, il fatto che bisogna necessariamente assumerle con la dieta e la loro carenza provoca tra i principali effetti un aumento del danno ossidativo. E' evidente però che anche altre vitamine (in particolar modo la vitamina A o meglio il suo precursore il beta-carotene), e altri elementi in traccia, possono sortire un'azione importante sulla regolazione delle difese antiossidanti, ma l'EFSA non ha considerato gli studi presentati a supporto di tali sostanze sufficienti a promuoverne un'indicazione salutistica specifica per la difesa dallo stress ossidativo.

## Ruolo dei "botanicals"

Nel regno vegetale esistono poi migliaia di composti dotati di attività antiossidante diretta o indiretta. Queste sostanze appartengono a diverse tipologie di molecole chimiche, tra le più importanti i polifenoli e i carotenoidi, che nella pianta assolvono a meccanismo di difesa dagli stress ambientali e dagli agenti patogeni. Gli effetti delle sostanze provenienti da piante o da erbe, comunemente denominate sostanze «botaniche», hanno subito una valutazione parziale da parte dell'EFSA e attualmente il processo di attribuzione dei claims per tali composti, incluso quello relativo alle proprietà antiossidanti, è sospeso a data da definirsi.

## I polifenoli

Comprendono un ampio gruppo (diverse migliaia di composti) di metaboliti secondari delle piante, che include i flavonoidi, gli isoflavoni, gli acidi fenolici, le proantocianidine, i tannini e i lignani. **Nell'uomo, frutta e verdura rappresentano la principale fonte alimentare di questi composti**. Sebbene siano dei non nutrienti, cioè non servono a fare energia o strutture, una volta assimilati con il cibo **i polifenoli sono in grado di interagire con la nostra biochimica**, attivando e regolando numerosi aspetti funzionali. Tra le sostanze maggiormente studiate vi sono le **antocianine** e le **procianidine del mirtillo**, come la delfinidina, le **catechine del tè**, come l'epigallo-catechin-3-gallato, uno **stilbene contenuto nell'uva e nelle arachidi**, il **resveratrolo**, il pigmento giallo che dà il colore al curry derivato dal tumeric, la **curcumina**. A livello scientifico, sono note da anni le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti di tali composti. **Queste sostanze sono in grado di stimolare i sistemi di riparazione cellulare, di amplificare le difese antiossidanti endogene, di inibire in maniera specifica l'azione delle molecole infiammatorie**. L'innescò di tale risposta difensiva è legata alla specifica capacità di alcuni polifenoli di modulare specifici meccanismi di segnale e fattori di trascrizione. Tra le azioni

più rilevanti vi è quella di attivare un fattore fondamentale per la sopravvivenza cellulare allo stress, l'**Nrf2**, che di per se è **in grado di aumentare in maniera specifica numerosi segnali di sopravvivenza, difesa antiossidante e rigenerazione cellulare**, ed è sempre più visto come una **molecola chiave per la terapia e la prevenzione di numerosi disturbi cronici età-correlati**, dalle malattie cardiovascolari, alle neurodegenerative e al fotoinvecchiamento cutaneo.

### **Polifenoli contenuti nell'olio d'oliva**

Nonostante non sia stato espresso dall'Autorità un parere completo per i botanici e gli estratti vegetali, di fatto **EFSA ha, però già valutato e autorizzato un claim per i polifenoli contenuti nell'olio di oliva, relativamente alla loro capacità di prevenire l'ossidazione delle LDL plasmatiche.**

In uno studio multicentrico condotto in Italia, Spagna, Danimarca Germania e Finlandia, a 200 persone sane è stato somministrato per tre settimane olio di oliva con alti, medi o bassi livelli di polifenoli (*Covas Ml et al. Annals of Internal Medicine 2006*). Si è osservato una riduzione lineare dei biomarcatori della perossidazione lipidica e delle LDL ossidate in associazione con l'aumento dei polifenoli contenuti nell'olio. **Sulla base di tale studio nutrizionale, quindi, EFSA, caso unico, ha riconosciuto un'azione protettiva dal danno ossidativo a un composto fitochimico, contenuto in un cibo caratterizzante la dieta mediterranea: l'olio di oliva.**

### **I carotenoidi**

Ben altra sorte hanno ricevuto i carotenoidi, storicamente considerati potenti antiossidanti nutrizionali. I carotenoidi sono un gruppo di molecole lipofile di origine vegetale che comprende composti quali il **licopene**, la **luteina**, la **zeaxantina** e soprattutto il **beta-carotene**, una provitamina A. In generale **i carotenoidi sono efficaci antiossidanti chimici, grazie alla loro azione di scavenger (letteralmente spazzini) di radicali liberi, e numerosi studi hanno evidenziato una correlazione tra una dieta ricca in carotenoidi e la riduzione di varie tipologie di malattie degenerative dell'invecchiamento.**

In particolare, un'ampia ricerca epidemiologica, lo studio '*Epidemiology of Vascular Aging*' (EVA), ha riscontrato che **bassi livelli ematici di carotenoidi** (quindi bassa assunzione con la dieta) **sono associati con un significativo aumento della mortalità** (*T.N. Akbaraly et al Br J Nutr 2009*). **Nonostante la mole di dati presente in letteratura, EFSA ha considerato gli studi presentati a favore delle proprietà antiossidanti, insufficienti a dimostrare una relazione causa effetto per i carotenoidi.**

Altre sostanze le cui evidenze scientifiche a supporto non sono state ritenute sufficienti sono il noto **coenzima Q-10** e l'**acido alfa-lipoico**, che non fanno parte del mondo delle piante. Queste molecole rientrano tra le sostanze appartenenti alla nostra biochimica, e fisiologicamente svolgono un ruolo rilevante nel controllo dei processi ossido-riduttivi.

Rispetto ai promossi presentano però un grave "difetto" per l'EFSA: non sono essenziali, cioè vuol dire che siamo in grado di sintetizzare queste sostanze senza necessariamente assumerle con la dieta o tramite supplementazione. Gli studi presentati all'EFSA non sono stati considerati adeguati a dimostrare che una loro somministrazione alimentare migliori le funzioni antiossidanti e la protezione dai danni ossidativi.

Queste bocciature, come molte altre legate a rivendicazioni diverse, **non significano necessariamente che queste sostanze non siano utili alla salute e alla difesa dallo stress ossidativo, ma semplicemente che gli studi forniti non erano sufficienti a dimostrarlo.**

Una delle **maggiori incongruenze** dell'azione di valutazione effettuata da EFSA, infatti, consiste nell'aver **definito i parametri di adeguatezza degli studi a supporto di un claim dopo aver espresso i pareri negativi. Le linee guida** su come impostare un trial nutrizionale per ottenere il claim sulla difesa dai danni dello stress ossidativo **sono state pubblicate lo scorso settembre, quando ormai i pareri negativi erano già stati espressi.**

Sebbene il futuro degli antiossidanti, da un punto di vista regolatorio si prospetta irto di difficoltà, il dato positivo è che nella coscienza dei consumatori si è comunque fortemente radicata l'idea che aumentare l'assunzione di sostanze antiossidanti da fonti naturali, in particolare frutta e vegetali, rappresenta una strategia nutrizionale fondamentale nella prevenzione di diverse malattie cronico-degenerative tipiche dell'invecchiamento.