

CARAMIA G.<sup>1</sup>, COCCHI M.<sup>2</sup>,  
FREGA N.<sup>3</sup>

## Recenti progressi in nutrizione

PROGRESS IN NUTRITION 2, 2, 2000

### Advances in nutrition

**Parole chiave:** Nutrienti ed espressione genica, PUFA nell'immunità, danno ossidativo

**Key words:** Nutrients and genic expression, PUFA in immunity, oxidative stress

### Riassunto

Le acquisizioni scientifiche in ambito nutrizionale hanno raggiunto livelli tali da evidenziare il ruolo dei nutrienti sugli aspetti genetici, immunitari e di danno biologico. Gli Autori affrontano succintamente tali aspetti alla luce dei più recenti dati della letteratura. Viene sottolineato che, con il progredire delle conoscenze, i nutrizionisti potrebbero essere in grado di consigliare nutrienti che accentuano l'espressione di geni responsabili di un buono stato di salute o attenuano quelli che danno luogo a patologie. Nella stessa ottica per l'aspetto immunitario potranno essere consigliati nutrienti che determinano un riequilibrio fra fattori pro-infiammatori o anti-infiammatori facendo al bisogno prevalere uno dei due mentre i vari nutrienti potranno essere consigliati in opportune quantità e proporzioni per prevenire e comunque rallentare il danno biologico.

### Summary

Scientific advances in nutritional field have achieved such levels that the attention is drawn to the nutrients role on the genetic, immunitary and biological damage related aspects. Authors point out that nutritionists should be able to recommend nutrients that would accentuate the expression of the genes responsible of a good state of health, or would weaken those generating pathologies. Similarly, as far as the immunitary aspect is concerned, nutrients determining a re-balancing between inflammatory and anti-inflammatory factors, may be recommended in the right quantity and proportion in order to prevent or slow down the biological damage.

Negli ultimi 20 anni la nutrizione è andata incontro ad un approfondimento scientifico-culturale di tale livello che diventa molto difficile oggi pensare al problema nutrizionale come disciplina di facile accesso.

Certamente nella superficialità con cui di solito viene affrontato l'aspetto dietetico tutti si sentono in grado di esprimere pareri o di proporre soluzioni dietologiche-nutrizionali di fantasia.

Tutto ciò, anche sotto la forte spinta dei media, ha determinato, non raramente, un grave danno all'immagine scientifica di una disciplina intimamente legata alla vita dell'uomo in tutte le sue fasi più delicate.

Lo stesso concetto di essenzialità di alcuni nutrienti testimonia l'imprescindibile ragione di essere e di sviluppo della scienza della nutrizione, disciplina di alto livello, che non lascia spazi a superfi-

<sup>1</sup> Divisione di Pediatria-Neonatologia Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi", Ancona

<sup>2</sup> Cattedra di Biochimica della Nutrizione, Scottish Agricultural College, Edinburgh

<sup>3</sup> Dipartimento di Biotecnologie Agrarie ed Alimentari, Facoltà di Agraria, Università, Ancona

ciali improvvisazioni sia nella ricerca sia nella divulgazione delle conoscenze acquisite.

Grazie agli studi sulla nutrizione è pertanto oggi possibile una migliore interpretazione dei fenomeni biologici più importanti attivati nell'organismo dai nutrienti.

Fra questi meritano di essere citati quelli relativi a:

- Nutrienti ed espressione genica;
- Nutrienti, strutture cellulari e immunità;
- Nutrienti e fenomeni di danno biologico endogeni ed esogeni (ossidanti e antiossidanti).

### Nutrienti ed espressione genica

Dal momento del concepimento l'organismo umano è influenzato da un insieme di fattori interni ed esterni.

Fra quelli interni elemento basilare è il patrimonio genetico con i rispettivi geni che determinano le caratteristiche essenziali della vita quali la costituzione fisica, l'aspetto esterno, le funzioni metaboliche, la reattività immunitaria, la longevità e tutto quell'insieme di risposte agli infiniti stimoli esterni compresa la nutrizione.

Con il progredire delle conoscenze in ambito genetico numerosi studi sono stati rivolti a capire come specifici nutrienti potenziano o inibiscono l'espressione di specifici geni e come specifici geni

influenzano l'azione di specifici nutrienti ed infine come età e dieta insieme incidono su queste interazioni.

Il DNA di un organismo è presente in tutte le cellule e porta tutti i geni che determinano le sue caratteristiche, ma non tutti vengono espressi e, quando ciò si verifica, non si esprimono tutti allo stesso tempo. Ciò significa che esistono controlli dell'espressione dei geni e meccanismi biologici che coinvolgono enzimi, metaboliti, ormoni, ioni ecc. i quali a loro volta modificano l'espressione fenotipica di questi geni.

Ne deriva che il risultato di un particolare gene, responsabile di caratteristiche funzioni anomale, potrebbe non esprimersi nei soggetti sani a causa di meccanismi metabolici compensatori e di controllo o di scelte dietetiche o di entrambi, ai quali va aggiunto il fattore età che incide negativamente e progressivamente con l'invecchiamento, per cui il soggetto con una determinata anomalia genetica può risultare totalmente normale a volte anche per lunghi periodi.

A dimostrazione di ciò è noto che esistono oltre 100 anomalie genetiche associate a varie forme di diabete mellito ma non tutti hanno la malattia e il numero di nuovi casi varia considerevolmente, di anno in anno, collegandosi alle variazioni di fattori economici e disponibili

di cibo, di epidemie di certe malattie, di stress ecc. (1, 2).

Una conferma a quanto sopra riportato si rileva da vecchi studi che hanno evidenziato la comparsa di diabete non insulino dipendente e senza incremento ponderale solo in alcune popolazioni emigrate in seguito al cambiamento di abitudini dietetiche, protratte per lungo tempo negli anni, nelle quali vi era un aumento notevole di carboidrati semplici dimostrando così l'interazione fra geni, nutrienti ed età (3, 4).

La quantità e qualità dei cibi assunti inoltre è strettamente connessa come è noto, con le iperlipoproteinemie, l'aterosclerosi e le malattie cardiache che aumentano con l'età, fattore quest'ultimo responsabile, a sua volta, della ridotta elasticità vascolare, però mentre l'elevato contenuto dei grassi dà luogo a fenomeni aterosclerotici non tutte le persone con tali alterazioni muoiono per malattie coronariche così come chi presenta geneticamente livelli elevati di lipidi sierici non sempre presenta anomalie coronariche. La scoperta di un elevato numero di geni coinvolti nella regolazione dei lipidi ematici con conseguente aumentato rischio di patologia coronarica conferma l'importanza genetica in tale patologia (5).

E' necessaria pertanto la contemporanea presenza di geni che determinano i componenti strut-

turali del cuore e dell'albero vascolare, ma anche la sintesi, il trasporto e l'accumulo di lipidi, di fattori dietetici che ne permettono e favoriscono l'espressione e del fattore età che aggrava e fa precipitare il quadro.

L'acido folico, l'acido retinoico e lo zinco sono alcuni dei nutrienti che giocano un ruolo importante nella morfogenesi e nella differenziazione dell'embrione.

Per quanto attiene l'acido folico è noto che la sua carenza in gravidanza dà luogo ad un aumentato rischio di difetti del tubo neurale mentre la carenza di acido retinoico, agendo sulla sintesi di varie ed importanti proteine spiegherebbe alcuni difetti congeniti del cuore quali difetti settali e malformazioni vascolari (6, 7).

Questi effetti sono dovuti alla mancata combinazione della vitamina A con uno o più recettori nucleari che favoriscono i fenomeni di trascrizione per cui se ad esempio si verifica un minor legame di acido retinoico nel recettore alfa delle cellule embrionali cardiache viene danneggiata la loro differenziazione che condiziona una normale morfogenesi (7).

Si conferma così che le suddette malformazioni possono essere favorite o dovute ad interazioni fra specifici nutrienti e specifici geni. Da quanto sopra appare evidente che i nutrienti sono indispensabili per i processi metabolici ma con-

dizionano anche i geni che codificano le varie proteine, enzimi, recettori, carrier ed elementi strutturali dell'organismo in toto da un lato e le eventuali patologie che ne derivano dall'altro.

L'espressione di un gene nelle sue tappe dal DNA all'RNA e alla proteina finale avviene attraverso due passaggi: trascrizione e traduzione. La trascrizione si avvale della interazione di fattori proteici che riconoscono, attraverso una sequenza aminoacidica, una sequenza nucleotidica (cioè di basi) del DNA: queste proteine possono essere attivate da nutrienti specifici (lipidi, glucidi, vitamine). La traduzione può essere realizzata attraverso simili interazioni con i vari nutrienti (Fig. 1) e così pure i meccanismi post-traduzionali che avvengono sulla proteina neoformata dato che anche questi ultimi possono interferire con le suddette proteine e dar luogo in questo modo al loro effetto (8, 9, 10) (Fig. 1).

Questo è quanto avviene per esempio anche per l'acido arachidonico (A.A.) e alcuni acidi grassi polinsaturi (PUFA), che sopprimono segnali della trascrizione o traduzione di importanti enzimi, per gli zuccheri, gli aminoacidi essenziali, la produzione di miociti, la sintesi di ormoni steroidei, e per molti altri nutrienti che agiscono sia sulla trascrizione sia sulla traduzione (11, 12, 10) (Tab. 1).

Le diversità che ne derivano dipendono dal tipo di nutrienti assunti e dalla quantità eccessiva o inadeguata (13).

I nutrienti pertanto da un lato sostengono il metabolismo dell'organismo e dall'altro condizionano l'espressione fenotipica del genotipo dell'individuo per cui la variazione dei nutrienti ingeriti può condizionare tale espressione. Ne deriva che l'esito finale di una alimentazione non corretta è determinato sia dal background genetico del paziente sia dalla qualità e quantità dei nutrienti ingeriti.

In definitiva con il progredire delle conoscenze sulla identità genetica i nutrizionisti saranno in grado di consigliare i nutrienti che accentuano l'espressione di geni responsabili di un buono stato di salute e sopprimono, per un tempo più o meno lungo, evidenziando che l'età gioca un ruolo importante, quelli associati a malattie.

Se la nutrizione non può evitare il destino genetico finale può modificare l'epoca in cui questo si esprimerà.

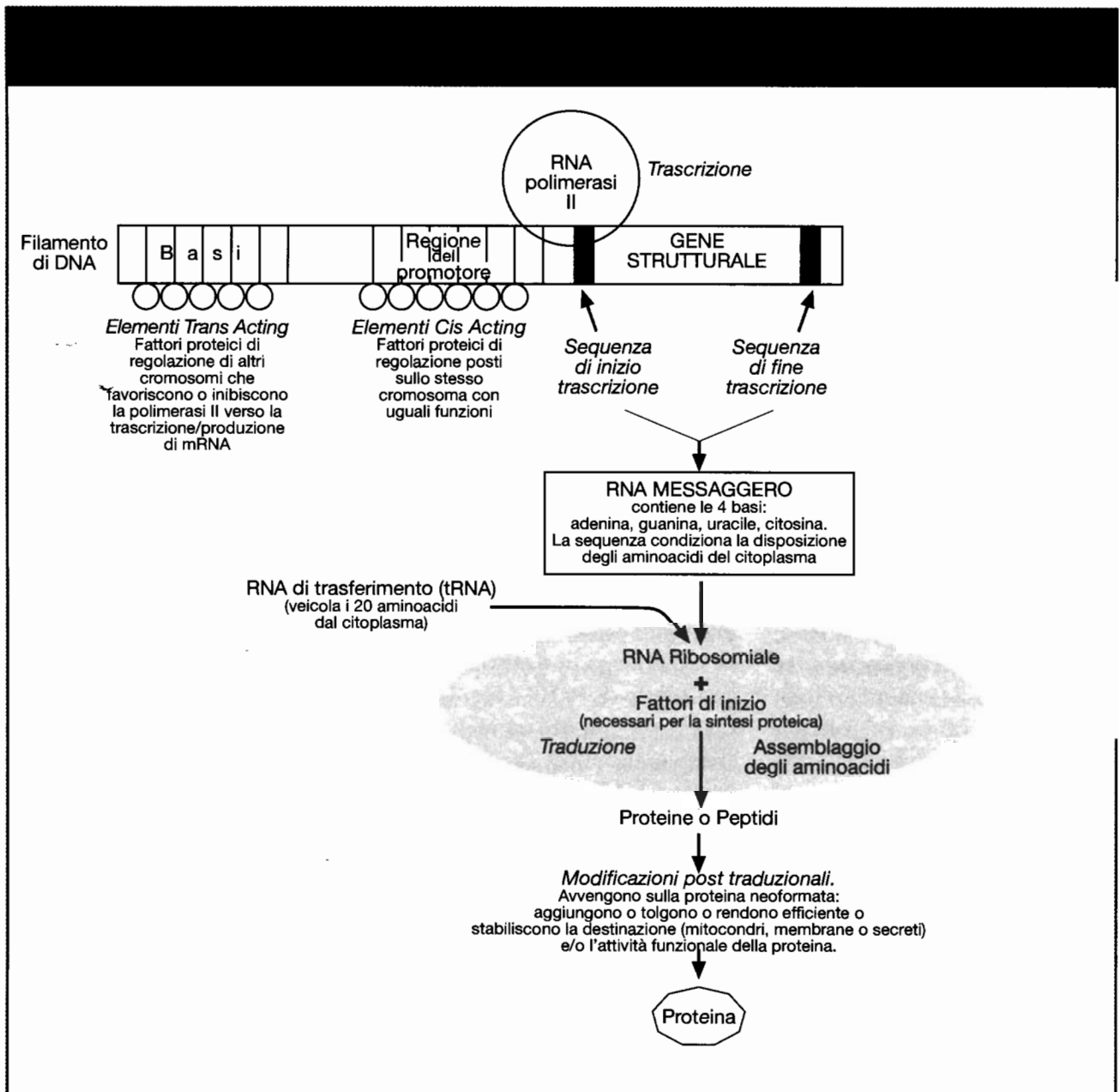
### **Nutrienti, strutture cellulari e immunità**

I lipidi introdotti con la dieta, una volta assorbiti si depositano, se in eccesso, come trigliceridi nel tessuto adiposo. I fosfolipidi invece si depositano e vengono incorpo-

rati nelle membrane cellulari dove determinano la composizione fosfolipidica di queste ultime per cui si può cambiare con la dieta la composizione in acidi grassi

dei fosfolipidi. (14, 15, 16, 17, 18) Una loro corretta composizione migliora la fluidità, protegge le strutture cellulari, prevenendo l'invecchiamento e prolungando-

ne la vita, influenza la funzione recettoriale, l'attività enzimatica e la produzione di mediatori lipidici (eicosanoidi) e proteici (citochine) che, a loro volta, regolano le



interazioni fra le cellule e molte funzioni di importanza vitale per l'organismo (19, 20, 21, 22, 23).

Il progredire delle conoscenze in tale ambito e la constatazione, da tempo nota a tutti, che gli eschimesi presentano meno frequentemente patologie aterosclerotiche e/o vascolari-trombotiche, nonostante vivano in un ambiente sfavorevole, in quanto particolarmente freddo, e non introducano quantità adeguate di nutrienti, quali frutta e verdura utili all'organismo, ha spinto alla fine degli anni '70 numerosi ricercatori ad indagare tale fenomeno con corrette indagini epidemiologiche. Queste, oltre a confermarlo, lo hanno imputato alla elevata assunzione di pesce azzurro e di olio di pesce con la dieta da parte di tale popolazione (24, 25).

Negli anni successivi pertanto, molti studi sono stati intrapresi per verificare eventuali altri effetti della dieta ricca di pesce, nel soggetto normale e in varie condizioni patologiche, evidenziando la capacità dell'olio di pesce di influenzare il corso di malattie cardiovascolari, autoimmuni e infiammatorie, la funzione immunitaria, le infezioni, l'esito dei trapianti, di alcune forme di neoplasie (21, 26, 27, 28) e per la presenza di alcuni PUFA di influenzare lo sviluppo fisico e neuro-psichico (29, 30, 31, 13, 32, 33).

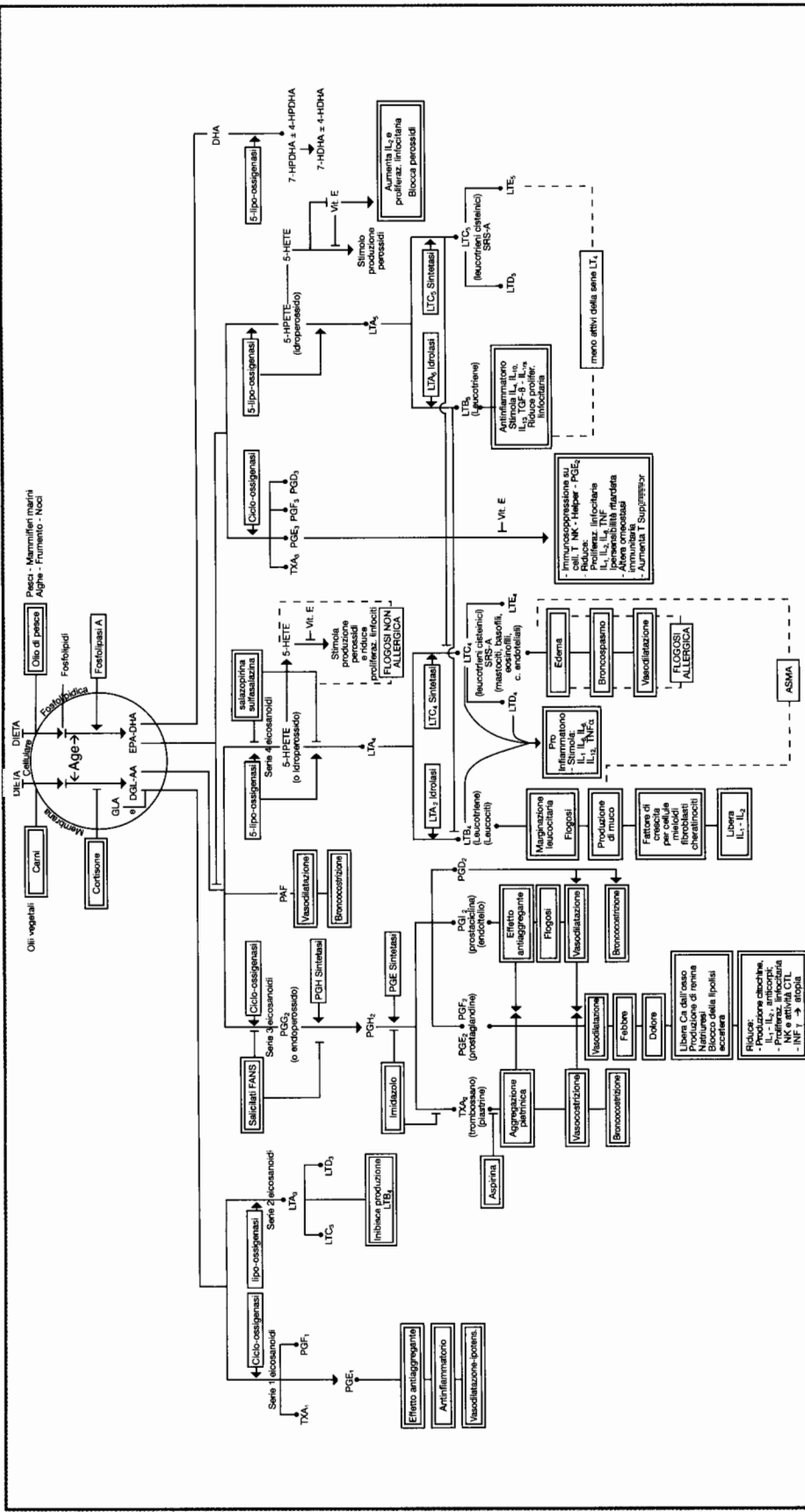
L'effetto biologico dell'olio di

Nutrienti	Gene	Effetto
Glucosio	Glucocinasi	>Trascrizione
Ac. retinoico	Recettore Ac. retinoico	>Trascrizione
Ferro	Ferritina	>Traduzione
Vitamina B-6	Recettore ormoni steroidei	<Trascrizione
Zinco	Enzimi Zn-dipendenti	>Trascrizione
Ac. ascorbico	Procollagene	>Traduzione
Vitamina K	Protrombina	>Carbossilazione Post-traduzionale di residui di ac. glutammico
Colesterolo	HMG (IdrossiMetilGlucaryl) CoA Reduttasi	<Trascrizione

pesce viene attribuito al contenuto di acidi grassi polinsaturi (PUFA), in particolare gli n-3 eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) derivati dall'acido grasso essenziale n-3 alfa linolenico (ALA). Tutto ciò è dovuto al fatto che i PUFA, come su riferito, oltre a influenzare le caratteristiche generali delle cellule, in quanto componenti delle membrane, giocano anche un ruolo nel modulare la produzione, in particolare dalle cellule dell'organismo deputate al controllo del sistema immunitario

nelle quali i PUFA si trovano in quantità elevate, di sostanze immunomodulanti. Queste sono i mediatori lipidici (eicosanoidi) cioè prostaglandine e leucotrieni e proteici (citochine) cioè interleuchine, tumor necrosis factor ecc. per cui ne deriva che tutte le suddette sostanze, con gli effetti che ne derivano, sono regolate a loro volta dalla composizione fosfolipidica delle membrane cellulari (Tab. 2).

A conferma di ciò va ricordato che l'acido diomo-gamma-linole-



nico (DGL), l' AA e l'EPA sono rispettivamente precursori, in seguito all' azione delle ciclossigenasi, i primi due della serie delle prostaglandine 1-, 2 (PGE1 - PGE2), e il terzo delle prostaglandine 3 (PGE3) mentre, in seguito alla azione delle lipossigenasi, rispettivamente della serie dei leucotrieni 3, 4 da un lato e 5 (LT3 - LT4 - LT5) dall' altro. Tutte queste sostanze danno luogo ad effetti metabolici e clinici come riportato nella Tabella 2 che riguardano l' aggregazione piastrinica, e quindi trombosi o emorragia, il letto vascolare, e quindi vasocostrizione o dilatazione con iper o ipotensione, la muscolatura liscia con broncospasmo, la flogosi per l' azione pro o anti infiammatoria, la produzione di citochine ecc. (29, 22).

Va segnalato che possono verificarsi interazioni tra le varie classi di prostanoidi mediate dalla incorporazione competitiva degli acidi grassi precursori nei fosfolipidi di membrana. Di solito però gli eicosanoidi che derivano dall' AA sono i mediatori più abbondanti e in alcuni casi anche i più attivi.

Gli n-3 PUFA (EPA e DHA) possono interferire con il metabolismo dell' AA per cui aumentando l'assunzione dei primi diminuiscono i derivati eicosanoidi dall' AA e vengono promossi i derivati della serie 3 delle prostaglandine e della serie 5 dei leuco-

trieni. Ne deriva che la variazione qualitativa e quantitativa dei vari PUFA sulle membrane delle cellule, in particolare di quelle coinvolte nel sistema immunitario, influenzerà, attraverso il sistema degli enzimi ciclossigenasi e lipoossigenasi, la produzione di mediatori lipidici e proteici che interferiscono e controllano il sistema immunitario e la flogosi attraverso la produzione di citochine, anticorpi, la trasformazione di linfociti ecc. (34, 35).

Le prostaglandine PGE 2 prodotte dall' AA ad opera della cicloossigenasi inibiscono la proliferazione linfocitaria, la produzione di citochine, la produzione di cellule citotossiche e l'attività delle natural killer mentre i prodotti della lipoossigenasi dell' AA cioè i LT 3 e 4 agiscono sul sistema immunitario con effetti attualmente non del tutto chiari.

La somministrazione di olio di pesce, per la nota azione soppressiva su riportata sulla produzione di eicosanoidi proinfiammatori ( AA - PGE2 - LTB4 ) e citochine proinfiammatorie ( IL1, IL6, TNF ) spiegherebbe l'effetto benefico sulle malattie cardiovascolari, autoimmuni e infiammatorie ( 36, 37 ) (Tab. 2).

Va però rilevato che una eccessiva introduzione con l'olio di pesce di EPA e DHA può determinare una eccessiva riduzione di tali derivati con aumento delle PGE3 e LTB5

e conseguente alterazione nelle difese immunitarie e nella omeostasi per riduzione della proliferazione di linfociti, di IL2, e della ipersensibilità ritardata (38, 39).

Questi effetti indesiderati limitano le potenzialità benefiche degli n-3 PUFA sia come antiaterosclerotici sia come antiinfiammatori per cui saranno indispensabili precisi protocolli di impiego per ottenere il massimo effetto benefico e i minori effetti collaterali.

In tale ottica sono stati condotti alcuni studi somministrando dosi stabilite di EPA, DHA e vitamina E. Questi hanno evidenziato, soprattutto nei soggetti anziani, una riduzione delle citochine proinfiammatorie con un aumento delle IL2 e che l'immunosoppressione, in parte dovuta all'aumentata perossidazione per i diminuiti livelli di vitamina E e della sua azione antiossidante, può essere prevenuta appunto con la somministrazione di tale vitamina (40). L'effetto soppressivo degli n-3 PUFA sulle cellule T potrebbe realizzarsi, a livello dei geni, attraverso un cambiamento nel segnale della traduzione per la carenza di vitamina E (40).

Per tale motivo un'aumentata presenza di eicosanoidi derivati dall'EPA e diminuiti i livelli di vitamina E possono contribuire alla immunosoppressione nei soggetti che hanno avuto una supplementazione solo di n-3 PUFA .

Tutto questo sottolinea l'impor-

tanza di adeguati livelli di vitamina E per neutralizzare la produzione di perossidi dai lipidi e tenere in equilibrio ossidanti ed antiossidanti quando viene a determinarsi l'effetto degli n-3 PUFA sulla risposta immunitaria onde mantenere una immunità cellula mediata preservando gli effetti antiinfiammatori degli n-3 PUFA (39, 40).

Concludendo l'effetto degli acidi grassi essenziali sul sistema immunitario si è notevolmente chiarito e accresciuto con la messa a fuoco del ruolo degli eicosanoidi e delle citochine derivate dall'AA nella modulazione della flogosi e della immunità e dal fatto che tali derivati possono essere inibiti dagli eicosanoidi degli acidi grassi poliinsaturi n-3 a lunga catena quali gli EPA. Potremmo definire pertanto gli acidi grassi essenziali il meccanismo di accensione che innesca tutto il sistema immunitario e nello stesso tempo il volante che dirige, a seconda della assunzione di maggiori o minori quantità di AA o EPA, le reazioni immunitarie dell'organismo in senso pro infiammatorio o anti infiammatorio (Tab. 2).

I PUFA n-3 inoltre per la loro potente azione modulante delle attività immunitarie dei linfociti, e per il ruolo antiinfiammatorio e immunosoppressivo potrebbero essere usati in un prossimo futuro, associati con la vitamina E in dosi

adeguate ancora da definire, nelle infiammazioni acute e croniche (artrite reumatoide, morbo di Crohn, fibrosi cistica ecc.) per ridurre i danni da iperreattività dell'organismo e per evitare il rigetto dei trapianti (39, 40, 27, 41, 28) (Tab. 2).

#### **Nutrienti e protezione del danno biologico endogeno ed esogeno (Ossidanti ed Antiossidanti)**

Nell'evoluzione degli organismi viventi quelli che vivono in un ambiente contenente O<sub>2</sub>, che per quanto ci attiene non deve essere superiore nell'aria al 21%, hanno imparato ad utilizzarlo per i processi metabolici e per la produzione di energia utili all'organismo stesso ed hanno anche sviluppato dei meccanismi di difesa contro i suoi effetti tossici.

Questo è evidente in tutti gli organismi aerobi che, soprattutto quando esposti a concentrazioni di ossigeno maggiori, vanno incontro rapidamente a un insieme di fenomeni tossici collaterali fenomeni che nel neonato, in particolare se pretermine, concorrono ad esempio a dar luogo, per l'azione ossidante dell'ossigeno e la carenza dei sistemi di blocco antiossidativo alla tipica retinopatia.

I suddetti effetti tossici sono stati inizialmente attribuiti all'azione

inibente su certi enzimi ad opera dell'ossigeno. Dal 1954 però un ruolo di primo piano nel danno biologico endogeno, è stato attribuito, per la loro azione ossidante, alla formazione di radicali dell'ossigeno, detti anche prodotti reattivi dell'ossigeno o radicali liberi avendo degli elettroni spaiati. Questo ha trovato conferma con la scoperta delle superossido dismutasi (SOD), enzimi che rimuovono soprattutto il radicale libero superossido, (ai quali è stata attribuita notevole importanza e sono stati denominati "antiossidanti") (42, 43).

Da ciò è nata un'ampia letteratura sui radicali liberi e su una serie di sostanze di origine endogene ed esogene, cioè introdotte con gli alimenti, ad azione antiossidante protettiva per cui oggi in un modo molto semplicistico viene affermato che i radicali liberi sono dannosi e i loro antagonisti, gli antiossidanti, sono utili all'organismo (44, 45).

Il radicale libero più semplice è rappresentato dall'atomo di idrogeno (H<sup>•</sup>) (Tab.3): molto più importante però, per il suo effetto dannoso, è il radicale idrossile (OH<sup>•</sup>) derivato per scissione dell'acqua nell'organismo umano, ma anche ad opera delle radiazioni elettromagnetiche naturali. Questo, quando è prodotto in vicinanza del DNA attacca le sue strutture dando luogo a derivati che



sono presenti a livelli bassi nei tessuti normali, dove gli enzimi delle cellule rimuovono in continuazione le basi danneggiate, e a livelli elevati nelle cellule dei cancerosi dove tale processo di rimozione e riparazione del DNA è insufficiente e meno valido. Una volta formatosi il radicale idrossile ( $\text{OH}^\cdot$ ), con i meccanismi su riportati, il danno è probabilmente inevitabile e devono entrare in funzione sistemi enzimatici di riparazione non del tutto noti, compresi quelli che agiscono sul DNA (46, 47, 48, 49, 50).

Un altro radicale libero prodotto dall'organismo umano è il radicale superossido ( $\text{O}_2^\cdot$ ) derivato sia da processi metabolici di alcune sostanze endogene (adrenalina, dopamina ecc.) sia da fagociti, neutrofili, monociti, macrofagi ed eosinofili che lo producono in corso di reazioni antiinfettive dell'organismo ma anche in patologie quali l'artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, nelle quali vi è una eccessiva attivazione dei fagociti (51, 52).

La maggior produzione del radicale superossido nell'organismo umano deriva però dall'ossigeno respirato. Calcolando che una dieta di 2.400 calorie produce circa 660 grammi di  $\text{O}_2$  che viene utilizzato per il 90 - 95% per la respirazione mitocondriale mentre il restante 5 -10% da luogo

Nome	Formula	Commento
Atomo di Idrogeno	$\text{H}^\cdot$	Semplice radicale libero.
Idrossile	$\text{OH}^\cdot$	Radicale Idrossilico ad elevata reattività Attacca tutte le molecole del corpo umano.
Superossido	$\text{O}_2^\cdot$	Radicale Superossido.
Perossile, Alcolossile	$\text{ROO}^\cdot$ ; $\text{RO}^\cdot$	Radicali Perossilici formati attraverso altre vie durante la rottura dei perossidi organici.
Ossidi di Azoto	$\text{NO}^\cdot$ ; $\text{NO}_2^\cdot$	L'ossido nitrico ( $\text{NO}^\cdot$ o ossido di azoto o monossido) è formato in vivo dall'aminoacido L-arginina. Il diossido d'azoto ( $\text{NO}_2^\cdot$ ) si forma quando l' $\text{NO}^\cdot$ reagisce con l' $\text{O}_2$ ; si trova nell'aria inquinata e nel fumo (es. fumo di sigarette) di materiali organici incendiati.

alle specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi e non-radicali) (Fig. 2). Tale radicale inoltre, come già riportato, aumenta notevolmente in condizioni patologiche e in particolare nelle infezioni croniche (51, 52, 45). Molto del superossido ( $\text{O}_2^\cdot$ ) prodotto nell'organismo viene trasformato dagli enzimi superossido dismutasi in perossido di idrogeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$  o acqua ossigenata) che non avendo degli elettroni dispari è un non radicale e svolge importanti ruoli nella sintesi degli ormoni della tiroide, nella espressione di certi geni (47, 49, 50) e, se vi è un deficit di vitamina E, svolge un'azione immuno soppressiva (39, 40).

Gli ioni ferro e rame possono però scindere il perossido di idrogeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) a idrossile ( $\text{OH}^\cdot$ ) radicale libero molto dannoso, come sopra ricordato, per cui l'organismo, forse come meccanismo di difesa, cerca di prevenire tale reazione tenendo legati i suddetti ioni alle proteine di trasporto che vengono così a svolgere un importante ruolo antiossidante. Il perossido di idrogeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) viene comunque distrutto soprattutto dagli enzimi glutatione perossidasi contenenti selenio nel loro sito attivo (53).

Un altro radicale libero fisiologico è l'ossido nitrico ( $\text{NO}^\cdot$  o ossido di azoto). Svolge funzioni fisiologiche importanti come quelle della

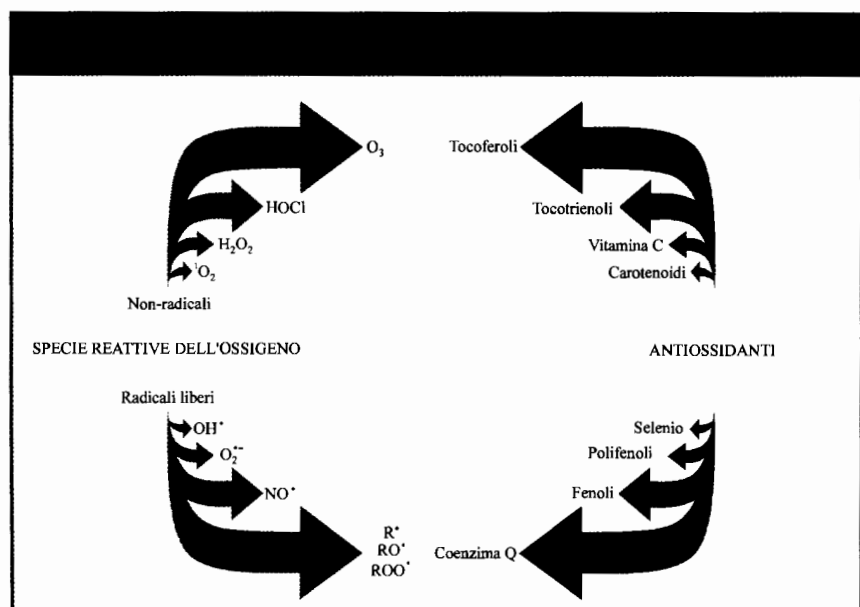
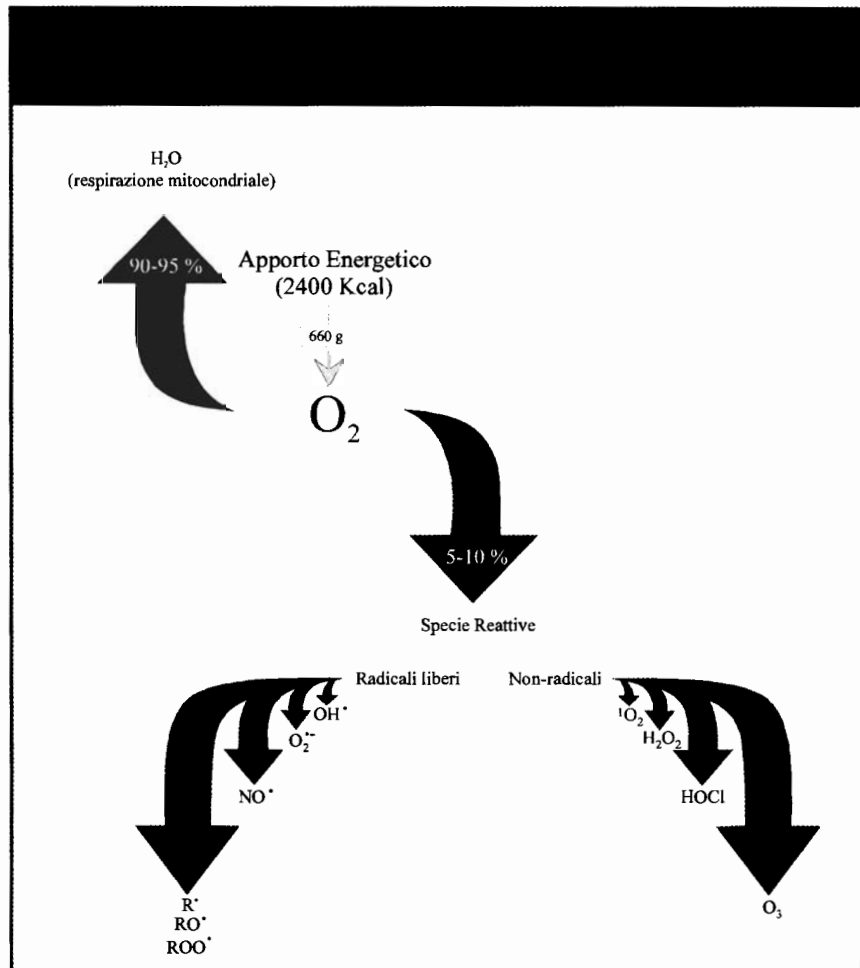
regolazione della pressione arteriosa e di segnali intercellulari (54). Un eccesso però di tale radicale può essere tossico, danneggiando ad esempio le proteine leganti ferro-zolfo, inibendo importanti enzimi quali l'enzima ribonucleoside difosfato riduttase, e svolgendo un ruolo di primo piano nelle infiammazioni croniche, nell'aterosclerosi, nell'infarto e nello shock settico (54, 55, 56, 57).

Quando l'ossido nitrico, che ha un'azione vasodilatatrice e abbassa la pressione arteriosa, viene rimosso dal superossido quest'ultimo dà luogo a fenomeni di vasocostrizione con ipertensione di notevole rilevanza clinica mentre, se si lega al superossido, possono essere favoriti i fenomeni aterosclerotici (58, 57).

La dieta, e in particolare alcuni nutrienti che la compongono, giocano un ruolo importante nel bloccare e nel neutralizzare i radicali liberi sia di origine endogena che esogena dal momento che molti nutrienti sono una fonte di antiossidanti (45, 59) (Fig. 2-3).

Le piante esposte ai raggi solari e perciò suscettibili ad un danno ossidativo, hanno potenziato le loro difese contro tale danno, producendo molecole dotate di proprietà antiossidanti.

Queste sono: di natura polifenolica reperibili negli agrumi, melone, fragole, cipolle, cavoli, broccoli; di natura tocoferolica reperibili negli



oli vegetali, frutta secca, ortaggi a foglia verde scuro e di natura isoprenoide reperibili nelle carote, peperoni, insalata, spinaci, zucca, broccoli, albicocche.

Ecco che allora una dieta dove entrano i suddetti vegetali in particolare quelli freschi, è di fondamentale importanza per assicurare un adeguato apporto di antiossidanti e così un buono stato di salute evitando e/o limitando il danno biologico endogeno ed esogeno.

Purtoppo però da recenti studi e determinazioni è stato evidenziato che il contenuto in vitamine ed antiossidanti dei prodotti alimentari su riportati è stato trovato in quantità inferiori a quelle riscontrate in passato per cui si dovrà tenere conto di ciò nello stabilire la quantità di alimenti necessari per fornire dosi adeguate di nutrienti per l'organismo e/o produrre alimenti arricchiti di tali composti (60).

Come su riportato, quando si formano dei radicali liberi le principali difese alla loro azione tossica sono rappresentate da alcuni enzimi contenenti magnesio, rame, zinco, selenio, dall'azione legante di alcune proteine, da alcune vitamine e da alcuni composti minori contenuti ad esempio nel latte materno, nell'olio d'oliva extra vergine ecc. e ancora in corso di studio (61, 62, 63) (Tab. 4 - 5). La presenza di ioni metallici liberi

### 1. Importanti antiossidanti noti

Vitamina E  
(liposolubile)

Gruppo di composti ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) di cui l' $\alpha$ -tocoferolo è il più importante. Si trova nelle membrane e lipoproteine. Blocca la reazione a catena della perossidasi lipidica eliminando i radicali perossili intermedi. È importante nella protezione contro la retinopatia del prematuro, forse dell'emorragia intracranica e, nell'adulto contro l'aterosclerosi e la neurodegenerazione.

### 2. Sostanze ritenute importanti antiossidanti

Vitamina C  
(ac. ascorbico)

Inibisce la carcinogenicità delle nitrosamine della dieta. Probabilmente aiuta l' $\alpha$ -tocoferolo ad inibire la perossidazione lipidica attraverso il riciclo del radicale T tocoferolo + ascorbato  $\rightarrow$  TH + ascorbato. Elimina molti radicali, e può aiutare a detossicare nel tratto respiratorio alcune sostanze inquinanti presenti nell'aria (ozono, ossido nitrico, fumo di sigaretta)

### 3. Sostanze importanti per la salute, che possono agire non solo come antiossidanti

$\beta$ -carotene,  
altri carotenoidi  
pigmenti vegetali  
correlati

Ci sono evidenze epidemiologiche che un loro alto tasso nell'organismo è associato a una diminuzione del rischio di cancro e malattie cardiovascolari, particolarmente nei fumatori. Sebbene molti carotenoidi esercitino effetto antiossidante *in vitro* in certe condizioni, rimane da provare quale sia il loro meccanismo in azione *in vivo*.

### 4. Sostanze che forse possono essere importanti come antiossidanti

Flavonoidi e  
altri fenoli vegetali

I vegetali contengono molti composti fenolici che inibiscono la perossidazione lipidica e la lipossigenasi *in vitro* (es. flavonoidi). È stato ipotizzato che i flavonoidi del vino rosso possono in parte spiegare il "paradosso francese". Non si conosce come molti composti fenolici vegetali sono assorbiti dall'intestino e diventano disponibili *in vivo* per agire come antiossidanti. Molti di questi sono considerati additivi alimentari antiossidanti

Principi attivi	Alimenti
<ul style="list-style-type: none"> <li>α - carotene</li> <li>β - carotene</li> <li>β - criptoxantina</li> <li>Luteina</li> <li>Licopene</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carote</li> <li>Arance</li> <li>Papaia</li> <li>Broccoli</li> <li>Spinaci</li> <li>Pomodori</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Allicina</li> <li>Alliina</li> <li>Tiosulfinati</li> <li>γ-glutamilmcisteine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aglio fresco</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Isotiocianati</li> <li>Indoli</li> <li>Sulforafani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Broccoli</li> <li>Cavolo cappuccio</li> <li>Cavolo comune</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acido cumarico</li> <li>Acido clorogenico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carote, Mele, Pere</li> <li>Pesche, Uva</li> <li>Ananas, Pomodori</li> <li>Prugne, Albicocche</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Clorofilline</li> <li>Brassinina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spirulina</li> <li>Cavolo cappuccio</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Flavonoidi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buccia e polpa di arancia</li> <li>Uva</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Glucarati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agrumi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acidi Polifenolici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aglio</li> <li>Soja</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Limonene</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buccia di Agrumi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Catechine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The verde</li> </ul>

(es. ferro) catalizza le reazioni dannose dovute ai radicali liberi ma il legame di tali ioni con le proteine di trasporto e nelle strutture di deposito inibiscono le reazioni svolgendo pertanto un'azione antiossidante.

L'alfa tocoferolo, sostanza liposolubile maggior costituente della vitamina E, svolge la più importante azione di ripulitura dei radicali liberi dalle membrane cellulari e dalle lipoproteine cedendo un atomo di idrogeno, eliminando il radicale perossile (ROO<sup>•</sup>) (Fig. 4) e inibendo così la perossidazione dei lipidi (61, 62, 45). Anche la vitamina C può svolgere azione antiossidante specialmente a livello dell'albero respiratorio dove può contribuire ad eliminare inquinanti atmosferici come l'ozono (64).

Nell'organismo sano la produzione di radicali liberi e di antiossidanti di difesa è di solito in equilibrio. Si possono però verificare facilmente delle situazioni di stress ossidativo per mancato apporto di sostanze antiossidanti (es. inadeguato apporto di alfa tocoferolo, acido ascorbico, aminoacidi contenenti zolfo, riboflavina indispensabile per la glutazione reduttasi ecc.) o per eccessiva produzione di superossido.

Quest'ultimo evento può verificarsi in seguito ad elevate concentrazioni di O<sub>2</sub>, alla presenza di tossine che una volta metabolizzate producono radicali liberi, ad

eccessiva attivazione di sistemi che producono tali radicali e infine per l'effetto di farmaci che aumentano il danno ossidativo perchè spesso sono metabolizzati a particolari forme di radicali liberi.

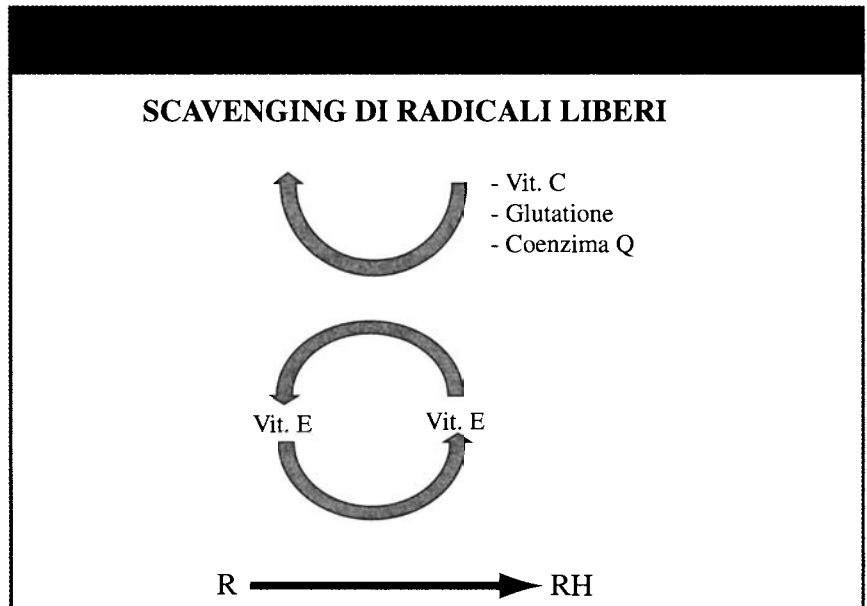
Le cellule possono tollerare uno stress ossidativo medio ma uno stress severo può produrre danno del DNA, alterazione del metabolismo cellulare, aumento di ioni calcio e ferro liberi, danno nel trasporto degli ioni attraverso le membrane con conseguente morte cellulare (64).

Oltre ai sopra citati antiossidanti esistono altri composti, esogeni ed endogeni, con simile attività ma ciò nonostante alcuni radicali liberi riescono comunque a ossidare il DNA dando luogo a danni e a prodotti di degradazione che devono essere rispettivamente riparati ed eliminati.

I tessuti danneggiati, maggiormente di quelli sani, sono soggetti all'azione dei radicali liberi e pertanto lo stress ossidativo è nelle malattie un fenomeno secondario e non primario (51, 66).

Questo non significa che lo stress ossidativo non sia importante e che la sua importanza vari nelle diverse condizioni patologiche.

Nelle malattie infettive, nell'artrite reumatoide, nelle malattie infiammatorie croniche (come morbo di Crohn, colite ulcerosa, fibrosi cistica) e nelle malattie neuro-degenerative ad esempio



una eccessiva produzione di radicali probabilmente contribuisce al danno del tessuto. Il danno ossidativo dei lipidi localizzati sui vasi sanguigni è invece un contributo significativo per lo sviluppo dell'aterosclerosi mentre il danno ossidativo al DNA, protratto nel tempo, probabilmente contribuisce allo sviluppo dei tumori tipici all'età adulta. Infine in base alle numerose indagini condotte, vi sono fondati motivi per ritenere che malattie cardiovascolari e cancro, maggiori killer in età adulta, possono essere prevenuti o ritardati, entro certi limiti, da cambiamenti dietetici quali un maggior consumo di pesce azzurro, la riduzione nell'assunzione di grassi saturi, l'incremento di consumi di frutta, cereali, vegetali, e di particolari olii vegetali. Tutti

questi elementi possono interferire sia a livello genetico, sia a livello dell'omeostasi immunitaria di difesa dell'organismo e anche sul danno biologico ossidativo (67, 68, 69, 61).

A proposito di questo ultimo aspetto bisogna ancora stabilire però quanto il danno dei radicali liberi sul DNA, che non sempre si ripara in maniera adeguata, è responsabile dei tumori e quanto questi possano essere prevenuti dagli antiossidanti dietetici anche se è certo che un corretto apporto con la dieta di acidi grassi polinsaturi in particolare n-3 e di vitamina E diminuiscono la morte per infarto del miocardio (24, 25, 39, 40).

Poichè le nostre difese endogene antiossidanti non sono efficienti al 100% e decrescono con l'età, vi sono fondati motivi per ritenere

che le diete con dosi corrette di antiossidanti siano particolarmente importanti nel ridurre la produzione e gli effetti cumulativi del danno ossidativo sulla lunga vita, che vorremmo di pieno benessere, dell'uomo.

### Considerazioni conclusive

I grandi capitoli succintamente fin qui esposti collegando nutrizione e aspetti fisiopatologici portano iscritti i meccanismi fondamentali della regolazione funzionale e strutturale dell'organismo. Questi si ricollegano alla ricerca nutrizionale laddove essa diventa interprete primaria dello stato di salute e quindi di quel concetto di prevenzione che nei settori della patologia immunitaria, cancerogena, aterosclerotica e di invecchiamento precoce delle cellule, con declino delle capacità intellettive, riconoscono, nel fenomeno nutrizionale, quando non corretto, un fattore eziologico fondamentale di alto indice di rischio.

In una maniera molto semplicistica potremo paragonare l'organismo umano ad un motore o ad una macchina. Entrambi hanno una previsione di durata che potremo chiamare vita che è in rapporto alla materia prima con cui sono stati costruiti. Tale durata però è per entrambi condizionata dalla qualità delle sostanze

con cui vengono "alimentati": nutrienti per l'uomo, benzina, olio motore ecc. per la macchina che interferiscono sulla più o meno precoce usura e quindi sulla loro durata di vita.

Si è aperto dunque un nuovo grande capitolo di ricerca che vuole mettere in luce come geni candidati a determinare difetti congeniti, obesità, iperdislipidemia, errori del metabolismo, della reattività immunitaria, ecc. possono essere favoriti o condizionati o limitati attraverso processi di interazione con specifici nutrienti. Risulta così evidente ad esempio che, tenendo presente tutto l'arco della vita, da un lato l'alimentazione della madre nel corso della gravidanza può condizionare l'espressione clinica di vari quadri patologici nel feto, ed è quindi importante sia particolarmente curata nei suoi aspetti qualitativi e quantitativi, dall'altro che le alterazioni del metabolismo lipidico, nella malattia coronarica, sono condizionate dai lipidi della dieta, da fattori genetici, che a loro volta condizionano sintesi endogena, trasporto lipoproteico, recettori di superficie di certe lipoproteine, livelli ematici dei lipidi e loro deposito, e dall'età.

Le membrane cellulari mantengono e determinano di conseguenza la vita, l'equilibrio e l'invecchiamento di ogni singola cellula e di tutto l'organismo rego-

lando scambi nutritivi e metabolici, favorendo la corretta idratazione dei tessuti e dando luogo alla comunicazione biochimica nelle cellule e fra le cellule attraverso la produzione di composti di fondamentale importanza.

Questi ultimi derivano soprattutto dagli acidi grassi essenziali che, assunti con la dieta, si fissano agli aminofosfolipidi delle membrane delle cellule e, una volta subita la trasformazione a polinsaturi a lunga catena (DGL, AA ed EPA, DHA) ad opera degli enzimi, condizionano la stabilità la durata della loro vita e danno luogo a derivati biologici particolarmente attivi.

Lo sviluppo, la crescita e la successiva prosecuzione della vita dell'organismo sono condizionati quindi da fattori genetici in grado di mantenere i programmi metabolici forniti dal codice genetico e dall'influenza di interventi nutrizionali-biochimici che condizionano attraverso il metabolismo l'espressione genica.

Il ruolo inoltre dei PUFA, che con i precursori devono essere introdotti con la dieta inserendosi nelle membrane cellulari ed in particolare nei linfociti, condizionano fluidità, funzioni recettoriali, attività enzimatiche funzionalità neuro-psicomotoria e produzione di mediatori e di citochine ad azione pro od antiinfiammatoria di primaria importanza in tutti i processi di difesa mentre gli antiossi-

danti proteggono le cellule dai danni ossidativi endogeni ed esogeni e quindi dai processi degenerativo-aterosclerotico, cancerogenetici e dall'invecchiamento.

## Bibliografia

- 1 - Zimmet P.: Epidemiology of diabetes mellitus. In Ellenberg M., Rifkin H.(eds), *Diabetes mellitus: theory and practice*, 3rd ed. Medical Examination Publishing Co, Hyde Park, NY, 1983: 451-469.
- 2 - Berdanier CD.: Diabetes Mellitus: what have we learned from animals? *Recent Progress Foods Nutr.* 1993; 17: 261-285.
- 3 - Cohen AM., Bavly S., Poznanski R.: Change of diet of Yemenite Jews in relation to diabetes and ischemic heart disease. *Lancet* 1961; 2: 1399-1401.
- 4 - Cohen AM.: Prevalence of diabetes among different ethnic groups in Israel. *Metabolism* 1961; 10: 50-58.
- 5 - Breslow J.: Genetic basis of lipoprotein disorders. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 373-380.
- 6 - Chien KR.: Molecular advances in cardiovascular biology. *Science* 1993; 260: 916-917.
- 7 - Jump DB., Lepar GJ., MacDonald OA.: Retinoic acid regulation of gene expression in adipocytes. In Berdanier CD, Hargrove JL (eds), *Nutrition and gene expression*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1993; 431-454.
- 8 - Freedman LP., Luisi BF.: On the mechanism of DNA binding by nuclear hormone receptors: a structural and functional perspective. *J Cell biochem* 1993; 51: 140-150.
- 9 - Semenza GL.: Transcriptional regulation of gene expression: mechanisms and pathophysiology. *Hum Mutat* 1994; 3: 180-199.
- 10 - Berdanier CD.: Nutrient-gene interaction. Present knowledge in nutrition. 7th ed. 1996; 574-580.
- 11 - Clarke SD., Abraham S.: Gene expression: nutrient control of pre and post transcriptional events. *Faseb J* 1992; 6: 3146-3152
- 12 - Clarke SD., Jump DB.: Regulation of hepatic gene expression by dietary fats: A unique role for polyunsaturated fatty acids. In Berdanier CD and Hargrove JL eds, *Nutrition and gene expression*. CRC Press, Boca Raton, FL 1993; 227-256.
- 13 - Cocchi M.: Cervello, retina e fertilità. Il Segnale Editore 1998.
- 14 - Innis SM.: Plasma and red blood cell fatty acid values as index of essential fatty acids in the developing organs of infant fed with milk or formulas. *J Pediatr* 1992; 120 s: 78-86
- 15 - Martinez M.: Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992; 120 s: 129-138.
- 16 - Caramia G., Ruffini E., Brunelli G., Catalani M.P. et al.: Studio del metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBWI). Ruolo degli acidi grassi essenziali nella dieta. Nota I. Bambino: Progetto salute. 1993; 207-208.
- 17 - Caramia G., Ferretti G., Wuyiyong W., Taus M., et al.: Studio del metabolismo lipidico nei nati sotto peso (LBWI). Composizione e fluidità della membrana eritrocitaria: relazione fra allattamento materno e formule. Nota IV. Bambino: Progetto salute. 1993; 214-217.
- 18 - Cocchi M.: Acidi grassi polinsaturi, cervello e membrana. Bambino: Progetto salute. 1997; 161-166.
- 19 - Caramia G., Nobilini A.: Il ruolo degli acidi grassi essenziali in età pediatrica. *Fano Pediatrica* 1990; 49-55.
- 20 - Fritsche KL., Cassity Na., Huang SC.: Dietary n-3 fatty acids and vitamina E interactions in rats: effect on vitamin E status, immune cell, prostaglandin production and primary antibody response. *Jour of Nutr* 1992; 122: 1009-1018.
- 21 - Fernandez G., Venkatraman JT.: Role of omega -3 fatty acids in health and disease. *Nutrition Research* 1993; 13: 19-45.
- 22 - Cocchi M., Turchetto E.: Acidi grassi polinsaturi e sviluppo perinatale. *Progress In Nutrition* 1999; 1: 3-27.
- 23 - Ferretti G., Taus M., Wu Yi Yong, Valsasina R., Bertoli E., Ruffini E., Caramia G.: Plasma lipoprotein composition and erythrocyte membrane fluidity in low birth weight infant: a relationship between feeding with

- maternal milk or adapted formulas. *Eur J Clin Nutr* 1999 in stampa.
- 24 - Dyerberg J., Bang HO., Stoffer-  
sen E., Moncada S., Vane J.:  
Eicosapentaenoic acid and pre-  
vention of thrombosis and athe-  
rosclerosis. *Lancet* 1978; 11:  
117-119.
- 25 - Dyerberg J., Bang HO.: Hae-  
mostatic function and platelet  
polyunsaturated fatty acids in  
Eskimos. *Lancet* 1979; 11: 433-  
435
- 26 - Calder PC.: Immunomodula-  
tory and anti-inflammatory  
effectes of n-3 polyunsaturated  
fatty acids. *Proceedings of the  
nutrition society* 1996; 55: 737-  
774.
- 27 - Cocchi M., Frega N., Marinelli  
M., Gagliardini R., Caramia  
G.: Acidi grassi n-6 ed n-3:  
equilibrio metabolico ed eicosa-  
noidi nella fibrosi cistica. *Bam-  
bino: Progetto Salute* 1998; 57-  
58.
- 28 - Caramia G., Gagliardini R.,  
Cocchi M., Mozzon M., Frega  
N.: Aspetti teorici nutrizionali e  
attualità dietetico terapeutiche:  
intervento mirato sulla fibrosi  
cistica. *Bambino: Progetto Salu-  
te* 1999; 314-318.
- 29 - Warthon B.: Food for the brain.  
*Bambino: Progetto Salute* 1991;  
44- 51.
- 30 - Cocchi M., Noble R.: Il ruolo  
del DHA nello sviluppo  
embrionale. *Nutrizione* 1992; 5:  
23-26.
- 31 - Cocchi M., Noble R., Fallow-  
field H., Speake B., Turchetto  
E.: The significance of n-3 fatty  
acids in foetal neonatal develop-  
ment and same alternative sour-  
ces. *Proceedings of the Nutri-  
tion. Society* 1993; 52: 224.
- 32 - Lucas A.: Early diet and later  
outcame in premature babies.  
*Bambino: Progetto Salute* 1993;  
44- 51.
- 33 - Carlson S.E.: The role of omega  
3 and omega 6 fatty acids in  
development and general health.  
*Bambino: Progetto Salute* 1999;  
286-291.
- 34 - Leaver HA., Howie A., Wilson  
NH.: The biosynthesis of the 3  
series prostaglandins in rat ute-  
rus after alpha-linolenic acid  
feeding, mass spectroscopy of  
prostaglandins E and F produ-  
ced by rat uteri in tissue culture.  
*Prostaglandins, Leukotrienes and  
Essential Fatty Acids* 1991; 42:  
217-224.
- 35 - Whelan KS., Broughton B.,  
Lokesh B., Kinsella JE.: In vivo  
formation of leukotriene E5 by  
murine peritoneal cells. *Prosta-  
glandins* 1991; 41: 29-41.
- 36 - Caughey GE., Mantzioris E.,  
Gibson RA., Cleland LG.,  
James MJ.: The effect on human  
tumor necrosis factor alfa and  
interleukin 1beta production of  
diets enriched in n-3 fatty acids  
from vegetable oil or fish oil.  
*Am. Jour. of Clin. Nutrition*  
1996; 63: 116-122.
- 37 - Engstgrom K., Luostarinen R.,  
Saldeen T.: Whole blood pro-  
duction of thromboxane, pro-  
stacyclin and leukotriene B4  
after dietary fish oil supplemen-  
tation in man: effect of vitamin  
E. *Prostaglandins, Leukotrienes  
and Essential Fatty Acides*  
1996; 54: 419-125.
- 38 - Jolly CA., Jiang YH., Chapkin  
RS., McMurray DN.: Dietary  
(n-3) polyunsaturated fatty aci-  
des suppress murine lympho-  
proliferation, interleukin -2  
secretion, and the formation of  
diacylglycerol and ceramide.  
*Journal of nutrition* 1997; 127:  
37-43.
- 39 - Wander RC., Hall JA., Gradin  
Jl., Du SH., Jewell DE.: The  
ratio of dietary (n-6) to(N-3)  
fatty acids influences immune  
system function ,eicosanoid  
metabolism, lipid peroxidation,  
and vitamin E status in aged  
dogs. *Journal of nutrition* 1997;  
127: 1198-1205.
- 40 - Wu D., Meydani SN.: n-3  
Polysaturated fatty acids and  
immune function. *Proceedings  
of the Nutrition Society* 1998;  
57: 503-509
- 41 - Caramia G., Frega N., Mozzon  
M., Ruffini E.: L' alimentazione  
nel primo anno di vita: apporto  
lipidico corretto. *Nota 1° Bam-  
bino: Progetto Salute.* 1998; 59-65.
- 42 - Gerschman K., Gilbert DL.,  
Nye SW., et al.: Oxygen pois-  
oning and x - irradiation: a  
mechanism in common. *Science*  
1954; 119: 623-626.
- 43 - Fridovich I.: Superoxide dismu-  
tates. *Methods Enzymol* 1986;  
58: 61-97.
- 44 - Halliwell B., Gutteridge JM.:  
Free radicals in biology and  
medicine, 2nd ed. Clarendon  
Press, Oxford, 1989.
- 45 - Frega N., Mozzon M., Bocci F.:  
Identification and estimation of



- tocotrienols in the Annato lipid fraction by gas chromatography-mass spectrometry. *JAOCS* 1998; 75: 1723-1727.
- 46 - Dizdaroglu M., Nackerdien Z., Chao BC., et al.: Chemical nature of in vivo DNA base damage in hydrogen peroxide-treated mammalian cells. *Arch Biochem Biophys* 1991; 284: 388-390.
- 47 - Dupuy C., Virion A., Ohayon R., et al.: Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane. *J Biol Chem* 1991; 266: 3739-3743.
- 48 - Halliwell B., Gutteridge JM.: The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1991; 200: 1-8
- 49 - Schreck R., Albermann KA., Baeuerle PA.: Nuclear factor kB: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Radic Res Commun* 1992; 17: 221-237.
- 50 - Collins T.: Endothelial nuclear factor kB and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest* 1993; 68: 499-508.
- 51 - Halliwell B., Gutteridge JM., Cross CE.: Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598-620.
- 52 - Halliwell B.: Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr rev* 1994; 52: 253-265.
- 53 - Chance B., Sies H., Boveris A.: Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59: 527-605.
- 54 - Moncada S., Higgs A.: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2011.
- 55 - Steinberg D., Parthasarathy S., Carew TE., et al.: Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
- 56 - Lepoivre M., Flaman JM., Bobè P., et al.: Quenching of the tyrosyl free radical of ribonucleotide reductase by nitric oxide. *J Biol Chem* 1994; 269: 21891-21897.
- 57 - Beckam J.S., Ye YZ., Anderson PG., et al.: Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1994; 375: 81-88.
- 58 - Nakazono K., Watanabe N., Matsuno K., et al.: Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10045-10048.
- 59 - Mariani C., Bellan G.: Content of tocopherol, deidrotocopherol, tocotrienols, tocotrienols, in vegetable oils. *Riv. Ital sostanze grasse* 1996; 73: 533-543.
- 60 - Caramia G., Frega N., Mozzon M., Degli Innocenti D.: Attualità sull'uovo nella dieta. *Scientific Nutrition To Day* 1999; in stampa.
- 61 - Robberecht W., Sapp P., Viaene MK., et al.: Cu/Zn superoxide dismutase activity in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1994; 62: 384-387.
- 62 - Gurney ME., Pu H., Chiu AY., et al.: Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994; 264: 1772-1775.
- 63 - Caramia G., Cocchi M., Frega N.: Dieta e salute: importanza e affinità dei lipidi del latte materno e dell'olio d'oliva extra vergine. *Il Pediatra* Giugno 1999; 15-21.
- 64 - Cross CE., Van der Vliet A., O'Neill CA., et al.: Oxidants, antioxidants and respiratory tract lining fluids. *Env Health Perspect* 1994; 102(supp 10): 185-191.
- 65 - Sies H.: Oxidative stress, oxidants and antioxidants. Academic Press, London ed. 1991.
- 66 - Halliwell B.: Antioxidants. Present knowledge in nutrition. 7th ed. 1996; 596-603.
- 67 - Ames BN., Shigenaga MK., Hagen TM.: Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7915-7922.
- 68 - Byers T.: Vitamin E supplements and coronary heart disease. *Nutr Rev* 1993; 51: 333-345.
- 69 - Jenner P.: Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet* 1994; 344: 796-798.