

ADI FLASH N. 38

CONSIDERAZIONI SULL'UTILITA' DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON ANTIOSSIDANTI

*A cura di Stefania Agrigento
Biologa presso Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma
Consigliera ADI Lazio*

INTRODUZIONE

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS) costituite dall'anione superossido O_2^- , il perossido di idrogeno H_2O_2 e il radicale ossidrilico OH , non sono solo implicate nello stress ossidativo, ma secondo molte evidenze sembra funzionino come molecole di segnalazione che prevengono o ritardano una serie di malattie croniche ed in ultimo prolungano la durata della vita. Mentre alti livelli di ROS causano danni cellulari e promuovono l'invecchiamento, bassi livelli sembrano migliorare i meccanismi di difesa sistemici inducendo una risposta adattativa; questo concetto è stato chiamato oressimo mitocondriale o mitohormesi.(1)

Cercare di contrastare lo stress ossidativo con composti farmacologici di sintesi o naturali potrebbe interferire con i meccanismi di difesa mediati da basse dosi di ROS, dimostrando che alcuni antiossidanti non solo sono inutili ma possono diventare anche dannosi.

Lo stress ossidativo è stato considerato come la causa principale dell'invecchiamento fin da quando, nel 1956, D. Hartman la propose nella sua "Teoria dell'invecchiamento da radicali liberi" (2,3). Questa teoria parte dall'osservazione che le cellule dell'organismo vengono danneggiate dall'eccessiva produzione di radicali liberi durante i normali processi fisiologici di respirazione e metabolismo cellulare.

I mitocondri, infatti, generano oltre il 90% di tutte le specie di ossigeno reattivo intracellulare (ROS), questo processo instaura delle reazioni a catena, che danneggiano alcuni componenti cellulari (fosfolipidi di membrana, DNA, proteine). A livello fisiologico i radicali liberi vengono neutralizzati da sistemi enzimatici specifici (superossidodismutasi (SOD), catalasi, glutatione perossidasi) e dalle sostanze antiossidanti come la vitamina C, la vitamina A, il Beta carotene e la vitamina E.

ULTIMI DATI CONSOLIDATI

Negli ultimi decenni sono stati investiti importanti sforzi nella ricerca per dimostrare l'esattezza della Teoria di Hartman, a tal proposito sono state studiate e proposte strategie per la prevenzione di malattie croniche e per ritardare l'invecchiamento negli esseri umani, mediante l'utilizzo di sostanze naturali o artificiali, i risultati ottenuti si sono rivelati incoerenti e conflittuali, poiché si è visto che la relazione tra livelli di ROS e invecchiamento non è lineare.(4,5).

Studi su *Caenorhabditis elegans*, hanno mostrato che i livelli di SOD sono direttamente correlati alla durata della vita, evidenza che suggerisce come la capacità di combattere i radicali liberi sia correlata a una maggiore aspettativa di vita. (6,7)

Al contrario la maggior parte degli studi sull'uomo ha trovato una mancanza di effetti (8,9,10,11) altri suggerivano addirittura effetti negativi come la promozione della crescita del cancro o l'induzione di malattie con conseguente impatto negativo sulla durata della vita(12)

Non solo, secondo la Revisione di Bjelakovic G et al. (8) che ha preso in esame 78 studi clinici randomizzati con 296.707 partecipanti sulla prevenzione primaria, non c'è alcuna prova per sostenere che antiossidanti come beta-carotene, vitamina A, vitamina C, vitamina E e selenio) possano apportare dei benefici, addirittura il beta-carotene e la vitamina E in alcuni casi sembrano aumentare la mortalità (13,14,15,16).

RAPPORTO TRA HIGHLIGHTS –CLINICO NUTRIZIONALI DEL TEMA E RICADUTA NELLA PRATICA CLINICA

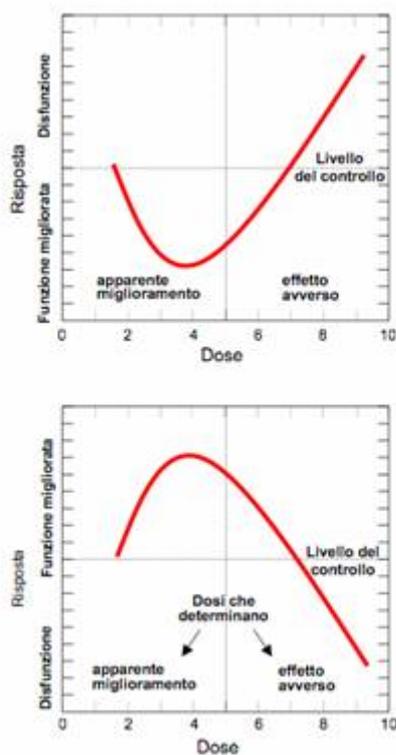
Gli Studi recenti si sono focalizzati sul mitocondrio come sede principale della connessione fra radicali liberi e invecchiamento, negli ultimi anni è emerso che i ROS mitocondriali (mtROS) sono importanti molecole di segnalazione che intervengono nei cambiamenti fisiologici, cellulari e sistemici. (17,18)

Se i ROS servono come molecole di segnalazione, sembra probabile che possano esercitare funzioni specifiche e contrarie. Possono cioè essere prodotti in eccesso dal mitocondrio stesso non solo in relazione a situazioni patologiche, ma anche in seguito all'azione di molecole che segnalano la scadenza programmata geneticamente (morte cellulare programmata o apoptosi), ovvero mediante la liberazione nel citoplasma di fattori mitocondriali dovuta all'azione dei ROS, oppure possono essere prodotti in basse dosi per promuovere la salute generale e in particolare la durata della vita.

Questo tipo di risposta bifasica a sostanze potenzialmente dannose è stato chiamato " "hormesis " da ormao : stimolare e viene considerata una funzione adattativa.

La curva dose/risposta può essere raffigurata da una U diritta o rovesciata a seconda dell'endpoint considerato: è dritta se viene valutato un danno all'organismo (alterazione di funzioni fisiologiche, mortalità o incidenza di malattie), è rovesciata se si considerano funzioni quali accrescimento o sopravvivenza. fig 1

Figura 1



CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'integrazione con alcuni antiossidanti sembrerebbe a volte inutile o addirittura dannosa; in linea con il concetto di oressimo mitocondriale l'aggiunta di alcune vitamine bloccherebbe la risposta adattativa che promuove la capacità di difesa antiossidante endogena.

Gli antiossidanti, quindi, dovrebbero essere considerati come medicinali ed essere sottoposti ad una attenta valutazione prima di ritenere utile la loro somministrazione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Michael Ristow, Kathrin Schmeisser :Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (Ros),Dose-Response 2014
- 2) Harman Dj Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. Gerontol. 1956
- 3) Harman D. :The biologic clock: the mitochondria? J Am Geriatr Soc. 1972
- 4) Kim Y, Sun H. :Functional genomic approach to identify novel genes involved in the regulation of oxidative stress resistance and animal lifespan. Aging Cell. 2007;
- 5) Perez VI, et All. :Is the oxidative stress theory of aging dead? Biochim Biophys Acta. 2009;
- 6) Johnson TE et All. :Relationship between increased longevity and stress resistance as assessed through gerontogene mutations in Caenorhabditis elegans. Exp Gerontol. 2001;
- 7) Shibamura A, Ikeda T, Nishikawa Y.: A method for oral administration of hydrophilic substances to Caenorhabditis elegans: effects of oral supplementation with antioxidants on the nematode lifespan. Mech Ageing Dev. 2009;
- 8) Bjelakovic G, et All.: Cochrane Database Syst Rev « Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases ». 2012;
- 9) Virtamo J, et All.: Effects of supplemental alpha-tocopherol and beta-carotene on urinary tract cancer: incidence and mortality in a controlled trial (Finland) Cancer Causes Control. 2000;
- 10) Cook NRet All.: A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. Arch Intern Med. 2007
- 11) Lin J, et All. :Vitamins C and E and beta-carotene supplementation and cancer risk: A randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2009
- 12) Lonn E, et All. : Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2005
- 13) Lippman SM et All. : Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) JAMA. 2009
- 14) Klein Eric A.:Vitamin E and risk of prostate Cancer: Updated Results of the Selnium and Vitamin E Cancer Prevention Trial(SELECT) JAMA 2011
- 15) Studo ATBC Alpha –tocopherol, beta carotene Cancer prevention study 1995
- 16) Studio CARET Beta carotene and Retinol Efficacy Trial 2004
- 17) Mittler R, et All.: ROS signaling: the new wave? Trends Plant Sci. 2011
- 18) Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. Mol Cell. 2012