

Polifenoli, le piccole molecole che allungherebbero la vita

Vitalia Murgia

Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)

Indirizzo per corrispondenza: vitalia.murgia@tin.it

Polyphenols, the small molecules that may increase life span

Key words: Polyphenols, phytochemical, life span, fruit, vegetables, alimentary integrators

Abstract In the last decades epidemiological clinical researches confirmed that diets rich in fruit and vegetables improve the quality of life, reduce the risk of some types of tumours, the incidence of cardiovascular diseases and positively correlate with increased life spans. This is to be attributed to their richness in phytochemicals, which are substances showing high anti-oxidant power. The bioavailability and the biological activity of each phytochemical are connected to the interactions and potentiating effect among the various phytochemicals present in fruit and vegetables. Therefore, it is not possible to say that purified phytochemicals contained in alimentary integrators are as beneficial for health as those contained in fruit and vegetables.

È noto da tempo che le diete ricche di frutta e verdura migliorano le condizioni di salute, riducono il rischio di alcuni tipi di tumore, l'incidenza delle malattie cardiovascolari e correlano positivamente con un'aumentata sopravvivenza. Questo viene attribuito alla loro ricchezza in sostanze antiossidanti e al tipo e alla qualità dei componenti dei cibi che vengono assorbiti.

Le sostanze antiossidanti sono preziose per aiutare il nostro organismo a mantenere condizioni di equilibrio tra il livello di sostanze ossidanti, che si producono in seguito a processi metabolici di varia natura, e i sistemi di difesa antiossidanti. Lo "stress ossidativo" che si determina quando siamo in una condizione di alterato equilibrio è dovuto a un eccesso di radicali liberi (vedi Box 1).



Vegetali e frutta contengono oltre ad acqua, fibre, vitamine, acidi organici anche delle quantità significative di composti bioattivi che vengono definiti phytochemical (sostanze chimiche di origine vegetale). Esistono molte migliaia di phytochemical, che pare agiscano sinergicamente per esercitare il loro effetto benefico sulla salute umana^{1,2}.

I phytochemical hanno una forte attività antiossidante e antiproliferativa e la maggior parte dell'attività antiossidante totale è legata non all'azione di una singola sostanza ma al sinergismo di tutte le varie sostanze che un alimento contiene.

Sembra comunque che queste sostanze non agiscano solo grazie al loro potere antiossidante³, ma esercitino il loro effetto anche a livello molecolare interagendo direttamente con specifici enzimi e recettori e modulandone la funzione⁴.

Esistono numerose classi di phytochemical tra i quali i terpenoidi estesamente distribuiti nel regno vegetale con lo scopo di proteggere le piante dalle stesse specie reattive dell'ossigeno che danneggiano le cellule umane, di questi i più studiati sono i carotenoidi; i fitosteroli che pare competano con il colesterolo introdotto con i cibi impedendone l'assorbimento da parte dell'intestino; i glucosinolati miscela di più di 130 composti oggetto di speciale interesse perché alcuni dei loro metaboliti hanno mostrato una azione chemoprotettiva in modelli animali, attraverso l'induzione di enzimi detossificanti; i solfuri di allile che sembrano possedere azione antimutagenica e anticarcinogena; l'acido lipoico e l'ubiquinone (coenzima Q) importanti antiossidanti; gli indoli, e molti altri ancora. Tra i phytochemical di maggiore interesse per le influenze benefiche che esercitano sulla salute dell'uomo ci sono i polifenoli, i più abbondanti composti antiossidanti assunti con la dieta. L'assunzione totale giornaliera può essere più elevata di 1 g/die, 10 volte più elevata di quella della vitamina C e 100 volte più alta di quella della vitamina E e dei carotenoidi⁵. Nella *Tabella I* sono riportati alcuni dei phytochemical più studiati.

La fonte maggiore di polifenoli risultano essere la frutta e le bevande (succo di frutta, vino, caffè, tè, cioccolata e birra). I vegetali, legumi e i cereali contribuiscono in quantità minore (vedi *Tabella II*).

La quercetina, il più importante flavonolo, è contenuto in molti cibi e bevande ed è particolarmente abbondante nelle cipolle e nel tè. I flavoni sono meno frequenti e si ritrovano soprattutto nel peperone rosso dolce (luteolina) e nel sedano (apigenina). I principali flavanoli sono catechine e sono molto abbondanti nel tè, altre fonti di flavanoli sono la cioccolata e il vino rosso.

L'apporto di isoflavoni è garantito solo dalla soia e dai prodotti derivati. I semi di soia essiccati contengono circa 1 mg di genisteina e daidzeina per grammo. A queste sostanze è stata dedicata molta attenzione per la loro dimostrata efficacia nel determinare un significativo rallentamento dell'osteoporosi e un aumento della mineralizzazione ossea.

L'effetto benefico dei polifenoli dipende dalla quantità assunta e dalla loro biodisponibilità che varia in maniera importante.

In genere i polifenoli e i loro metaboliti sono eliminati rapidamente dal plasma per cui è necessario assumerli giornalmente con la dieta per mantenere concentrazioni plasmatiche adeguate alle necessità dell'organismo.

Il metabolismo delle antocianine sembra differire da quello di altri polifenoli. Infatti, mentre i flavonoidi sono generalmente rintracciabili nel plasma e nelle urine in forma di metaboliti solfati o glucuronidati con solo tracce delle forme originali, i soli metaboliti identificati delle antocianine sono dei glucosidi immodificati. Le basse dosi di polifenoli che si riscontrano nel plasma non darebbero ragione della potente azione antiossidante di questi composti, si ipotizza pertanto che non siano stati ancora identificati alcuni loro metaboliti responsabili degli effetti e/o che l'intestino abbia un ruolo importante nel determinarne l'azione.



Non è del tutto noto quale sia il ruolo della flora batterica intestinale nell'influencare la biodisponibilità dei polifenoli, anche se sa che influenza la considerevole variabilità, da un soggetto all'altro, nella risposta metabolica agli isoflavoni di soia. Tale variabilità è collegata alla capacità individuale di conversione della daidzeina in equolo, cosa che si verifica solo nel 35% della popolazione. L'entità della trasformazione è legata al tipo di microflora, al tempo di transito intestinale e al pH, fattori che possono essere influenzati dalla dieta, dai farmaci assunti, da malattie intestinali e da interventi chirurgici. Esistono pertanto due distinti gruppi di persone, "produttori" e "non produttori" di equolo⁶, ed è da questa conoscenza che deriva la possibilità di interpretare correttamente i risultati controversi di alcuni studi sull'efficacia della soia nel trattamento o nella prevenzione delle patologie ormono-dipendenti⁷. Gli effetti degli isoflavoni di soia a livello fisiologico sembrano dipendere da altri metaboliti non ancora identificati.

Rimane controverso l'utilizzo degli isoflavoni nella prevenzione dei tumori ormoni-dipendenti o come alternativa "naturale" alla terapia ormonale classica durante la menopausa. Si conosce poco sui possibili effetti endocrini della daidzeina e genisteina della soia nell'infanzia. La sicurezza degli isoflavoni, contenuti nelle formule per lattanti a base di soia, è stata studiata recentemente in relazione ai possibili effetti ormonali, a una eventuale riduzione della fertilità e all'incremento delle disfunzioni sessuali e ne è stato tracciato un profilo di sicurezza accettabile⁸.

Come si è detto i polifenoli hanno una potente azione antiossidante in vitro essendo in grado di agire da scavenger per molte specie reattive dell'ossigeno. Viste le forti evidenze sulla associazione tra danno ossidativo e patogenesi delle

più importanti malattie degenerative, è stato logico attribuire l'azione benefica dei polifenoli sulla salute al loro potere antiossidante.

Le reali attività biologiche e le azioni svolte dai polifenoli e dai loro metaboliti devono essere, però, ancora completamente chiarite. Si è visto di recente che il resveratrolo, un piccolo polifenolo rintracciabile nel vino e nella buccia degli acini d'uva, è in grado di attivare la sirtuina (SIRT1), enzima appartenente a una famiglia di deacetilasi che sembrano siano coinvolte nel favorire una migliore sopravvivenza in vari organismi viventi.

Halliwell⁹ e altri propongono, addirittura, che gli effetti protettivi di queste sostanze si verifichino prima dell'assorbimento delle stesse da parte del tratto gastrointestinale. Questo renderebbe ragione dell'effetto protettivo dei cibi ricchi in flavonoidi nei confronti dei tumori gastrici e del colon.

Nel sangue si ritrovano valori di polifenoli che non superano 1micromol/l, dopo l'ingestione di cibi che ne contengono abbondanti quantitativi, concentrazioni molto più elevate sono rilevabili nello stomaco e nel colon. Nell'intestino sono presenti composti fenolici non assorbiti derivati dalla dieta e prodotti del metabolismo dei batteri intestinali.

Il metabolismo microbico ha probabilmente una importanza cruciale dato che molti polifenoli grazie a questo vengono scissi in composti più semplici comuni a molti di loro. Per esempio l'isoflavone daidzeina è convertito in equolo dalla microflora intestinale nel 30-40% della popolazione e l'equolo in questi soggetti viene assorbito e si ritrova in circolo. Ci sono forti evidenze che i soggetti "equolo produttori" beneficino di più dell'azione degli isoflavoni di soia, chiaro esempio di come la microflora possa giocare un ruolo nel trasformare un polifenolo in un suo metabolita molto più attivo e

assorbibile. Anche per le antocianidine, assorbite in maniera molto limitata nella forma completa, si ipotizza l'esistenza di un metabolita attivo che non si è stati ancora in grado di identificare. Alcuni metaboliti a basso peso molecolare sono stati identificati dopo il consumo di procianidine del cacao anche se non se ne conosce l'effetto biologico. Si suppone pertanto che sia i polifenoli sia i prodotti del loro metabolismo, a opera della flora batterica intestinale, possano esercitare importanti effetti benefici nel tratto gastrointestinale.

Ci sono evidenze che questo metabolismo microbico è rilevante e che le diete ricche in polifenoli possono influenzare la flora batterica. La concentrazione di polifenoli nelle feci, è ampiamente variabile ed è sicuramente influenzata in maniera importante dalla dieta.

Si ipotizza anche che i flavonoidi e altri composti fenolici possano esercitare il loro effetto protettivo nel tratto gastrointestinale con una azione in loco di scavenging dei radicali liberi, o di stimolazione di enzimi che metabolizzano tossine o di enzimi antiossidanti. Il tratto gastrointestinale è, infatti, costantemente esposto alle specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, molte delle quali introdotte con la dieta, altre prodotte per attivazione dei fagociti nell'intestino. Lo stesso ferro introdotto con la dieta non viene di solito completamente assorbito e può rappresentare un fattore pro-ossidante a livello del colon e del retto.

Si ipotizza anche che i polifenoli possano interferire con la biodisponibilità di molte sostanze cancerogene, sostanze tossiche, alcuni farmaci modificando l'attività di enzimi coinvolti nel loro metabolismo. Una migliore conoscenza della biodisponibilità dei vari polifenoli, quali la cinetica, l'assorbimento, l'accumulo o l'eliminazione, il metabolismo da parte della flora batterica dovrebbero facilitare la comprensione dei loro effetti biologici¹⁰. Per esempio sapere se un individuo è equolo o non-equolo produttore potrebbe permetterci di prevedere una sua diversa risposta agli isoflavoni di soia.

Sono necessarie ulteriori ricerche sulla biodisponibilità di queste sostanze perché si possano meglio comprendere sia il livello effettivo di correlazioni tra assunzione di polifenoli e risultati favorevoli sulla salute emersi negli studi epidemiologici sia la loro effettiva biodisponibilità e attività biologica.

È ormai confermato che i benefici sull'organismo non sono da ascrivere al singolo phytochemical, il valore antiossidante dei phytochemicals contenuti in 100 g di mela è equivalente a quello di 1500 mg di vitamina C, in altre parole la vitamina C contenuta nella mela contribuisce solo per lo 0,4% alla sua attività antiossidante totale. L'assunzione contemporanea di più frutti determina un sinergismo d'azione importante e fa aumentare di molte volte la potenza antiossidante rispetto a quella ottenibile con la stessa quantità del singolo frutto. 200 g di una macedonia di arancio, mela, uva e mirtilli hanno un potere antiossidante simile a quella di 1000 mg di mirtilli.

La biodisponibilità e l'attività biologica del singolo phytochemical sono legate alle interazioni e all'effetto potenziante tra i vari phytochemical presenti nel frutto o nel vegetale.

Non è così scontato che un phytochemical purificato comporti gli stessi benefici sulla salute dei phytochemical assunti con i cibi o con combinazioni di cibi.

I trial clinici sino a ora realizzati porterebbero a credere che il singolo composto attivo estratto dal frutto o dal vegetale perda parte della sua biodisponibilità e/o della sua attività biologica.

Sembra che i phytochemical assunti singolarmente sotto forma di supplementi dietetici non abbiano gli stessi effetti preventivi di quando vengono assunti nella combinazione naturale creata da madre natura e che supplementazioni con singoli principi attivi isolati e utilizzati a dosaggi elevati abbiano anche determinato la comparsa di effetti negativi¹¹.

Per esempio è stato interrotto di recente, per eventi avversi inattesi¹² un trial che valutava i potenziali effetti del resveratrolo nel trattamento del mieloma multiplo.

Pertanto prima di farsi trascinare da esagerati entusiasmi sull'utilizzo, come integratori della dieta, di singoli phytochemical o combinazioni di phytochemical è indispensabile quindi tracciarne in maniera molto prudentiale un preciso profilo di sicurezza.

Compito del pediatra a questo proposito è di vigilare sugli stili alimentari dei bambini stimolando il consumo abituale di frutta e verdura.

Alimenti	Phytochemical
Aglione, cipolla, erba cipollina, porro ecc.	Solfuri di allile
Crocifere (broccoli, cavolfiore, cavolini di Brussel ecc.)	Indoli/Glucosinolati
Solanacee (patate, pomodori)	Licopene
Umbellifere (carote, sedano, prezzemolo ecc.)	Carotenoidi, poliacetileni, Phthalidi
Asteracee (cardo mariano)	Silimarina
Agrumi (arancio, limone, pompelmo)	Monoterpeni (limonene), Carotenoidi
Uva, mirtilli, ciliegie, mele, anguria, melagrana	Acido ellagico, Fenoli, Flavonoidi
Fagioli, cereali, soia ecc.	Isoflavoni, acido fitico, saponine
Erbe, spezie (zenzero, menta, timo, origano, finocchio, curcuma, ecc.)	Gingeroli, flavonoidi, monoterpeni (limonene)
Liquirizia, Tè verde	Catechine, polifenoli
Vino rosso	Resveratrolo

	Origine (quantità)	Contenuto in Polifenoli	
		Per peso o volume mg/kg peso fresco (o mg/l)	Per porzione mg/porzione
Acidi idrossibenzoici ^{2,6}	Mora (100 g)	80-270	8-27
Acido protocatecuico	Lampone (100 g)	60-100	6-10
Acido gallico	Ribes nero (100 g)	40-130	4-13
Acido idrossibenzoico-p	Fragola (200 g)	20-90	4-18
Acidi idrossicinnamici ^{2,5-7}	Mirtillo (100 g)	2000-2200	200-220
Acido caffeico	Kiwi (100 g)	600-1000	60-100
Acido clorogenico	Ciliegia (200 g)	180-1150	36-230
Acido ferulico	Melanzana (200 g)	600-660	120-132
Acido sinapico	Mela (200 g)	50-600	10-120
	Pera (200 g)	15-600	3-120
	Carciofo (100 g)	450	45
	Patata (200 g)	100-190	20-38
	Farina di grano (75 g)	310	23
	Farina: frumento, riso, avena (75 g)	70-90	5-7
Antocianine ⁸⁻¹⁰	Melanzana (200 g)	7500	1500
Cianidina	Mora (100 g)	1000-4000	100-400
Pelargonidina	Ribes nero (100 g)	1300-4000	130-400
Peonidina	Mirtillo (100 g)	250-5000	25-500
Delfinidina	Uva nera (200 g)	300-7500	60-1500
Malvidina	Ciliegia (200 g)	350-4500	70-900
	Fragola (200 g)	150-750	30-150
	Vino rosso (100 ml)	200-350	20-35
	Cavolo rosso (200 mg)	250	50
Flavonoli ¹¹⁻¹⁸	Cipolla gialla (100 mg)	350-1200	35-120
Miricetina	Pomodori ciliegia (200 g)	15-200	3-40
	Broccoli (200 g)	40-100	8-20
	Mirtillo (100 g)	30-160	3-16
	Ribes nero (100 g)	30-70	3-7
	Albicocca (200 g)	25-50	5-10
	Mela (200 g)	20-40	4-8
	Fagiolini, verdi o bianchi (200 g)	10-50	2-10
	Uva nera (200 g)	15-40	3-8
	Pomodoro (200 g)	2-15	0,4-3,0
	Vino rosso (100 ml)	2-30	0,2-3
Flavoni ^{11-12, 14, 18}	Prezzemolo (5 g)	240-1850	1,2-9,2
Flavanoni ¹⁹⁻²¹	Succo d'arancia (200 ml)	215-685	40-140
Esperetina	Succo di pompelmo (200 ml)	100-650	20-130
Naringenina	Succo di limone (200 ml)	50-300	10-60
Flavanolo monomerico	Cioccolato (50 g)	460-610	23-30
Catechina	Fagioli (200 g)	350-550	70-110
Epicatechina	Albicocca (200 g)	100-250	20-50
	Ciliegia (200 g)	50-220	10-44
	Uva (200 g)	30-175	6-35
	Pesca (200 g)	50-140	10-28
	Mora (100 g)	130	13
	Mela (200 g)	20-120	4-24
	Tè nero (200 ml)	60-500	12-100
	Tè verde (200 ml)	100-800	20-160

Tratta da: Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004;79:727-47 (modificata).

BOX 1 - STRESS OSSIDATIVO, RADICALI LIBERI E SISTEMI ANTIOSSIDANTI

Durante i processi metabolici dell'organismo, anche per l'esposizione a numerose sostanze nocive esogene, processi

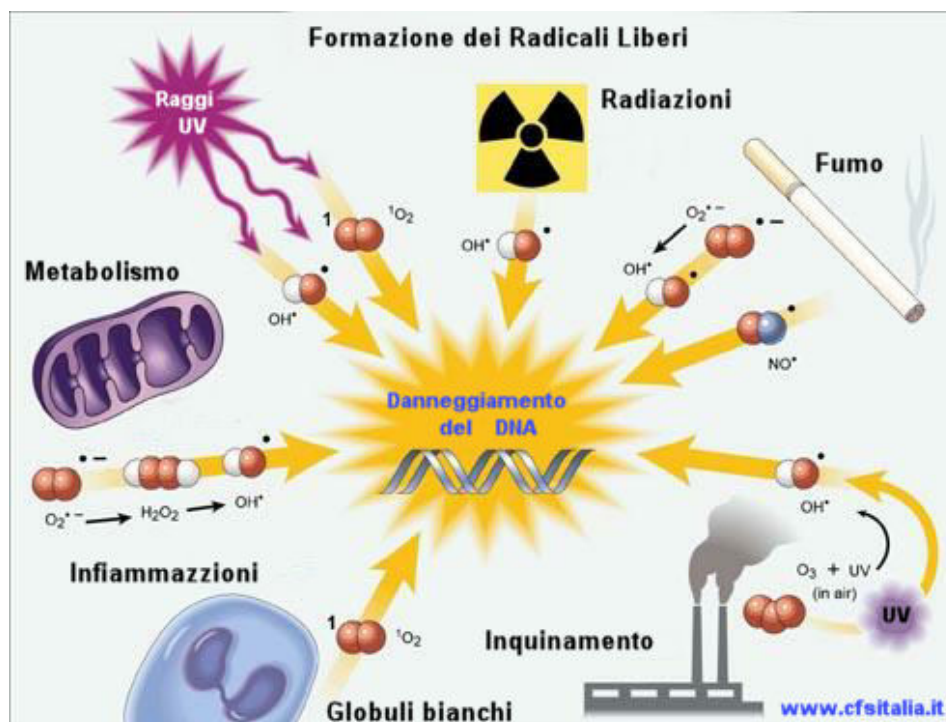
infiammatori ecc., si verificano numerosi processi ossidativi non solo a carico dei principi nutritivi ma anche di vari coenzimi e di strutture coinvolte nel metabolismo stesso: membrana cellulare, citoplasma, mitocondrio ecc.

L'organismo è dotato di meccanismi di difesa "riducenti" che riparano gli effetti legati alla ossidazione. Con il passare degli anni i processi riducenti diventano però sempre meno efficienti e molti processi di ossidazione a carico di varie strutture non riescono ad andare incontro a processi di riparazione.

Si formano in questo modo i radicali liberi, specie chimiche ad alta energia che contengono un elettrone spaiato.

Questi originano da processi di scissione omolitica in cui due atomi uniti da un legame covalente si separano mantenendo ciascuno l'elettrone che originariamente contribuiva a forma-

re il legame. Si generano in questo modo le specie reattive dell'ossigeno ROS: il radicale ossidrilico ($\bullet\text{OH}$), il radicale perossidrilico ($\bullet\text{OOH}$), l'anione superossido ($-\text{O}_2^-$), il perossido di ossigeno (H_2O_2); e dell'azoto RNS: l'ossido nitrico NO e il radicale perossinitrico che si forma per la reazione tra ossido nitrico e radicale superossido.



La produzione di queste sostanze ossidanti e/o la compromissione dei sistemi di difesa possono essere dovuti a svariati processi fisiologici e patologici quali reazioni metaboliche, invecchiamento cellulare, infiammazione, infezioni ecc. e fattori esogeni quali radiazioni ionizzanti, sostanze tossiche, fumo, agenti xenobiotici vari. Le specie reattive sono capaci di danneggiare tutte le principali macromolecole, causando un danno tissutale e cellulare alla base di molte malattie infettive e non infettive a carattere cronico-degenerativo.

Nell'organismo esistono potenti sistemi "riducenti" che rimuovono gli effetti negativi dovuti all'ossidazione e impediscono il danneggiamento delle strutture dell'organismo. Si tratta di sistemi complessi di natura enzimatica e non enzimatica che le cellule utilizzano per difendersi dagli effetti negativi dei radicali liberi. Alla protezione delle strutture citoplasmatiche contribuiscono sistemi enzimatici antiossidanti, quali ad esempio la superossido-dismutasi e la catalasi che intervengono rispettivamente su ione superossido e acqua ossigenata.

A livello extracellulare agiscono molte sostanze non enzimatiche di origine endogena o esogena dette scavenger. Tra le sostanze esogene ritroviamo alcuni minerali che sono cofattori degli enzimi appartenenti ai sistemi antiossidanti: Zn, Cu, Mn, Se, di cui è indispensabile pertanto assicurare un adeguato apporto con la dieta, alcune vitamine, la vitamina C che è una delle sostanze con la maggiore azione riducente, la vitamina E che interviene nella protezione delle lipoproteine LDL dai processi di lipoperossidazione, i carotenoidi

e i polifenoli. Tra questi ultimi, è in particolare ai flavonoidi che viene attribuita una forte attività antiossidante ed essi agirebbero con due meccanismi diversi, neutralizzando direttamente il radicale libero o formando con esso un composto inattivo (scavenger del radicale) o potenziando i sistemi di difesa dell'organismo.

Bibliografia

- Liu RH. Potential synergy of phytochemical in cancer prevention: mechanism of action. J Nutr 2004;134(12 Suppl):3479S-85S. Review.
- Liu R. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combination of phytochemical. Am J Clin Nutr 2003;78(suppl 3):517S-20S.
- Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. Am J Clin Nutr 2005;81(suppl):215S-7S.
- Baur JA, Sinclair DA. What is Xenohormesis? American Journal of Pharmacology and Toxicology 2008;3:149-56.
- Scalbert A, Williamsom G. Dietary Intake and Bioavailability of Polyphenols. J Nutr 2000;130(8S Suppl):2073S-85S. Review.
- Carrattù B, Sanzini E. Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetale. Ann Ist Super Sanità 2005;41:7-16.
- Setchell K, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. J Nutr 2002;132:3577-84.

- Miniello VL, Moro GE, Tarantino M, Natile M, Granieri L, Armenio L. Soy-based formulas and phyto-estrogens: a safety profile. *Acta Paediatr Suppl* 2003;91:93-100.
- Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Health promotion by flavonoidi, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct o in direct effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr* 2005;81(suppl):268S-76S.
- Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81(suppl):243S- 55S.
- Liu R. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combination of phytochemical. *Am J Clin Nutr* 2003;78(suppl 3):517S-20S.
- ClinicalTrial.gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00920556>.