



***Vitamine
e
antiossidanti***

Prof. Edgardo Canducci

Radicali liberi

I **radicali liberi** sono atomi, molecole o complessi molecolari con **uno o più elettroni spaiati**, sintetizzati nel corso di reazioni chimiche.

Questa **conformazione** li rende altamente instabili e pronti a **reagire** con **atomi** o **molecole** vicini a cui poter sottrarre **almeno un elettrone**.

I **radicali liberi** sono **specie reattive dell'ossigeno (ROS)** o dell'**azoto (RSN)**; tra i primi si distinguono **specie radicaliche** (**anione superossido** $O_2^{\bullet-}$, **radicale idrossile** HO^{\bullet} , **radicale perossile** ROO^{\bullet} , **radicale idroperossido** HO_2^{\bullet}) e **non radicaliche** (**ossigeno singoletto** $^1O_2^{\bullet}$, **ozono** O_3 , **perossido di idrogeno** H_2O_2); tra i secondi quelli di maggior interesse sono l'**ossido di azoto (NO)** e il **perossinitrito (ONOO⁻)**.



Radicali liberi

I *radicali liberi* possono essere *elettricamente positivi, negativi* o *neutri*.

In genere hanno *vita media breve*, tuttavia la loro stabilità è molto *variabile*, per alcuni come il metile ($\cdot\text{CH}_3$) il tempo di vita è dell'ordine dei *nanosecondi*, per altri come il superossido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) è dell'ordine dei *millisecondi*, per altri ancora i tempi di vita sono variamente lunghi e in questo caso i radicali sono definiti *stabili*.

I *radicali liberi* possono formarsi da un composto organico per *rottura* di un *legame covalente* con formazione di frammenti che trattengono un elettrone del doppietto legante.

La maggior parte delle reazioni organiche forma *radicali liberi* che sono, come detto, composti *instabili* e fortemente *reattivi*, possedendo un numero *dispari* di *elettroni*.





Radicali liberi...

I *radicali liberi* possono formarsi a seguito di reazioni *enzimatiche* e *non enzimatiche*.

I *mitocondri* sono considerati la fonte principale di *ROS* cellulari poiché i *radicali superossido* sono generati *costantemente* lungo la catena di trasporto degli elettroni e possono essere convertiti in H_2O_2 e altre specie reattive dell'ossigeno.

Durante il processo di *trasporto* degli elettroni il *4-5%* dell'*ossigeno* non è completamente ridotto ad acqua ma forma *prodotti intermedi* dell'*ossigeno* altamente *reattivi*.

Nella cellula, i *ROS* oltre che nei mitocondri, sono generati anche in *altri compartimenti* e da molti *enzimi*.





Radicali liberi...

I **ROS** se presenti in basse dosi (*fisiologiche*) sono modulatori positivi.

Promuovano, infatti:

- l'*espressione* dei *geni* che sintetizzano molecole ad azione *antiossidante*;
- sono *molecole segnale*;
- partecipano alla *difesa antimicrobica*.

Il fattore di *trascrizione* nucleare *eritroide-2 (Nrf2)* è un fattore di trascrizione che regola l'*espressione genica* di una grande varietà di *enzimi citoprotettivi antiossidanti*.





Radicali liberi...

I **ROS** possono agire come **molecole segnale** capaci di influenzare la **funzione**, la **proliferazione** e il **differenziamento** della **cellula**.

Lo ione **superossido** è usato dal **sistema immunitario** per **uccidere** i **microrganismi patogeni**.

Mediante **fagocitosi** il patogeno è **internalizzato** nel **fagocita**, al cui interno è prodotto l'**anione superossido**, in grandi quantità, dalla **NADPH ossidasi**.

La specie radicalica prodotta (l'**anione superossido**) è utilizzata nell'**eliminazione**, O_2^- dipendente, degli **agenti patogeni**





Radicali liberi...

Negli organismi si trovano:

- *radicali liberi* di origine *endogena*, derivati da costituenti dei tessuti e/o da metaboliti;
- *radicali liberi* di origine *esogena*, derivati da *alimenti*, *farmaci*, *cosmetici*, ecc.

Normalmente i *radicali liberi endogeni* sono neutralizzati da *meccanismi fisiologici* operanti nelle cellule.

Questi meccanismi sono a carico di sostanze di origine esogena, come *tocoferoli* e *β -carotene*, che hanno proprietà *antiossidanti*, nonché diversi enzimi come le *superossidodismutasi* in grado di favorire la trasformazione del superossido in H_2O_2 e ossigeno molecolare.





Radicali liberi...

Un altro enzima che agisce e opera a questi livelli, vale a dire nelle cellule è la **glutathioneperossidasi**, largamente presente nelle cellule animali e di conseguenza anche umane.

Gli studi sui **radicali liberi** attualmente interessano un gran numero di **reazioni**: l'**attività biochimica** dei **mitocondri**, le **reazioni perossidative** negli **eritrociti**, la **fagocitosi**, la **tossicità** dell'**ossigeno**, la **tossicità** di molte **sostanze esogene** (inquinanti atmosferici), la **struttura** di **pigmenti fisiologici** (melanina) e **patologici** (lipofucsina), le **alterazioni** e la **riparazione** del **DNA**.





Radicali liberi...

L'*invecchiamento* di organi quali *cuore*, *fegato* e *cervello* è caratterizzato dalla presenza nelle cellule di *pigmenti fluorescenti* (*lipofuscine* e *ceroidi*) che aumentano con l'età.

Le *lipofuscine* sono un accumulo *granulare* di *molecole polimeriche* non degradabili dalle idrolasi lisosomiali né eliminabili per esocitosi. Questi *granuli* assumono solitamente una *colorazione marrone* e sono *prevalentemente* composti di *lipidi*.

I *ceroidi* sono lipidi ossidati di origine esogena.

La presenza di *lipofuscine* nelle cellule di numerosi organismi è considerata una dimostrazione della partecipazione dei *radicali liberi* al processo di invecchiamento.





Radicali liberi...

Sembra oramai accertato e universalmente accettato che i *radicali liberi* presenti nelle *cellule tumorali* siano *diversi* da quelli presenti nelle cellule normali e, almeno secondo alcuni, sono anche più *numerosi*.

L'aggiunta di composti *antiossidanti* alla dieta di animali da esperimento ha favorito un aumento della *durata* della *vita* associata a una diminuzione della formazione di *radicali liberi*, per cui sembra lecito ipotizzare una relazione fra *radicali liberi* e *senescenza*.

D'altro canto è noto che il *fumo* di *tabacco* è *cancerogeno* e induce la formazione di *radicali liberi*.

Le *radiazioni ionizzanti UV* sono anch'esse in grado di formare *radicali liberi*.





Radicali liberi...

Senza dimenticare che diversi *agenti chimici cancerogeni* devono subire modificazioni molecolari per diventare attivi; per cui considerando che i radicali liberi sono molto reattivi, potrebbero essere implicati nell'attivazione dei *chemiocancerogeni*.

Vi sono *idrocarburi aromatici policiclici, cancerogeni* e altri *non cancerogeni*.

Indagini su *idrocarburi aromatici policiclici, cancerogeni* e *non cancerogeni*, disciolti in solventi organici, congelati in presenza di iodio, hanno permesso di evidenziare *concentrazioni* di *radicali liberi* molto più alte nei primi che nei secondi.





Radicali liberi...

Durante l'***esercizio fisico intenso*** e ***prolungato*** vi è un aumento della produzione di radicali liberi fino a ***due-tre*** volte la norma, con conseguente ***stress ossidativo*** e incremento di perossidazione lipidica.

I meccanismi responsabili di questo incremento coinvolgono varie manifestazioni che si realizzano durante l'attività fisica:

- ***incremento*** del consumo di ***ossigeno***;
- ***aumento*** degli eventi ***ischemici/riperfusione*** a livello muscolare;
- ***autossidazione*** delle catecolamine (***adrenalina*** e ***noradrenalina***) prodotte in maggiore quantità;
- ***rilascio*** di ***metalli*** e attivazione di leucociti neutrofili.





Radicali liberi...

Con la *respirazione* si introduce *ossigeno*; normalmente si può ritenere che il *95%* dell' *ossigeno introdotto* sia utilizzato dalle *cellule* e trasformato in acqua per produrre energia, mentre circa il *5%* origina i *radicali liberi*. Questo ha condotto al cosiddetto *paradosso sportivo*, infatti, se da un lato l'attività sportiva migliora la qualità della vita dall'altro nel caso di attività strenua può provocare danno aumentando la sintesi di radicali liberi.

Durante l'*esercizio fisico* avviene un *incremento* del *flusso* di *ossigeno* di *dieci* o anche *venti volte* a livello delle *fibre muscolari*, pertanto tutte le attività *prevalentemente aerobiche* in cui aumenta fino al *100%* il contenuto *intramuscolare* dei *mitocondri*, in seguito all'allenamento protratto nel tempo, potrebbero indurre un *aumento* della quota di *radicali liberi*.





Radicali liberi...

Soprattutto negli **sportivi** non adeguatamente **allenati** si verifica un fenomeno **ischemia/riperfusion**, provocato da variazioni distrettuali del **flusso ematico** come avviene ad esempio nell'infarto miocardico.

Durante l'**esercizio** il **flusso ematico** si riduce sensibilmente in alcuni distretti del corpo per effetto di una **vasocostrizione splancnica** e **renale** che favorisce il flusso di sangue verso i **muscoli** e la **cute**.

Ciò provoca a livello di fegato, reni e milza un **ridotto apporto** di **ossigeno**.

Al **termine** dell'**esercizio** le regioni **ipossiche** vengono **riossigenate** così si esaltano i processi di sintesi dei radicali liberi.





Radicali liberi...

L'incremento della produzione di *radicali liberi* vede coinvolto anche il *ferro* attraverso il suo *ciclo redox*, che conduce alla formazione di acqua ma produce anche *perossido* di *idrogeno* che a sua volta reagisce con l'ossigeno a dare il *radicale idrossilico* forte ossidante.

il ferro normalmente trasportato nel sangue è immagazzinato in proteine specifiche (transferrina, ferritina, emoproteine, ecc.) che ne impediscono la reazione con l'ossigeno

Quando è rilasciato da questi complessi o quando presente in eccesso nel sangue provoca fenomeni di *perossidazione lipidica* e *aumento* della *sintesi* di *radicali liberi*.





Radicali liberi...

L'**aumento** del consumo di **ossigeno** da parte dei **muscoli** in attività, le variazioni distrettuali del flusso sanguigno e l'aumentata temperatura corporea che si realizzano durante una **prestazione sportiva**, oltre all'abuso di farmaci o integratori contenenti ferro possono favorire una **iperproduzione** di **radicali liberi**.

Questi fenomeni sembrano ricoprire un'importanza rilevante nell'insorgenza del **dolore muscolare** e nel **rilascio** in circolo di proteine muscolari enzimatiche (creatinfosfatochinasi, lattico deidrogenasi, ecc.) e non enzimatiche (mioglobina).

La liberazione di queste proteine avviene solitamente dopo **24-48** ore **dopo uno sforzo muscolare intenso** e compromette la funzionalità dei gruppi muscolari coinvolti nell'esercizio.





Radicali liberi e stress ossidativo...

Negli alimenti di origine vegetale e in particolare nelle **frutta**, nelle **verdure** e negli **ortaggi** sono contenute diverse sostanze ad **azione antiossidante** in grado di contrastare l'attività dei **radicali liberi**, ritenuti responsabili dell'invecchiamento cellulare, di forme degenerative tumorali, delle malattie cardiovascolari, ecc.

Lo **stress ossidativo** nell'uomo così come in qualsiasi organismo vivente, è una condizione **patologica** causata dal **mancato equilibrio fisiologico** fra la **produzione** e l'**eliminazione** di specie chimiche ossidanti, vale a dire tra processi **proossidanti** e **antiossidanti**.





Radicali liberi e stress ossidativo...

Gli eventi sopra riportati rappresentano una situazione che si verifica in seguito a una variazione del **normale equilibrio intracellulare** tra sostanze **ossidanti**, prodotte fisiologicamente durante i processi metabolici, e il sistema di difesa **antiossidante**, che le neutralizza e/o le elimina dalla cellula stessa.

Ne consegue che quando le sostanze **ossidanti** prevalgono e/o quelle **antiossidanti** si riducono, si instaura lo **stress ossidativo**.





Radicali liberi e stress ossidativo...

Specie reattive

radiazioni, farmaci, metalli pesanti, fumo di sigaretta, alcol, inquinamento, esercizio fisico inadeguato, sedentarietà, infezioni e altre malattie.

Difese antiossidanti

Ridotta assunzione e/o diminuita sintesi e/o ridotta capacità di utilizzare e/o aumentato consumo di antiossidanti.



Danno cellulare
Danno tessutale
Danno d'organo
Danno sistemico.



Malattie cardiovascolari

Demenza, M. di Parkinson

Invecchiamento precoce

Infiammazioni, tumori

Altre malattie



Antiossidanti

Un *antiossidante* per definizione, è un composto che, presente a basse concentrazioni rispetto al substrato, è in grado di ritardare o inibire significativamente l'ossidazione di quel substrato.

La *nutrizione* svolge un ruolo fondamentale nel mantenere l'*efficacia delle difese enzimatiche antiossidanti*.

Molti *oligoelementi* essenziali, tra cui *selenio*, *rame*, *manganese* e *zinco* sono coinvolti nella struttura molecolare o nell'attività catalitica di questi *enzimi*.

Una seconda linea di difesa è formata dai composti *antiossidanti endogeni* a basso peso molecolare, che reagiscono con quelli ossidanti riducendone il potenziale dannoso.

Tra di essi ricordiamo il *glutathione*, l'*ubichinolo* e l'*acido urico*, tutti normali prodotti del metabolismo corporeo.





Antiossidanti naturali

Fra gli *antiossidanti* contenuti nelle *frutta* e nelle *verdure* sono da ricordare:

- glucosinolati

- isotiocianati

- alline

- flavonoidi

- composti fenolici

- carotenoidi e retinolo

- vitamina C

- tocoferoli



Glucosinolati

I **glucosinolati** si trovano nelle **crucifere** o **brassicacee**, costituiscono un gruppo di oltre **120** composti **tioglucosidici** caratterizzati per la presenza di una diversa catena laterale.

La degradazione enzimatica origina una complessa miscela di composti tra i quali gli **isotiocianati** e i loro derivati.

I **glucosinolati** sono costituiti da una parte **glucidica** unita tramite legame tioglucosidico ad un'**ossima sulfonata**, e una catena laterale (**R**) variabile di natura **amminoacidica**.

La catena laterale, può presentare gruppi **alifatici**, **aromatici**, o **eterociclici (indolo)**, e sono le diverse caratteristiche strutturali, che determinano le proprietà chimico-fisiche e biologiche dei **glucosinolati** e dei loro derivati.



Glucosinolati

La presenza del gruppo solfato conferisce alla molecola caratteristiche fortemente acide, e così, i *glucosinolati* in natura si trovano sotto forma di *anioni*, controbilanciati da un *catione* (solitamente il *potassio*).

I *glucosinolati* sono, infatti, sequestrati sotto forma di sali di potassio nei vacuoli delle cellule vegetali.

I *glucosinolati* sono generalmente presenti in tutte le parti della pianta, ma con differenze sia qualitative sia quantitative.

Ad esempio, nei *semi* e nei *germogli* la quantità totale può essere fino a *dieci volte superiore* a quella rilevata negli *altri tessuti*, costituendo anche il 10% del totale.



Glucosinolati

Trai i principali *glucosinolati*, sono da ricordare la *glucorafanina*, la *glucoiberina*, la *glucoerucina*, la *4-OH-glucobrassicina*, la *glucobrassicina*, la *4-methoxy-glucobrassicina*, la *neo-glucobrassicina*, la *sinigrina* e la *progoitrina*, che ad esempio nei *semi* di *broccolo* o nei *germogli*, formano complessivamente il 40-50% dei *glucosinolati* totali.

L'enzima *mirosinasi* è una β -tioglucosidasi presente nelle cellule di questi vegetali, mantenuta fisicamente separata dai *glucosinolati*. Quando il tessuto vegetale è danneggiato, come ad esempio in seguito a masticazione o processi tecnologici, questo enzima entra in contatto con i *glucosinolati*.

La *mirosinasi* è in grado di catalizzare l'idrolisi del legame β -*tioglucosidico*, liberando l'*aglicone* e il *D-glucosio*.



Glucosinolati

L'**aglicone** instabile (tioidrossiammato-o-sulfonato) va incontro ad un riarrangiamento spontaneo non enzimatico (riarrangiamento di Lossen) che genera un'ampia varietà di prodotti, la cui struttura chimica dipende dalle condizioni di reazione (temperatura, pH, presenza di ioni Fe^{2+} , e cofattori proteici) e dalla struttura del **glucosinolato** di origine.

Tra i principali prodotti di degradazione dei **glucosinolati** sono da ricordare gli **isotiocianati**, i **tiocianati**, e i **nitrili**.

La forte acidità gastrica può, ad esempio, favorire la formazione di **nitrili**, piuttosto che di **isotiocianati**.

L'enzima **mirosinasi** oltre che nelle piante è presente nei batteri della microflora intestinale animale e umana.



Glucosinolati

Ciò è molto importante poichè, con la **cottura** dei cibi, la **mirosinasi** presente nei tessuti vegetali è **inattivata**, e i **glucosinolati** ingeriti intatti sono convertiti nei loro **metaboliti** da questo **enzima intestinale**, seppur con un'efficienza **minore** (20-30% circa) rispetto alla **mirosinasi** vegetale, in grado, in condizioni ottimali di effettuare una idrolisi completa di tutti i **glucosinolati** con cui viene a contatto.

Studi **epidemiologici**, in vitro e in vivo, hanno dimostrato una correlazione diretta tra consumo di **brassicaceae** e riduzione dell'incidenza di numerose **forme tumorali**.

Molteplici studi hanno attribuito ai **glucosinolati bioattivati** della dieta un effetto **protettivo** contro l'insorgenza dei **tumori** e delle **malattie neurodegenerative**.



Isotiocianati

Tra i prodotti più importanti, derivanti dalla degradazione enzimatica dei **glucosinolati**, si annoverano gli **isotiocianati**.

Il **sulforafane**, il **fenilettil-isotiocianato**, l'**indolo-3-carbinolo**, il **3,3'-diindolimetano** e il **benzil-isotiocianato**, sono gli **isotiocianati** più studiati fino ad ora, e dotati di maggior attività biologica.

Il **sulforafane** è sicuramente l'**isotiocianato** che ha attirato maggiormente l'attenzione del mondo scientifico per le sue proprietà terapeutiche.

Il **sulforafane** deriva da uno dei **glucosinolati** più abbondanti nelle **brassicaceae**, la **glucorafanina**, in seguito alla reazione di idrolisi mediata da **mirosinasi** a pH 7.

Gli **isotiocianati** sono **molecole** altamente **bioattive**, rispetto ad altri **phytochemicals**, caratterizzate dalla presenza di un gruppo $-N=C=S$, in cui l'**atomo** di **carbonio centrale**, **fortemente elettrofilo**, è in grado di reagire con i **gruppi nucleofili** dei bersagli cellulari.



Isotiocianati

Il *citocromo P450* può catalizzare la *desulfurazione ossidativa* del gruppo $-N=C=S$ degli *isotiocianati* a *isocianati* $-N=C=O$.

Poiché gli *isocianati* sono composti elettrofili, in maniera analoga agli *isotiocianati*, potrebbero essere coinvolti nelle stesse reazioni con i nucleofili intracellulari.

Tuttavia, sia per gli *isotiocianati* che per gli *isocianati* la reazione con i gruppi $-SH$ delle molecole cellulari sembra costituire la principale via biochimica responsabile dell'*attività biologica*.



Alliine

Sono buoni apportatori di **alliine** **aglio** e **cipolla**; l'**alliina** è un **solfo** derivato dalla **cisteina**.

Quando si taglia o si schiaccia l'**aglio** l'enzima **allinasi** converte l'**alliina** in **allicina**, responsabile dell'aroma dell'aglio fresco.

L'**allicina** è un composto antitumorale, molto instabile, in grado di prevenire il cancro all'esofago, stomaco e colon.

L'**allicina** è trasformata in **ajoeni** (**diallil solfuro** - DAS, **diallil disolfuro** - DADS), sostanze liposolubili (da utilizzare con **olio di oliva**), capaci di:

- neutralizzare le **nitrosamine**;
- distruggere direttamente le **cellule cancerose**;
- indurre morte cellulare per **apoptosi**;
- intervenire sul **cancro** dell'**apparato digerente**.





Flavonoidi

I **flavonoidi** si trovano nella buccia delle **mele**, **cipolle**, **frutti di bosco**, **ciliegie**, **fragole**, **uva bianca** e in tante altre specie di frutta e verdura.

La classe dei **flavonoidi**, in realtà, è piuttosto ampia - si conoscono più di **5000 composti** - e il loro effetto terapeutico dipende in larga misura dal **fitocomplesso** (insieme delle sostanze chimiche contenute nell'alimento).

Nel **regno vegetale** proteggono la **pianta** dagli effetti dannosi delle **radiazioni solari**, dalle **aggressioni** di **patogeni** e intervengono attivamente nel suo **metabolismo** (crescita, respirazione, processi enzimatici, fotosintesi, attrazione visiva degli insetti utili per l'impollinazione).

In virtù dell'ampia diffusione dei **flavonoidi** nei tessuti vegetali, si calcola che ogni giorno, attraverso l'ordinaria alimentazione, se ne apporta circa **un grammo**.



Composti fenolici

I **composti fenolici** si trovano nella frutta, nelle **verdure** e negli **ortaggi**, nell'**olio** di **oliva** e nel **vino**; sembra che la concentrazione di tali composti sia superiore nei prodotti biologici rispetto a quelli convenzionali.

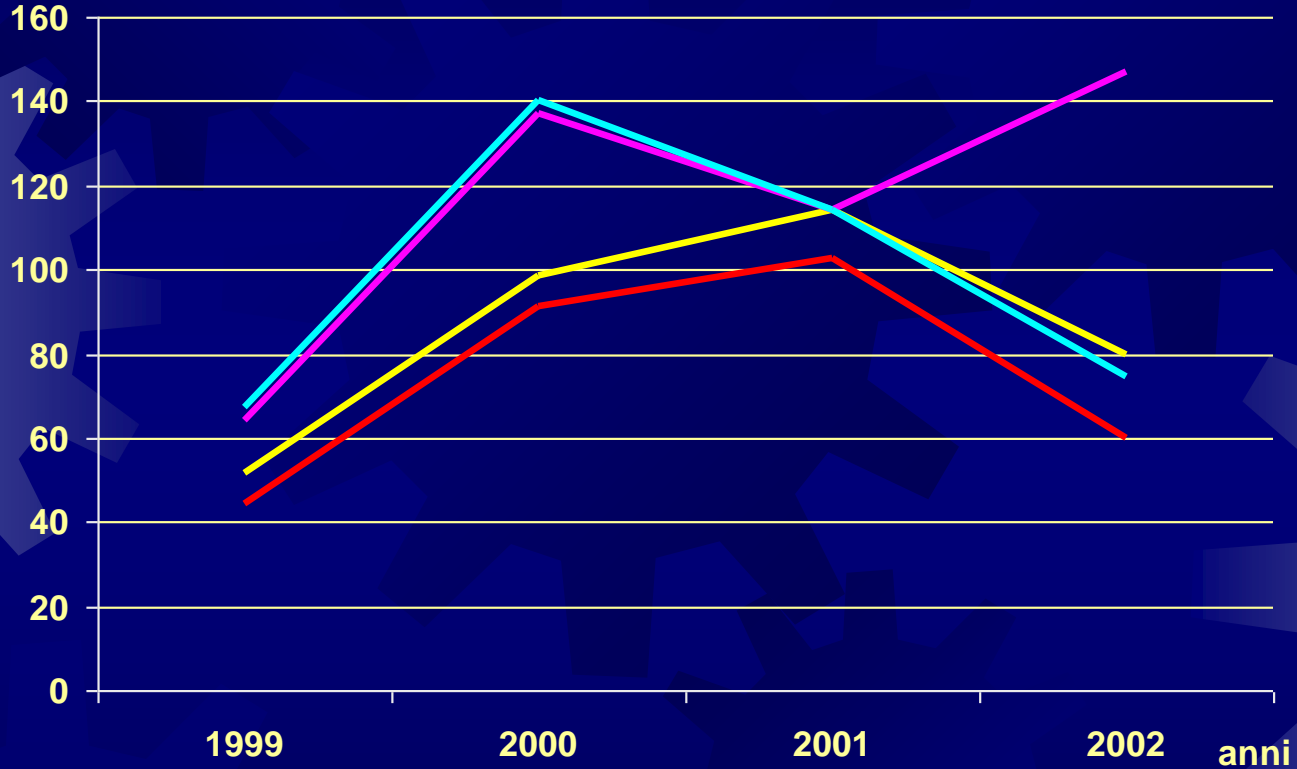
I **fenoli** presenti nei **vegetali** e in particolare negli **ortaggi** e nella **frutta** e in molti derivati, come **vino**, **olio d'oliva**, **caffè** e **tè**, sono dei potenti antiossidanti, nei confronti delle **lipoproteine a bassa densità** (LDL), svolgendo un'importante azione protettiva sulle arterie, nella prevenzione dell'**aterosclerosi** e delle **malattie cardiovascolari**.

Il **succo dell'uva rossa** è ricco di fenoli, perciò contribuisce a mantenere bassi i livelli del **colesterolo LDL** e a ridurre drasticamente, nei **topi** da laboratorio, l'accumulo di materiale lipidico nella parete delle **arterie**, causa dei problemi cardiovascolari generati dall'**aterosclerosi**.



Polifenoli totali nelle pesche.

concentrazione
($\mu\text{g/ml}$)



— Convenzionale — Biol. lavorato — Biol. inerbato art. — Biol. inerbato nat.



Carotenoidi

I **carotenoidi**, precursori del retinolo, sono contenuti in buona quantità in verdure e ortaggi quali: **carote, pomodori, zucca gialla, radicchio verde, peperoni rossi e gialli, lattuga, spinaci, bieta, cavoli di Bruxelles.**

Così come in alcune **frutta** quali: **albicocche, loti o kaki, mango, melone, papaia, pesche gialle.**

Il **β -carotene** è un antiossidante lipofilo; la presenza nella molecola di undici doppi legami coniugati lo rende capace di bloccare l'**ossigeno singoletto** e i **radicali liberi** generati in numerose reazioni endogene, interrompendo quindi la propagazione delle reazioni ossidative.





β -carotene

A differenza del **tocoferolo**, il **β -carotene** è più efficiente a basse pressioni parziali di ossigeno perciò potrebbe svolgere un'azione **antiossidante complementare** a quella della vitamina E.

Anche i **carotenoidi** non precursori della vitamina A (**licopene**, **luteina**, **zeaxantina**, **criptoxantina**), che hanno nove o più doppi legami coniugati, hanno un'elevata capacità **antiossidante**.

Il colore **rosso** più o meno **intenso** dipende dal numero di **doppi legami coniugati** più **sono** più il carotene è intensamente **colorato**.



Retinolo

Oltre al *β -carotene* anche il *retinolo* gioca un ruolo importante nella prevenzione di alcune forme *tumorali* (ghiandola mammaria, vescica, polmoni, cute, fegato, pancreas, esofago e colon).

Ciò potrebbe dipendere dal fatto che i siti di sviluppo del tumore sono *tessuti epiteliali* che dipendono dal *retinolo* per una normale differenziazione cellulare.

Negli animali la carenza di *vitamina A* aumenta la suscettibilità alla *carcinogenesi chimica* e dosi farmacologiche della vitamina stessa inibiscono la *carcinogenesi* in alcuni modelli.



Retinolo

Si è quindi ipotizzato che il **retinolo** a dosi elevate sia in grado di competere nella cellula con i **carcinogeni** e quindi di prevenire l'espressione di **fenotipi maligni**.

Tuttavia, poiché per innalzare la concentrazione di **retinolo** nei tessuti bersaglio sono necessarie dosi molto elevate di **vitamina A**, che tende invece ad accumularsi prevalentemente nel fegato, si sono studiati gli effetti dell'**acido retinoico** e di altri **retinoidi** sintetici su animali da esperimento.

Va ricordato che dosi di retinolo oltre i 300 mg provocano intossicazione acuta (**nausea, vomito, emicrania, disturbi visivi e perdita di coordinazione del movimento**).



Retinolo

L'**acido retinoico** è facilmente degradato ed eliminato evitando il rischio dell'accumulo, ma a dosi eccessive è comunque **tossico** e quindi ad oggi improponibile a fini **terapeutici**.

Alcuni **retinoidi** sono in grado di ridurre talune forme di tumore, tuttavia il problema ancora insoluto riguarda proprio la **tossicità** provocata dalle alte dosi che devono essere impiegate per sortire l'effetto desiderato.



Vitamina C

Negli **ortaggi** e nelle **verdure** la **vitamina C** si trova soprattutto nei: **broccoli, cavoli, lattuga** da taglio, **peperoni, rucola**.

Nella **frutta** invece in quella **acidula**, vale a dire: **arance, clementine, fragole, kiwi, limoni, mandarini, pompelmo, ananas, fragole, ciliege**.

La **vitamina C**, insieme ai tocoferoli, costituisce un valido sistema di protezione nei confronti del **danno ossidativo** causato dai **radicali liberi**.

Gli **acidi grassi polinsaturi**, come visto, sono protetti dai **tocoferoli** che svolgendo tale azione passano dalla forma ridotta a quella ossidata, forma che sarà poi **rigenerata** a spese della **vitamina C**.





Vitamina C

La **vitamina C** è tra l'altro, in grado di ridurre gli **ioni superossido**, i **radicali idrossilici**, l'**acido ipocloroso** e altri **potenti ossidanti** proteggendo in questo modo la **struttura del DNA**, delle **proteine** e delle **membrane** dai danni che tali ossidanti potrebbero arrecare.

La **vitamina C** inoltre, esercita un'azione **preventiva** nei confronti della **cancerogenesi** da **nitrosamine**.

Il ruolo protettivo, a livello intestinale, svolto dalla **vitamina C**, assunta per via orale, consiste nella inibizione della formazione di **nitrosamine** prodotte dalla reazione tra **nitriti** e **gruppi aminici**.

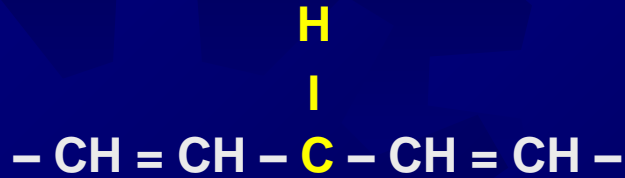


**Piramide delle sostanze
utili contenute
nella **verdura**
e nella
frutta**



Perossidazione degli acidi grassi

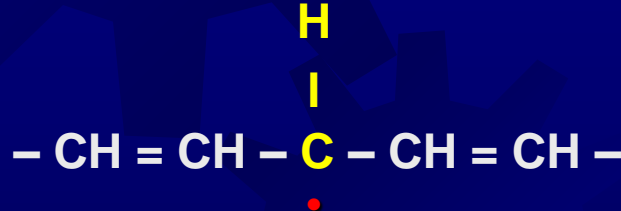
acido grasso (LH)



R^\bullet iniziatore

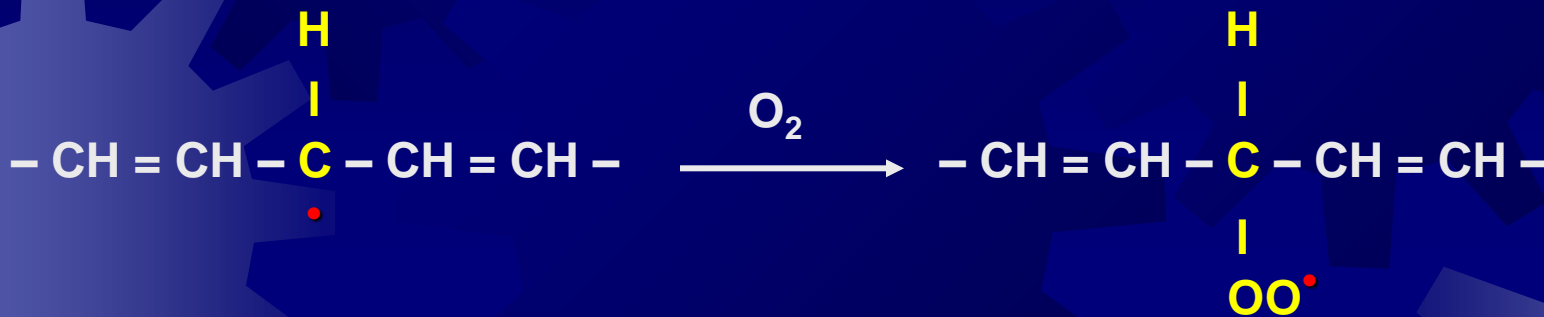
RH

radicale libero
dell'acido grasso (L^\bullet)





Reazione del radicale libero con l'ossigeno



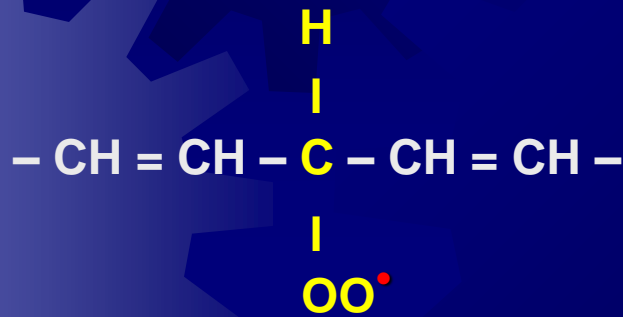
radicale libero
dell'acido grasso (L \cdot)

Radicale libero
perossidato (LO $_2\cdot$)



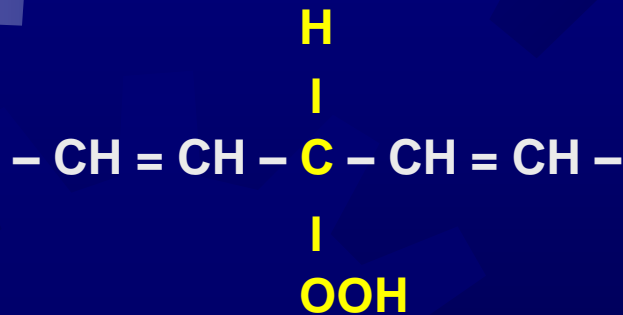
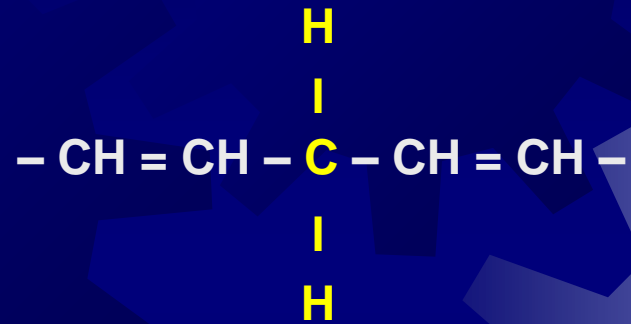
Propagazione

Radicale libero perossidato (LO_2^\bullet)

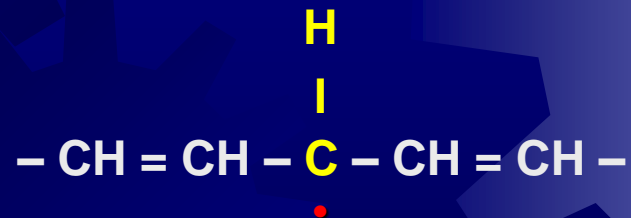


+

acido grasso (LH)



+

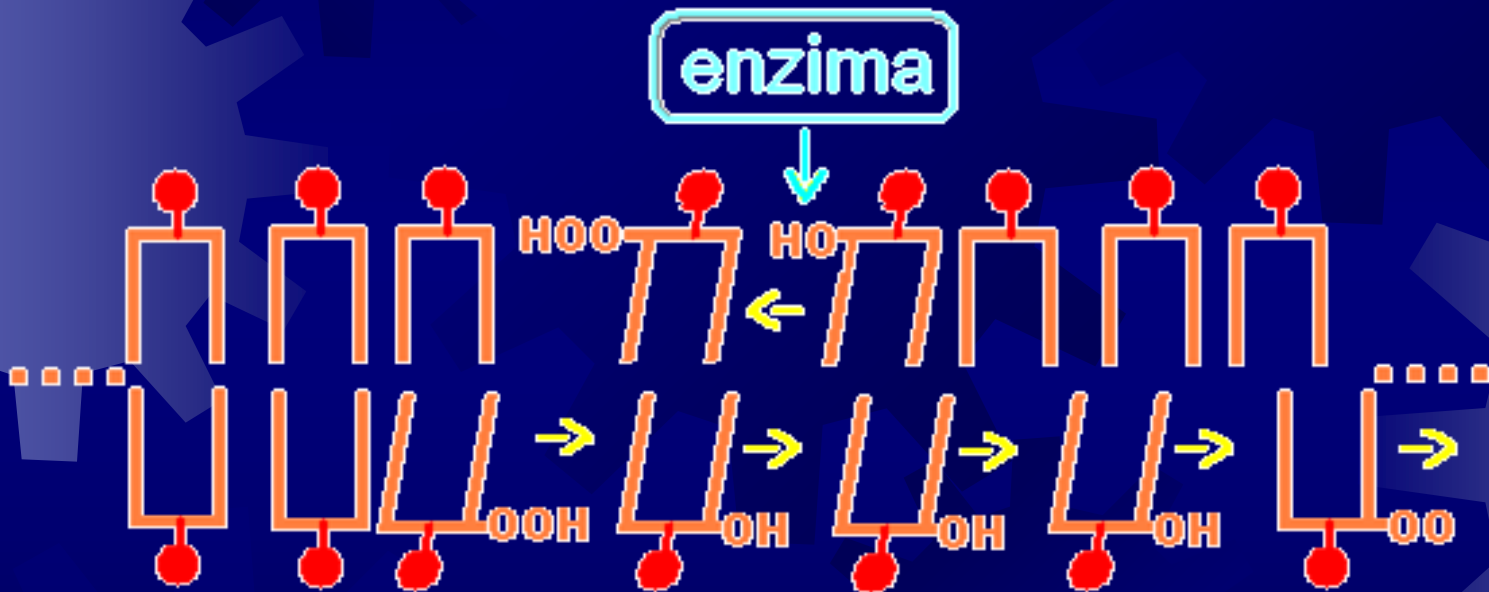


idroperossido (LOOH)

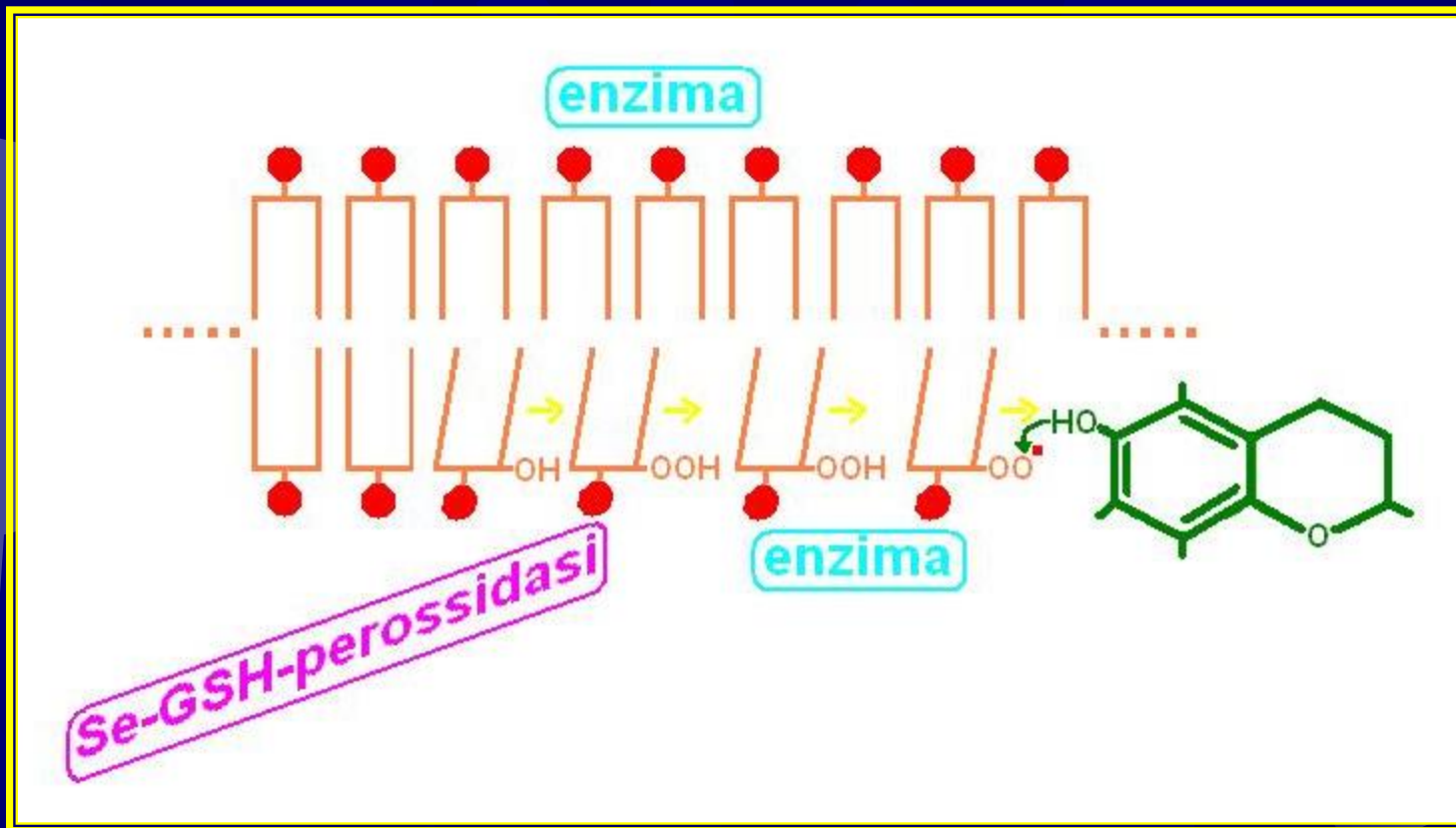
radicale libero
dell'acido grasso (L^\bullet)



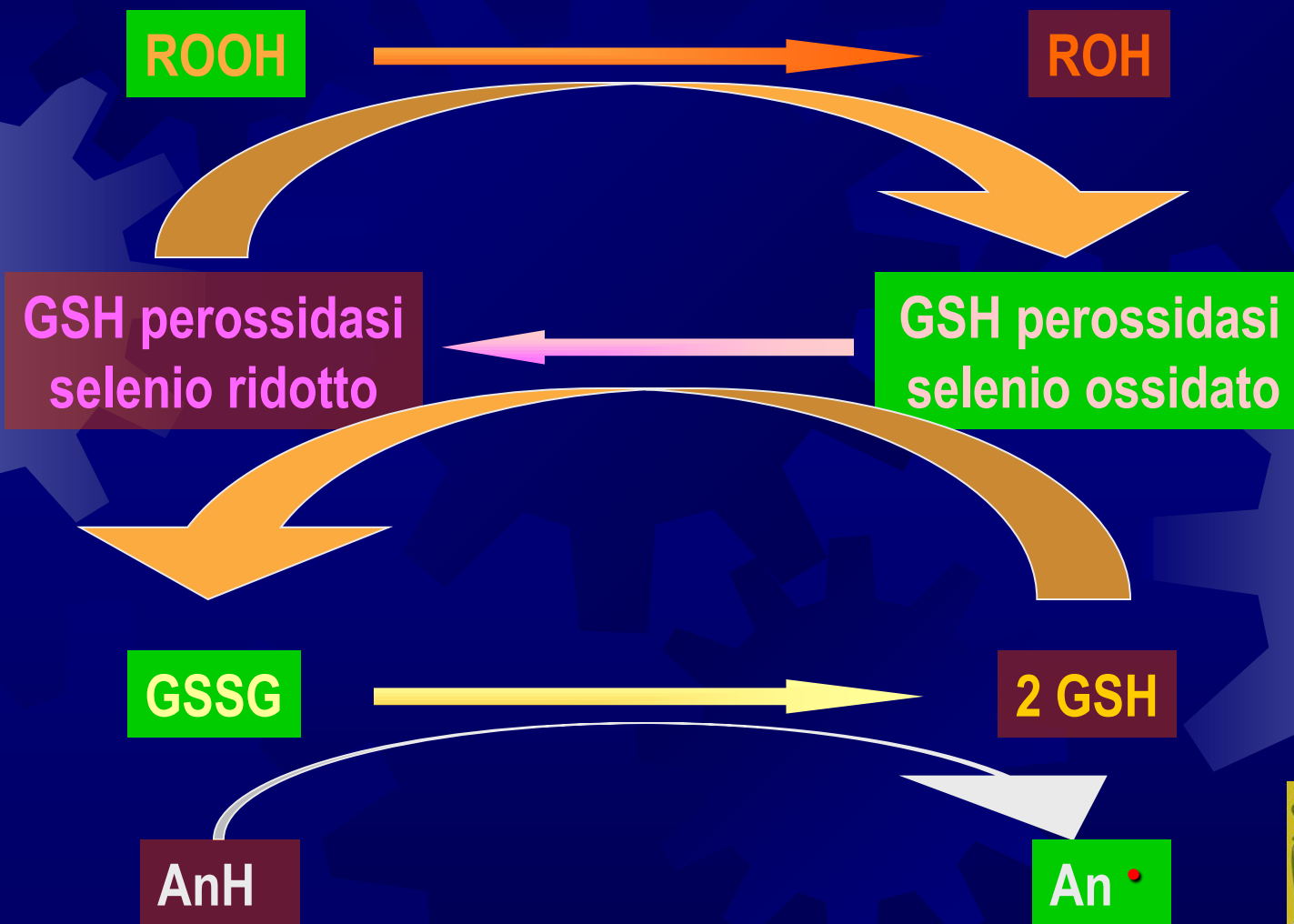
Perossidazione di membrana



Perossidazione di membrana



Perossidazione di membrana





Concentrazione di nitrati e nitriti negli ortaggi e nelle verdure

alimenti	campioni	nitrati (ppm)			nitriti (ppm)
	n°	minimo	medio	massimo	medio
biete	12	664	2.180	4.341	0,6
carote	3	45	88	166	0,4
cavolo cappuccio	9	128	421	727	0,2
cavolfiori	4	640	1.040	1.540	0,1
carciofi	3	28	81	166	0,1
cetrioli	3	38	70	89	0,1
cicoria*	12	166	913	1.453	0,8
cime di rapa	4	151	432	1.195	0,6
fagiolini	5	71	177	302	0,1

* dati relativi a varietà diverse



Concentrazione di nitrati e nitriti negli ortaggi e nelle verdure

alimenti	campioni	nitrati (ppm)			nitriti (ppm)
	n°	minimo	medio	massimo	medio
finocchi	4	742	2.833	4.847	0,8
insalata*	12	16	434	978	0,4
patate	5	58	97	310	0,1
peperoni	4	12	48	70	0,1
pomodori verdi	8	1	9	57	0,1
radicchi	6	18	103	349	0,1
sedano	6	368	1.894	2.622	0,3
spinaci	7	164	491	965	4,1
zucchine	5	133	376	559	0,1

* dati relativi a varietà diverse





Concentrazione di nitrati e nitriti in alimenti di largo consumo

alimenti	campioni	nitrati (ppm)			nitriti (ppm)
	n°	minimo	medio	massimo	medio
pane	7	0,5	5	18	0,1
pasta	5	3	5	16	0,1
dolci da forno	7	0,5	4	14	0,1
fagioli	5	37	56	76	0,1
piselli	5	2	5	9	0,1
frutta*	18	2,2	8	65	0,1
analcolici	7	3	6	15	0,2
vino	6	4	7	9	0,4
caffè	4	3	5	7	0,1
tè	4	6	8	9	0,1

* dati relativi a varietà diverse




Concentrazione di nitrati e nitriti nelle carni di animali terrestri e acquatici

alimenti	campioni n°	nitrati (ppm)			nitriti (ppm)		
		minimo	medio	massimo	minimo	medio	massimo
carne fresca							
<i>bovina</i>	5	2,8	5,4	13,4	n.r.	n.r.	n.r.
<i>suina</i>	6	3,1	6,5	8,9	n.r.	n.r.	n.r.
<i>ovina</i>	2	5,8	7,9	10,0	n.r.	n.r.	n.r.
<i>pollame</i>	3	2,3	3,3	4,4	n.r.	n.r.	n.r.
<i>coniglio</i>	2	3,5	5,0	6,5	n.r.	n.r.	n.r.
carne in scatola*	4	3,0	9,4	15,0	n.r.	3,1	6,0
insaccati*	14	9,9	42,4	223,0	n.r.	9,2	23,0
pesce fresco	8	3,2	4,7	14,4	n.r.	0,3	5,0

* Produzione nazionale

n.r. non rilevabile





Concentrazione di nitrati e nitriti nel latte e derivati

alimenti	campioni	nitrati (ppm)			nitriti (ppm)		
	n°	minimo	medio	massimo	minimo	medio	massimo
latte							
<i>bovino</i>	12	0,2	1,1	2,1	n.r.	n.r.	n.r.
<i>ovino</i>	8	n.r.	0,7	2,1	n.r.	n.r.	n.r.
formaggi *	13	0,7	4,8	21,0	n.r.	n.r.	n.r.

* Produzione nazionale

n.r. non rilevabile





Concentrazione di nitrati in alcuni alimenti prima e dopo cottura in acqua

Alimento	bieta	zucchine	cicoria	spinaci	finocchi	piselli	carote
crudo	3.436	492	975	515	1.990	8,9	45,2
cotto*	365	108	192	136	286	4,1	15,9
cotto**	702	121	202	173	341	7,7	27,5
cotto***	928	203	292	236	475	87,3	62,5
cotto****	1.183	185	246	204	535	83,4	50,1

* In acqua distillata

** in acqua di tipo 2 (residuo fisso 200 mg/l; durezza totale 200 mg/l; cloruri 7,1 mg/l; nitrati 5,0 mg/l)

*** in acqua di tipo 3 (residuo fisso 750 mg/l; durezza totale 550 mg/l; cloruri 75 mg/l; nitrati 96 mg/l)

**** in acqua di tipo 4 (acqua distillata addizionata con 96 mg/l nitrati)





Concentrazione di nitrati in alcuni alimenti prima e dopo cottura in acqua

Alimento	pasta	carne	pesce
crudo	6,2	4,2	3,1
<i>cotto</i> *	3,7	2,4	2,8
<i>cotto</i> **	9,1	5,6	6,5
<i>cotto</i> ***	77,4	31,2	56,3
<i>cotto</i> ****	85,7	42,9	48,6

* In acqua distillata

** in acqua di tipo 2 (residuo fisso 200 mg/l; durezza totale 200 mg/l; cloruri 7,1 mg/l; nitrati 5,0 mg/l)

*** in acqua di tipo 3 (residuo fisso 750 mg/l; durezza totale 550 mg/l; cloruri 75 mg/l; nitrati 96 mg/l)

**** in acqua di tipo 4 (acqua distillata addizionata con 96 mg/l nitrati)



Nitrosammine

I **nitroso-composti** (NOC) comunemente chiamati **nitrosoammine** sono un gruppo di sostanze di diversa struttura chimica che contengono un gruppo funzionale **-N-N=O**.

Si formano per reazione di un **agente nitrosante** (HNO₂, NO₂, NOCl, ecc.) con **ammine secondarie, terziarie** e più raramente **quaternarie**. L'attenzione verso le nitrosammine è dovuta a tre ragioni:

- sono potenti **cancerogeni**;
- sono **mutagene**;
- si possono formare in alcuni **alimenti** e **bevande** (formaggi, birra, ecc.).



Nitrosamine

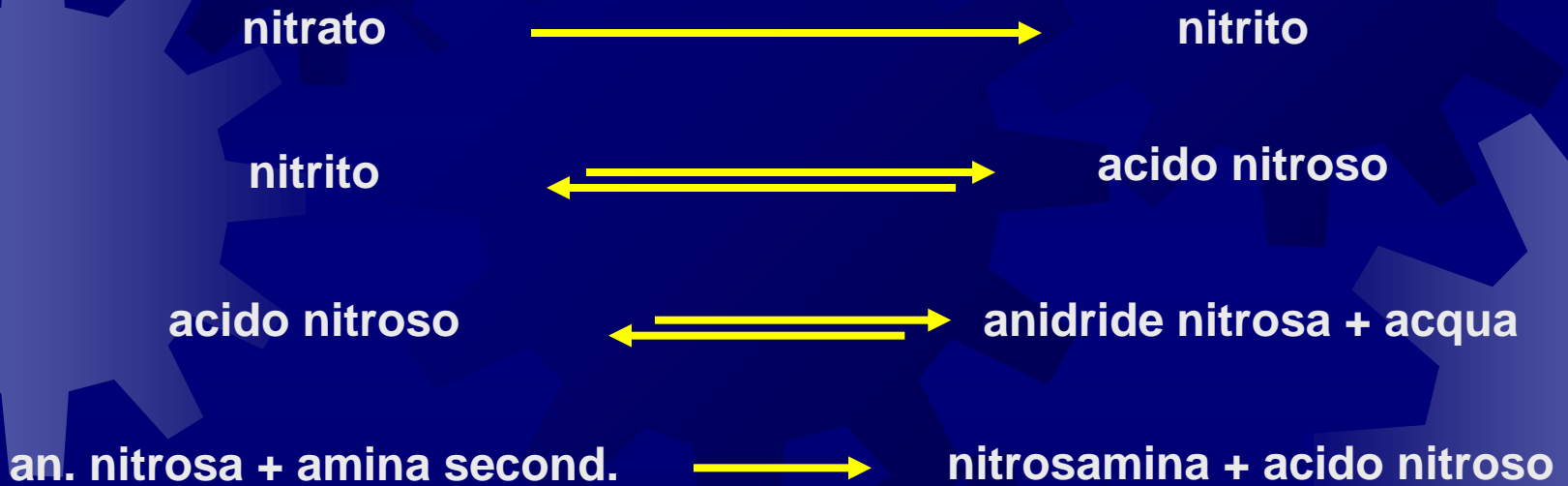
La **World Health Organization (WHO)** raccomanda per gli alimenti freschi e affumicati una concentrazione di N-nitrosamine compresa tra **0,002 e 0,004 mg/kg (2 - 4 ppb)**.

I **nitriti** si formano nella **cavità orale** per opera di alcuni **enzimi salivari**. Nello **stomaco**, l'ambiente **acido**, ne **favorisce** ulteriormente la **sintesi**.

La sintesi delle **nitrosamine**, come conseguenza dell'assunzione di **nitriti** e **nitrati** presenti negli **alimenti**, avviene nello **stomaco** dove si realizzano le condizioni **ambientali** (**pH \approx 3**, **elevata concentrazione degli ioni cloro** del succo gastrico) per la sintesi del cloruro di nitrosile (Cl-N=O), il vero agente nitrosante della **ammine secondarie** e **terziarie**.



Sintesi delle nitrosamine





Fattori favorenti le reazioni di sintesi delle nitrosamine

- concentrazione dell'amina
- concentrazione dell'anidride nitrosa
- acidità dell'ambiente
- aumento della temperatura
- presenza di cloruri, fosfati, bromuri, tiocianati



Reazioni competitive della sintesi di nitrosamine

nitrito

vitamina C

ossido di azoto

acido nitroso

acidità gastrica

ossido di azoto + nitrato

acido nitroso

amine primarie

azoto gassoso





Fattori favorenti le reazioni competitive della sintesi di nitrosamine

- ✱ **vitamina C**
- ✱ **tocoferoli**
- ✱ **acidità del succo gastrico**
- ✱ **presenza di amine primarie**
- ✱ **presenza di tannini e polifenoli**





Livelli massimi di nitrati ammessi per la commercializzazione di spinaci e lattughe

Alimento	periodo di raccolta	tenore massimo nitrati (mg/kg p.f.)
spinaci freschi	tutto l'anno	3500
spinaci conservati o surgelati	tutto l'anno	2000
lattuga fresca	dal 01/10 al 31/03	
	coltura protetta	5000
	pieno campo	4000
	dal 01/04 al 30/09	
coltura protetta	5000	
pieno campo	4000	





Livelli massimi di nitrati ammessi per la commercializzazione di spinaci e lattughe

Alimento	periodo di raccolta	tenore massimo nitrati (mg/kg p.f.)
lattuga (tipo iceberg)	tutto l'anno	
	coltura protetta	2500
	pieno campo	2000
rucola	dal 01/10 al 31/03	7000
	dal 01/04 al 30/09	6000
alimenti a base di cereali e altri alimenti destinati ai lattanti e ai bambini		200





Consigli per limitare l'assunzione di nitrati

- ▶ variare il tipo di verdura da portare in tavola, magari alternando ortaggi che tendono ad accumulare facilmente **nitrati** con altri che ne concentrano meno;
- ▶ comprare sempre verdure di **stagione** e non farsi allettare dalle **primizie**. Queste ultime infatti crescono in condizioni di luce e di temperatura favorevoli all'accumulo di **nitrati**;
- ▶ scegliere ortaggi che hanno completato la **crescita**: ad esempio le tenere carote primaverili sono più insidiose di quelle mature; le foglie di insalata di colore verde più intenso, in genere quelle esterne, presentano concentrazioni di **nitrati** più elevate, pertanto è bene scartarle;





Consigli...

- ➔ in inverno preferire gli **spinaci surgelati** a quelli **freschi**. Non usare mai spinaci freschi per preparare pappe per i neonati (almeno fino a sei mesi);
- ➔ evitare di consumare verdure **appassite** o comunque **poco fresche** perché è più facile che contengano **nitriti**;
- ➔ comprare poca verdura per volta e **non conservarla** per **tanti giorni**. Conservarla sempre in ambiente **refrigerato** sia cruda sia cotta;



Consigli...

- ▶ evitare assolutamente di conservare verdura in **sacchetti di plastica chiusi**, come può accadere per le verdure confezionate nei supermercati: in **manca**za d'**aria**, si creano le condizioni ideali perché i **nitrati** si trasformino in **nitriti**;
- ▶ non utilizzare l'**acqua di cottura** e non riscaldare mai più volte le verdure (spinaci in particolare) o le zuppe di verdure, perché queste pratiche comportano un aumento della concentrazione dei **nitrati**;
- ▶ limitare i consumi di **carne in scatola**, **salumi** e **insaccati** soprattutto industriali o di cui non si conosce bene la provenienza, poiché per conservarli si usano **nitrati**;





Consigli...

- ➔ consumare alimenti ricchi di **vitamina C** che previene la trasformazione dei **nitrati** in **nitriti** e quindi la formazione di **nitrosamine**, se piace si può usare il limone per condire le verdure;
- ➔ **smettere** di **fumare** o almeno cercare di ridurre il più possibile il numero di sigarette fumante: ogni 20 sigarette fumate si inalano circa 10 mg di **nitriti**. Il fumo stimola la formazione nella saliva di notevoli quantità di **tiocianati** (possono triplicare), che favoriscono la formazione di **nitrosamine**;





Consigli...

- ➔ se per qualsiasi motivo si decide di consumare **acqua minerale**: prima di acquistarla leggere attentamente l'etichetta e sceglierne una a bassa concentrazione di **nitrati**;
- ➔ se si coltivano le verdure nel proprio orto rinunciare o ridurre al minimo il ricorso ai **concimi nitrici**;
- ➔ durante la gravidanza si consiglia di limitare il consumo di verdure particolarmente ricche di **nitrati** (spinaci, lattuga, sedano, ecc.), soprattutto nei **mesi invernali**.





Vitamine e antiossidanti

Fine