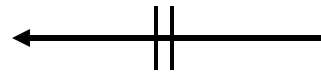
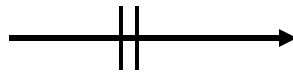


Reazioni metaboliche che utilizzano l'ossigeno



ROS

Sistema di difese  
endogeno



Sistema di difese  
esogeno



*Stress ossidativo*



- Danni cellulari e subcellulari (mitocondri)
- Senescenza
- Morte cellulare
- Arteriosclerosi, patologia autoimmune, tumori

# L'organismo è capace di contrastare radicali liberi e Stress Ossidativo

1. mediante l'intervento di *enzimi* capaci di neutralizzarli
2. per il tramite *di sostanze antiossidanti* capaci di neutralizzare i radicali liberi al loro formarsi e/o di interrompere le catene di reazioni da loro innescate.

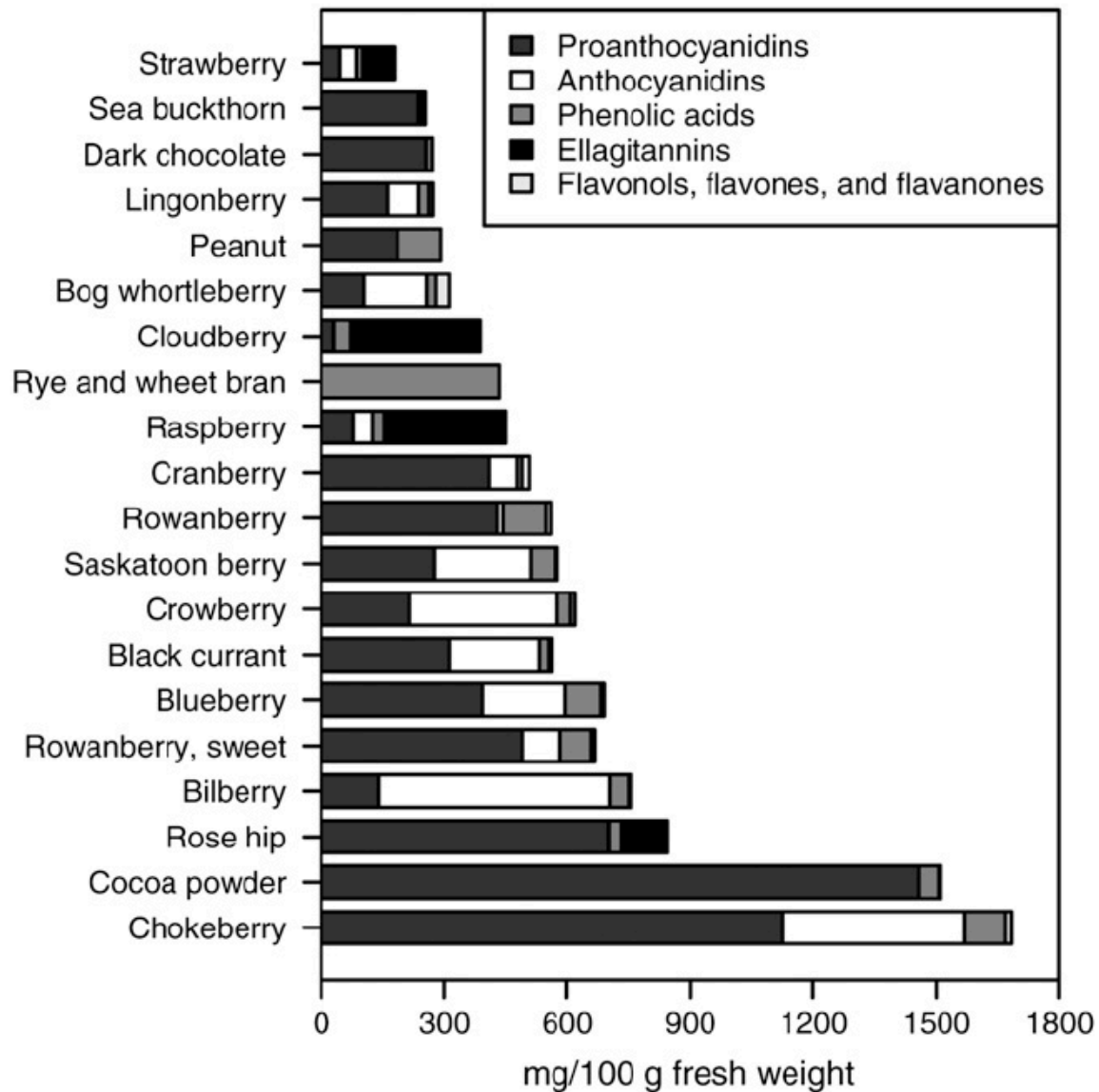
# Difese antiossidanti

1. scavengers enzimatici come la SOD, che accelera la dismutazione di  $O_2^{\cdot-}$  a  $H_2O_2$ , e catalasi e glutatione perossidasi (GPX), che convertono  $H_2O_2$  in acqua;
2. scavengers di radicali idrofili quali ascorbato, urato, e il glutatione (GSH);
3. scavengers di radicali lipofili, quali tocoferoli, flavonoidi, carotenoidi, e Coenzima Q10;
4. enzimi coinvolti nella riduzione delle forme ossidate di piccole molecole antiossidanti (GSH reduttasi, reduttasi deidroascorbato)
5. meccanismi cellulari che mantengono un ambiente riducente (ad es, glucosio-6-fosfato deidrogenasi, che rigenera il NADPH).

# Nutrienti che hanno un ruolo nella protezione da radicali liberi.

<b>NUTRIENTE</b>	<b>RUOLO</b>
Vitamina E	Neutralizza i radicali liberi mano a mano che si formano
Vitamina K	Accetta e dona $H^+$ ed $e^-$
Carotene	Accetta e dona $H^+$ ed $e^-$
Vitamina C	Accetta e dona $H^+$ ed $e^-$
Selenio	Viene incorporato come selenocisteina nella glutatone perossidasi
Rame, zinco	Cofattori della superossido dismutasi citosolica
Manganese	Cofattore della superossido dismutasi mitocondriale

## The 20 food items with the highest total concentrations of polyphenols



## Major food sources of dietary total and individual flavonoid intakes of U.S. adults

Compound	Rank	Intake, <i>mg/d</i>	Food or food group	%
Total flavonoids	1	157.2	Tea	82.8
	2	8.2	Citrus fruit juice	4.3
	3	4.0	Wine	2.1
	4	3.4	Citrus fruits	1.8
	5	2.6	Fruitades and fruit drinks	1.4
Flavonols	1	5.5	Tea	43.0
	2	1.6	Other vegetable	12.6
	3	1.2	Mixture mainly meat, poultry, and fish	9.2
	4	1.1	Mixture mainly grain	8.7
	5	0.6	Apple	4.3
Flavones	1	0.9	Mixture mainly grain	57.3
	2	0.3	Other vegetable	17.4
	3	0.2	Fat, oil, and dressing	11.0
	4	0.1	Mixture mainly meat, poultry, and fish	8.8
	5	0.0	Mixture mainly vegetable	2.1
Flavanones	1	8.1	Citrus fruit juice	56.3
	2	3.3	Citrus fruits	23.1
	3	2.4	Fruitades and fruit drink	16.8
	4	0.2	Noncitrus juice and nectar	1.1
	5	0.1	Miscellaneous alcoholic beverage	0.9
Flavan-3-ols	1	151.6	Tea	96.9
	2	2.1	Wine	1.4
	3	1.2	Apple	0.8
	4	0.5	Other fruit and mixture	0.3
	5	0.2	Milk drink	0.1
Anthocyanidins	1	1.5	Wine	49.3
	2	0.7	Melon and berries	23.5
	3	0.6	Other fruit and mixture	19.6

## Una mela al giorno .... leva il medico di turno!

- Le principali classi fitochimiche presenti nella buccia e nella polpa del frutto di *Malus domestica* (acidi idrossicinnamici, diidrocalconi, flavonoli come la quercetina, catechine e Opc, ma anche triterpeni pentaciclici (acidi ursolico e oleanolico) e pectina, sono dotati di elevato potere antiossidante sia *in vitro* che *in vivo*.
- Estratti di mela hanno dimostrato capacità prevenzione di alcuni tipi di cancro su modelli animali. Da studi epidemiologici sull'uomo si è osservato che il regolare consumo di una o più mele al giorno può ridurre il rischio di cancro ai polmoni e al colon.
- Sia nella buccia che nella polpa, è presente un flavonoide chiamato florizina (floreina-2'-glucoside) che inibisce l'assorbimento del glucosio e favorisce l'escrezione dello stesso con capacità di riduzione della glicemia, con un meccanismo d'azione indipendente dal metabolismo dell'insulina.

## Vitamin and Mineral Supplement Use in the USA, NHANES 2003–2006

<b>Supplement</b>	<b>Percent of U.S. population</b>
Multivitamin	33
Vitamin B <sub>6</sub>	29
Vitamin B <sub>12</sub>	29
Vitamin C	31
Vitamin A	28
Vitamin E	29
Iron	18
Zinc	26
Magnesium	27
Selenium	19



# **Dietary Supplements and Cancer Prevention: Balancing Potential Benefits Against Proven Harms**

Martinez ME, Jacobs ET, Baron JA, Marshall JR, Byers T  
J Natl Cancer Inst 2012;104:732–739

“La supplementazione nutrizionale è ormai un'industria multimiliardaria: circa la metà di tutti gli adulti americani assume integratori.

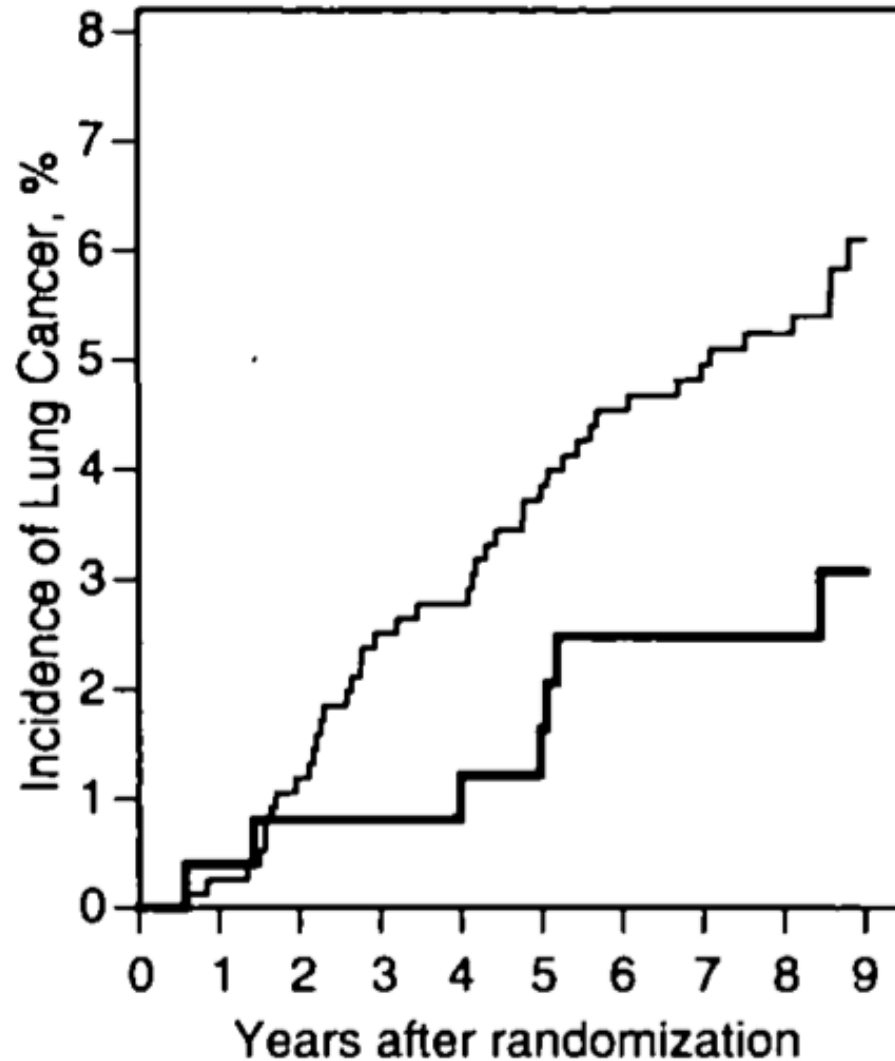
L'uso dei supplementi nutrizionali è alimentato dalla convinzione che questi possono scongiurare malattie croniche, compreso il cancro, anche se diversi comitati di esperti e istituzioni scientifiche hanno concluso che non vi è alcuna prova scientifica che gli integratori riducono il rischio di cancro.

**Al contrario, ora vi è la prova che dosi elevate di alcuni integratori aumentano il rischio di cancro.**

Nonostante questa evidenza, l'industria degli integratori il marketing delle industrie continuano a proclamare benefici antitumorali.

Sia la comunità scientifica che le autorità governative che regolamentano la commercializzazione degli integratori alimentari devono fornire indicazioni chiare al pubblico sull'uso di integratori alimentari per ridurre il rischio di cancro”.

# Risk Factors for Lung Cancer and for Intervention Effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial



# **Long-term Use of *b*-Carotene, Retinol, Lycopene, and Lutein Supplements and Lung Cancer Risk: Results From the VITamins And Lifestyle (VITAL) Study.**

Satia JA, Littman A, Slatore LA, Galanko JA, and White E  
Am J Epidemiol 2009;169:815–828

*“... long duration of use of individual beta-carotene and retinol supplements was associated with elevated small-cell lung cancer risk and total lung cancer”.*

## Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force\*

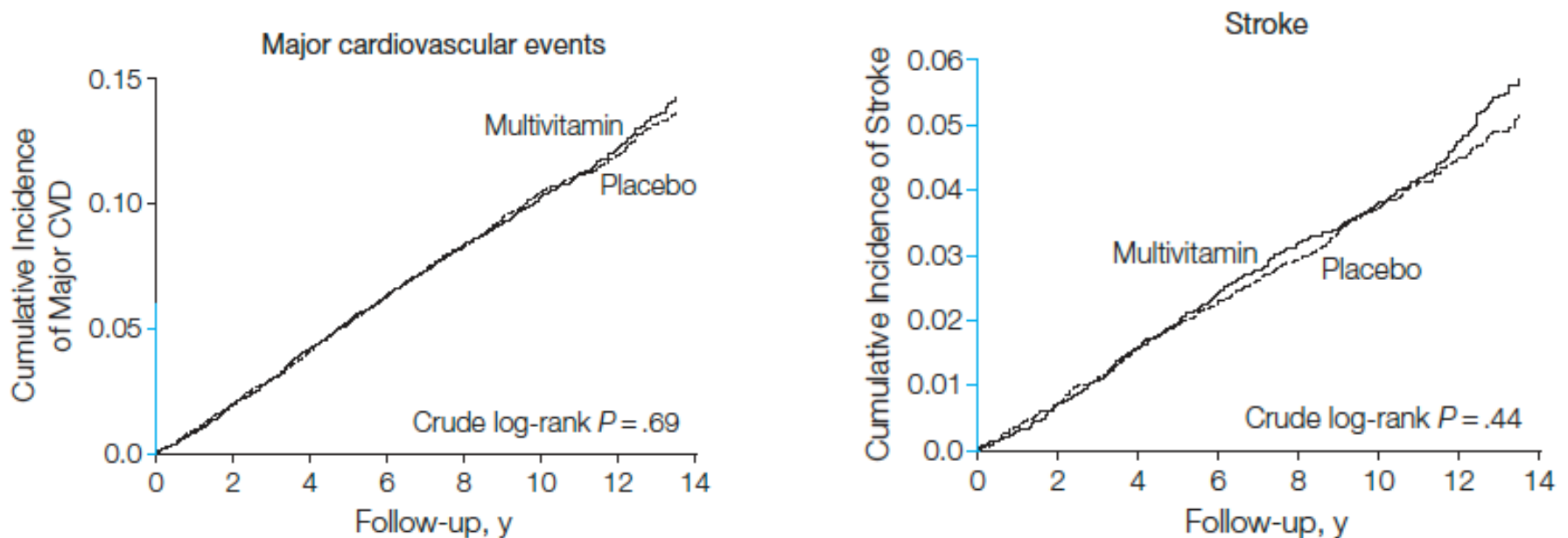
### **Recommendation.**

The USPSTF recommends against  $\beta$ -carotene or vitamin E supplements for the prevention of cardiovascular disease or cancer.

*Ann Intern Med.* 2014;160:558-564.

# Multivitamins in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men

The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial



Cumulative Incidence Rates of Major Cardiovascular Events and Total Stroke by Randomized Multivitamin Assignment in the Physicians' Health Study II

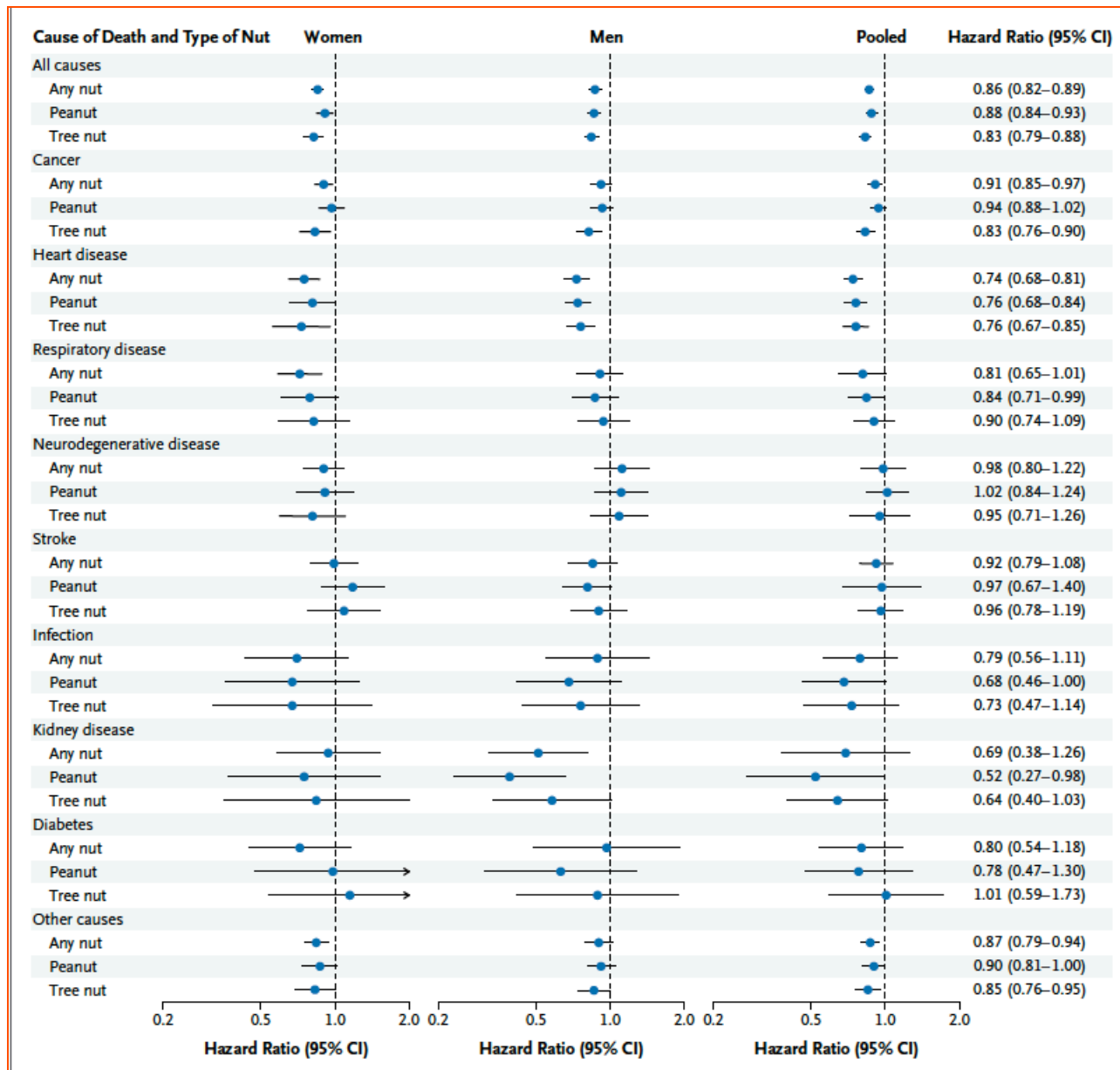
# Multivitamins in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men

The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial

## **Conclusion.**

Among this population of US male physicians, taking a daily multivitamin did not reduce major cardiovascular events, MI, stroke, and CVD mortality after more than a decade of treatment and follow-up.

# Association of Nut Consumption with Total and Cause-Specific Mortality



Hazard Ratios for Death from Any Cause and from Specific Causes, According to Frequency of Nut Consumption and Type of Nut

# Selenio

- Il Selenio un minerale essenziale per il corpo umano. Rappresenta una importante costituente degli enzimi antiossidanti che proteggono le cellule dagli effetti dei radicali liberi.
- La dose giornaliera raccomandata di selenio nell'adulto di entrambi i sessi è di 55 mg; in gravidanza e durante l'allattamento la dose sale rispettivamente a 60 e 70 mg al giorno. Più di 400 mg al giorno possono provocare intossicazione da selenio e rischio di tumori.
- Gli alimenti vegetali sono le fonti dietetiche principali di selenio nella maggior parte dei paesi nel mondo. La quantità di selenio che si trova nella terra, varia dalla regione e determina la quantità di selenio negli alimenti vegetali che ne sono coltivati. Il selenio è anche presente in alimenti che contengono proteine, sia animali che vegetali. Carne, pesce, uova e frutti di mare ne contengono da 40 a 270 mg per 100g di prodotto e costituiscono un apporto importante di selenio con la dieta. Due noccioline al giorno forniscono la quantità quotidiana sufficiente di selenio.



# **Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State**

Savini I et al, *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 10497-10538

Nei pazienti obesi, la difese antiossidanti sono più basse rispetto ai soggetti normopeso e i loro livelli sono inversamente correlati all' adiposità centrale; l'obesità è anche caratterizzato da elevati livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

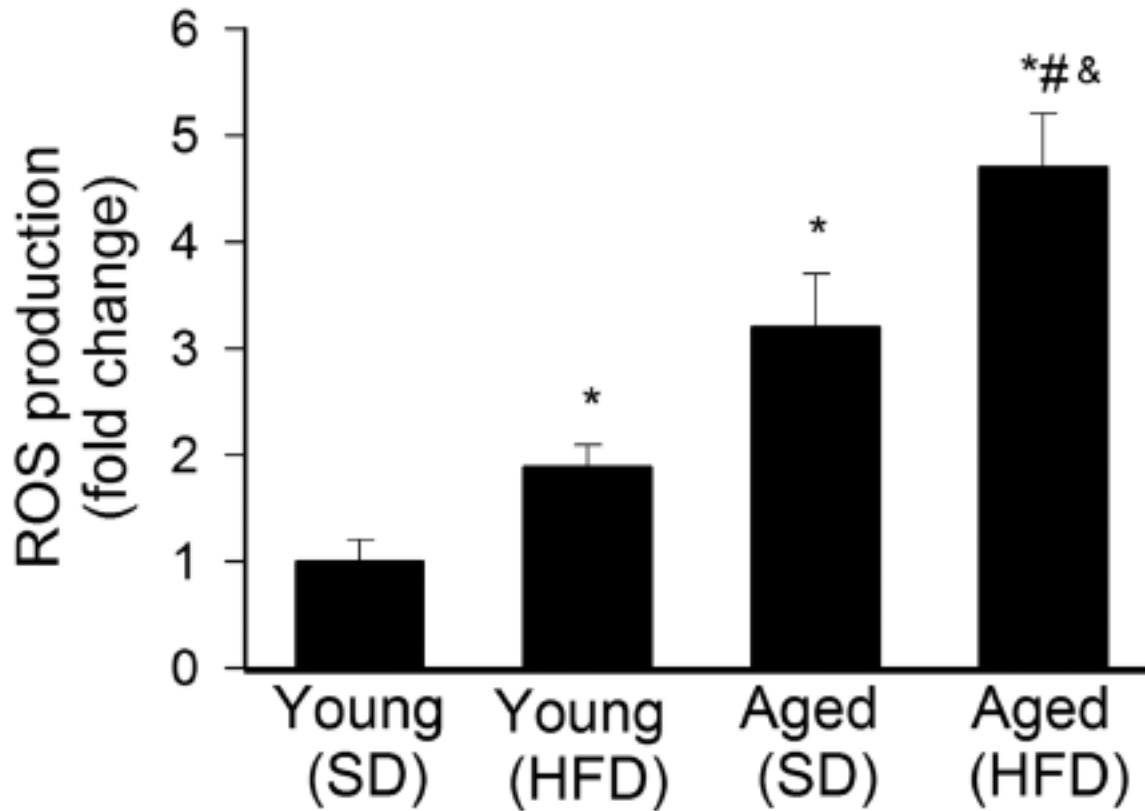
L' inadeguatezza delle difese antiossidanti è legata a diversi fattori: minore assunzione di cibi antiossidanti, come frutta, verdura e legumi; oppure, il consumo di nutrienti antiossidanti può essere normale, ma gli obesi possono avere maggiore utilizzo di queste molecole, allo stesso modo di quanto osservato nei pazienti diabetici e fumatori.

Anche l'attività fisica inadeguata può rappresentare un ridotto stato antiossidante.

# Role of Oxidative Stress in Relation to Caloric Restriction and Longevity

- Crescenti evidenze coinvolgono mitocondri nella continua generazione di radicali liberi a livello della membrana mitocondriale interna.
- La connessione tra controllo calorico e teoria dei radicali liberi mitocondriali dell'invecchiamento, descrive una minore generazione mitocondriale di radicali liberi negli animali in controllo alimentare rispetto a quelli alimentati ad libitum.
- La riduzione a lungo termine dell' apporto calorico diminuisce i livelli di danno ossidativo alle macromolecole cellulari.
- Il controllo calorico diminuisce sia la generazione mitocondriale di radicali liberi sia il danno ossidativo al mtDNA.
- La riduzione del danno ossidativo al mtDNA durante controllo calorico è dovuta soprattutto a diminuzione della produzione di danno mitocondriale endogeno da radicali liberi, piuttosto che a maggiore scavenging o a riparazione del danno già inflitto.

# Aging and diet exacerbate obesity-induced Oxidative Stress and Vascular Redox Dysregulation



# The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging: A Critical View

Sanz A et al, *Current Aging Science*, 2008, 1, 10-21

**Table 2. Summary of Changes in Oxidative Stress and Life Span Elicited by Dietary Restriction, Methionine Restriction or Moderate Exercise in Rodents**

	Oxidative Protein Damage	mtROS Production	Oxidative mtDNA Damage	MLS
Dietary Restriction	↓	↓	↓	↑
Methionine Restriction	↓	↓	↓	↑
Protein Restriction	↓	↓	↓	=
Moderate Exercise	↓	↓	↓	=

See text for details and references. ↓ Decrease, ↑ Increase, = No change; MLS =Maximum life span.

# The antioxidant paradox: less paradoxical now?

**Barry Halliwell**

*Department of Biochemistry, National University of Singapore, Singapore 119077, Singapore*

British Journal of Clinical Pharmacology, 2012, DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04272.x

There is no evidence in human populations “overall” that in the absence of deficiency, consuming high levels of antioxidants will protect against disease development.

So, eat well, including plenty of fruits, grains and vegetables, avoid obesity, don't smoke, exercise regularly (also a mild pro-oxidant challenge that triggers beneficial adaptation) and your oxidative damage should be minimized!

# **Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force.**

Agency for Healthcare Research and Quality  
U.S. Department of Health and Human Services,  
Rockville, MD: 2013

Stephen P. Fortmann, MD  
Brittany U. Burda, MPH  
Caitlyn A. Senger, MPH  
Jennifer S. Lin, MD, MCR  
Tracy L. Beil, MS  
Elizabeth O' Connor, PhD  
Evelyn P. Whitlock, MD, MPH

**Agency for Healthcare Research and Quality  
U.S. Department of Health and Human Services, 2013**

## **Conclusioni**

I dati epidemiologici finora disponibili hanno evidenziato una forte correlazione inversa tra il consumo di cibi di origine vegetale e l'incidenza di malattie degenerative. L'effetto osservato sembrerebbe imputabile a un'azione sinergica tra il sistema antiossidante endogeno, costituito da enzimi quali superossido dismutasi, glutazione perossidasi, glutazione-S-transferasi e catalasi, e gli antiossidanti provenienti dalla dieta.

# The health benefits of vegetables and fruit rise with consumption, finds study

Jacqui Wise

*BMJ* 2014;348:g2434 doi: 10.1136/bmj.g2434 (1 April 2014)

Effect of fruit and vegetable consumption on risk of death at any time,  
given as a percentage decrease

	Decrease in risk of death per daily No of portions of fruit and vegetables consumed				
Cause of death	0 to <1	1 to <3	3 to <5	5 to <7	≥7
All causes	0%	14%	29%	36%	42%
Cancer	0%	11%	19%	25%	25%
Heart disease	0%	9%	18%	20%	31%



## Enough Is Enough: Stop Wasting Money on Vitamin and Mineral Supplements

In conclusion,  $\beta$ -carotene, vitamin E, and possibly high doses of vitamin A supplements are harmful. Other antioxidants, folic acid and B vitamins, and multivitamin and mineral supplements are ineffective for preventing mortality or morbidity due to major chronic diseases.

We believe that the case is closed: supplementing the diet of well-nourished adults with (most) mineral or vitamin supplements **has no benefit and might even be harmful**. These vitamins should not be used for chronic disease prevention.

***Enough is enough.***

Quindi, quali sono le linee guida per la prevenzione e la cura dello stress ossidativo?

1. Ridurre i fattori di rischio di Stress Ossidativo.
2. Aumentare le difese antiossidanti.

# Fattori che generano la produzione dei ROS

- Respirazione mitocondriale
- Stati infiammatori.
- Malattie infettive.
- (Iper)alimentazione: obesità
- (Iper e ipo)attività fisica.
- Fumo di sigaretta.
- Alcol.
- Radiazioni ionizzanti (es. esposizione prolungata al sole).
- Inquinanti di ogni genere.







# La Mission del CSOx