

01/06/2019

redazione@teatronaturale.it

TEATRO NATURALE
AGRICOLTURA - ALIMENTAZIONE - AMBIENTE

31/05/2019

L'olio extra vergine d'oliva nella prevenzione della gotta, dell'ipertensione e dell'infiammazione

Alcune molecole dell'olio extra vergine di oliva, come oleaceina e oleocantale, hanno attività anti enzimatiche. Le principali azioni farmacologiche degli ACE-inibitori sono la vasodilatazione, l'aumento dell'escrezione di sodio, l'aumento della diuresi e l'abbassamento della pressione arteriosa



Nella tradizione popolare mediterranea, per un lungo tempo, si è fatto ampio uso, nel trattamento medico di varie patologie, dei prodotti provenienti dall'olivo. Oggi, con i metodi di studio a disposizione, alcune di quelle attività hanno trovato una conferma scientifica. Ad esempio le foglie dell'olivo o l'estratto alcolico, ma anche lo stesso EVO, hanno un'azione inibitoria sull'enzima "xantina ossidoriduttasi" (XDH). Quest'enzima converte la xantina in acido urico prodotto, dal metabolismo delle purine, sia per via endogena sia esogena, dal metabolismo dei nucleotidi introdotti con la dieta (carne, pesce, cibi ad alto contenuto di fruttosio e in parte anche la birra). A seguito di un consumo eccessivo di questi cibi, si possono avere sia uno stato di iperuricemia fino alle condizioni di gotta conclamata, con deposito di cristalli di acido urico nei tessuti. Ciò è dovuto alla sua bassa solubilità difatti, quando l'uricemia supera, il limite di 6,8 mg/dL, avvengono la saturazione e la precipitazione di cristalli insolubili. Questa è la condizione tipica che manifestano i pazienti, nei casi di gotta, nelle articolazioni e nel tessuto connettivo (frequenza dell'iperuricemia: 20–25%, frequenza della gotta: 1-3% nei paesi occidentali; rapporto iperuricemia: gotta = 10 : 1). In pratica l'enzima XDH degrada i nucleotidi purinici (ATP e GTP) in eccesso che devono essere smaltiti e trasformati, con molti passaggi catabolici, in acido urico il quale è eliminato, 2/3 con l'urina, e 1/3 per via biliare, gastrica e intestinale.

Elevati livelli di acido urico hanno un ruolo incisivo nella comparsa di problemi cardiovascolari, nell'ipertensione, nell'obesità, nel diabete e nelle malattie renali.(1) In quasi tutti gli organismi viventi è presente l'enzima uricasi (urato-ossidasi), che trasforma l'acido urico, poco solubile, nella più solubile allantoina mentre è assente in molti primati, in particolare nell'uomo. Nel genoma umano è presente il gene dell'uricasi, reso non funzionale da due mutazioni: una delezione di un esone ed una mutazione non-sense di un codone. Secondo studi di paleontologia genetica la perdita del gene dell'uricasi, si è verificata nel Miocene, circa 10 e 20 milioni di anni fa, e avrebbe rappresentato un vantaggio evolutivo in un momento in cui i primati, che si alimentavano con cibi vegetali, e quindi poveri di sale, avrebbero assunto la posizione eretta. La scomparsa dell'uricasi sarebbe stata un vantaggio evolutivo, compensando l'iponatremia favorendo l'innalzamento della pressione arteriosa rendendola, quindi, più adeguata all'ortostatismo, e, in misura più rilevante, l'eliminazione di una maggior quantità di scorie azotate, come l'acido urico, per via renale senza variare l'apporto di liquidi e della quantità di urina eliminata (12)(13).

In pratica i paleontologi ritengono che la mutazione e quindi l'acido urico abbia contribuito a far guadagnare la stazione eretta all'uomo, grazie al suo lieve effetto ipertensivo, tramite l'aumento del sodio ematico.

Molte persone affette da iperuricemia ignorano che anche il fruttosio, rispetto ad altri zuccheri, induce iperuricemia stimolando la conversione di ATP epatico ad ADP tramite la fruttochinasi; al consumo di ATP corrisponde un accumulo di AMP che attivando l'AMP-deaminasi porta alla sintesi di acido urico.

Da un punto di vista biochimico la XDH ha la capacità di trasferire elettroni dalla molecola di purina, che viene ossidata, ad un accettore finale, in questo caso i polifenoli dell'EVO, ciò dimostra che la XDH contiene una struttura molecolare capace di trasportare elettroni. (2)

Per molto tempo si è creduto che l'attività della XDH fossero presente con due enzimi diversi ai quali erano stati assegnati due nomi: xantina deidrogenasi e xantina ossidasi. Poi, con il sequenziamento degli amminoacidi, si è scoperto che si trattava dello stesso enzima. Quando gli scienziati hanno cominciato a studiarla, hanno isolato una forma dell'enzima che utilizzava come ossidante il NAD⁺ e un'altra forma che invece utilizzava ossigeno molecolare. Nella molecola enzimatica ci sono molti ponti disolfuro e se questi sono integri, l'enzima agisce come ossidasi (O₂), se sono rotti, l'enzima agisce come deidrogenasi (NAD⁺). (3)(4)(5)

Per completezza bisogna dire che sono presenti, in natura, altri inibitori dell'enzima, come alcuni flavonoidi baicaleina (presente nei ceci e nella scutellaria, una pianta erbacea perenne), kampferolo (molto diffuso nelle insalate e negli ortaggi, nel cavolfiore, cavolo cappuccio, cavolo verza, cavolo nero, cavolo rosso, cavolo riccio, cavolini di Bruxelles, crescione, ravanello, rucola, senape) e rutina. Questo è il motivo per cui vengono raccomandati, ai pazienti gottosi, una terapia ricca di verdure.

Le molecole inibitorie, attive sull'enzima XDH, presenti anche nell'EVO, sono: il flavone apigenina (6), l'oleuropeina (7), l'acido caffeico (8) e clorogenico, la luteolina-7-O-β-D-glucoside (9) e la luteolina (10) (2).

Considerando che i valori medi di uricemia nei paesi occidentali stanno crescendo gradualmente tanto che negli uomini americani è cresciuta da valori <3,5 mg/dL negli anni

'20 a 6,0-6,5 mg/dL negli anni '70 e sta ancora crescendo, ciò rende più importante il consumo di EVO, nell'ambito di una dieta ricca in vegetali.



Si visto anche che l'estratto ricavato dai ramoscelli dell'olivo inibisce alcune attività enzimatiche come la peptidasi e la glicosidasi prodotte dai batteri che causano la paradontite come: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides intermedius* e *Treponema denticola* (11); in passato si utilizzava per le infezioni del cavo orale.

L'olio di oliva e, l'estratto acquoso delle foglie di ulivo, hanno un'attività ACE inibitrice (ACE = Angiotensin Converting Enzyme), praticamente un'azione inibitoria sull'enzima di conversione dall'angiotensinogeno in angiotensina II. Quest'ultima molecola regola la volemia, la vasocostrizione, la sintesi e rilascio di aldosterone in pratica il meccanismo Renina-Angiotensina-Aldosterone regola la pressione arteriosa. La renina viene secreta quando c'è ipotensione mentre l'aldosterone compensa dando ipertensione.

Nell'EVO di tale azione ACE-inibitoria, è responsabile l'oleaceina. Hansen e colleghi hanno attribuito a questo secoiridoide il nome "oleaceina" come derivato da "OLE= olio" e "ACE= enzima convertitore dell'angiotensina" e "INA =inibitore"(13). L'oleaceina è presente nell'EVO a una concentrazione che va da 48 a 631 mg/Kg mediana 185.

Le principali azioni farmacologiche degli ACE-inibitori sono la vasodilatazione, l'aumento dell'escrezione di sodio, l'aumento della diuresi e l'abbassamento della pressione arteriosa.

Nell'EVO ritroviamo una serie di aldeidi insature, caratterizzate dal sapore dell'olio di oliva, alcuni flavonoidi come l'apigenina e la luteolina, l'acido gallico e l'acido p-cumarico, capaci di inibire l'enzima tirosinasi che catalizza la melanogenesi dei mammiferi, cioè la formazione di melanina.(14)(15) Lo stimolo maggiore per questo tipo di ricerche è partito dalla necessità di porre un limite alle svariate forme di alterazione della pigmentazione cutanea dell'uomo, in quanto si tratta non solo di agire sulle antiestetiche macchie marroni, cioè sull'ipermelanosi acquisita della cute, ma anche sul melanoma cutaneo.

L'oleaceina, dell'EVO, inibisce alcune delle funzioni dei neutrofili che sono coinvolti nella fisiopatologia vascolare, endoteliale e nel danno miocardico. I neutrofili sono anche la fonte di endopeptidasi come la "endopeptidasi neutrale" (NEP) un enzima che degrada una serie di piccoli peptidi, compreso il "peptide natriuretico atriale" (ANP). Questi peptidi sono ormoni prodotti dal miocardio in risposta alla tensione di parete, cioè alla pressione arteriosa. ANP è coinvolto nei meccanismi di regolazione dell'omeostasi corporea, acqua, sodio e potassio, facendoli eliminare a livello renale, in questo modo si abbassa la pressione sanguigna. In pratica il sistema renina-angiotensina-aldosterone aumenta la pressione, l'ANP la diminuisce. L'oleaceina inibisce l'enzima NEP che degrada ANP quindi questi peptidi possono svolgere la funzione protettiva sull'endotelio e nei confronti dell'ipertensione.(16)

L'oleocantale, polifenolo derivato dal ligustroside, contenuto nell'EVO da 0,2 a 200 mg/Kg, ha un'azione antienzimatica sulle ciclossigenasi 1-2 e sulla 5-lipossigenasi (COX 1, COX 2 e 5-LOX). Questi enzimi trasformano l'acido arachidonico, che proviene dai fosfolipidi delle membrane cellulari, in molecole mediatrici dell'infiammazione, del dolore e della febbre come le prostaglandine, trombossani e leucotrieni. In pratica l'oleocantale ha un'azione farmacologica simile all'ibuprofene, farmaco appartenente alla famiglia dei FANS (Farmaco Antinfiammatorio Non Steroideo).(17)

L'olio di oliva, sicuramente non è un farmaco, ma certamente un alimento funzionale con proprietà nutraceutiche.

Bibliografia

- 1) Simposio "Uric Acid Cardiovascular Disease: back to pathophysiology" Bologna 01-03 dicembre 2016 organizzato dal DIMEC e dall'Università di Denver
- 2) Flemmig J. et Coll.(2011) Phytomedicine, 18; 7:561–66.
- 3) Harrison R.(2004). Drug Metabolism Reviews 36: 363-75.
- 4) Hediger M.A. et Coll (2005). Physiology 20: 125-33.
- 5) Nishino T. et Coll. (2008). FEBS Journal 275:3278-89.
- 6) Vlahov G et Coll.(1999) Fett-Lipid, 101; 4:146–50.
- 7) Grohmann F.(1981) Flora of Pakistan, 59, 9.
- 8) Bellakhdar J. et Coll.(1991) J. of Ethnopharmacology,35; 2: 123–43.
- 9) Bianchi G et Coll.(1994) Phytochemistry, 35; 5:1335–37.
- 10) Sakouhi F et Coll.(2010)European Journal of Lipid Science and Technology,112; 5: 574–79.
- 11) Homer K.A et Coll.(1992) J. of Clin.I Periodontology,19; 5: 305–10.
- 12) Johnson R.J. et Coll. Med. Hypoteses (2008);71:22-31
- 13) K. Hansen K. et Coll. (1996) Phytomedicine, 2; 4:319–25, by Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena. NewYork
- 14) Kubo I. et Coll.(1999) J. of Agricultural and Food Chemistry, 47; 11:4574–78.
- 15) The-Sheng Chang (2009) Molecular Sciences. 10: 6; 2440-75.
- 16) Monika E Czerwińska et Coll (2013). Conference Paper in Planta Medica 79:13
- 17) Beauchamp GK et Coll.(2005) Nature 1;437:45-6

di **Alessandro Vujo**