

**SCHEDA TECNICA**

**EQUOAGE**  
**compresse**

**Complemento alimentare**



## SCHEDA TECNICA

**Denominazione prodotto:** EQUOAGE compresse

**Composizione per unità di somministrazione (compresse):**

- Resveratrolo	150 mg	
- Bioiperine® (es. Pepe nero tit. 95% in Piperina)	10 mg	
- Selenio	55 mcg	(100%NRV)
- Vitamina D3	0,75 mcg	(100%NRV)
- Biotina	7,5 mcg	(100%NRV)

### **Introduzione**

L'invecchiamento è un processo degenerativo progressivo con accumulo graduale di danni che comporta il malfunzionamento e l'indebolimento generale dell'organismo, rendendolo vulnerabile agli agenti patogeni e favorendo l'instaurarsi di gravi patologie. Si ipotizza che esso sia il risultato inevitabile dei fenomeni di usura, ma che la rapidità alla quale progredisce possa essere influenzata dalla capacità dell'organismo di prevenire e riparare i danni. A prescindere dall'efficienza dei meccanismi di prevenzione e riparazione, è molto probabile che qualche danno sfugga al loro intervento. Le lesioni non riparate si accumulano fino ad un livello critico, superato il quale, si manifestano i loro effetti fisiologici. La velocità con cui i danni si accumulano e, quindi, quella con cui progredisce l'invecchiamento dipende dall'efficienza dei meccanismi di prevenzione e riparazione controllati dai geni.

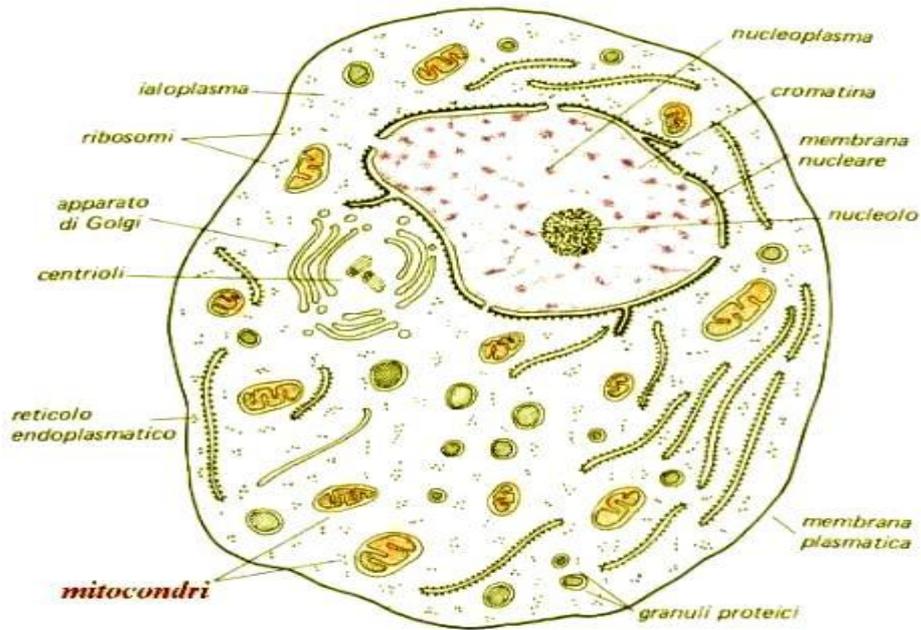
Alla base dell'invecchiamento sono state individuate quattro ipotesi che in concomitanza possono essere ritenute responsabili del progressivo declino dell'organismo:

- ipotesi genetica
- ipotesi dei telomeri
- ipotesi dei radicali liberi
- ipotesi immunitaria/infiammatoria

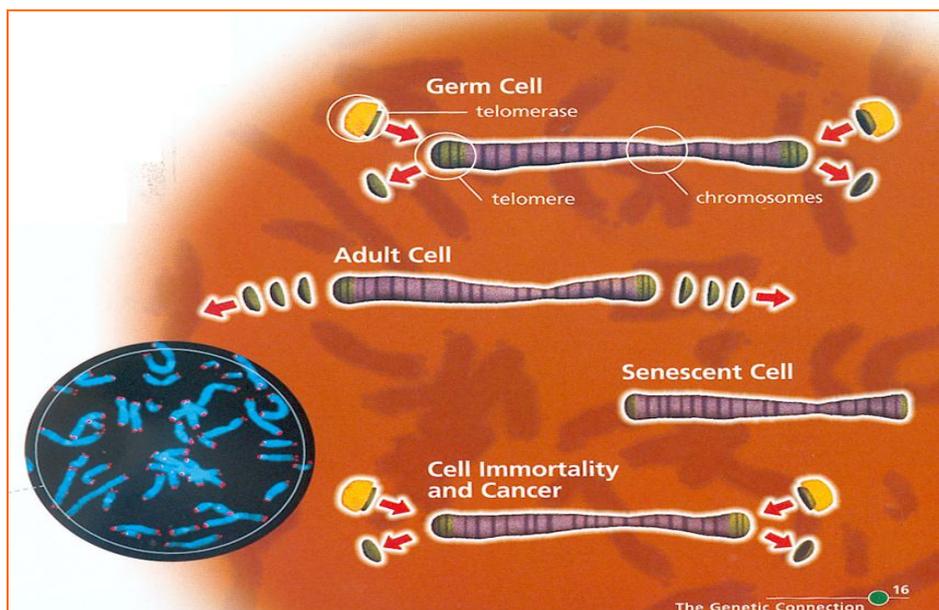
### *Ipotesi genetica*

L'invecchiamento, almeno in parte, è programmato a livello genetico per necessità evolutive. Nella fase di invecchiamento di un individuo si attivano almeno 35 geni e proteine prima silenti. Nel topo si sono scoperti geni che hanno un ruolo molto attivo nel processo di invecchiamento: uno di questi geni è l'SHC. Esso produce tre proteine, di cui una, la P66, determina nel tempo la morte cellulare. I topi privati di questo gene vivono mediamente un terzo di più rispetto agli animali del gruppo di controllo. L'ipotesi è che questa proteina controlli la risposta cellulare allo stress ossidativo, generato al 90% dal mitocondrio. (Prof. Pelicci, Nature1999). Esistono prove sperimentali che dimostrano come i geni mitocondriali possano essere danneggiati in maniera irreversibile. Diversi ricercatori hanno riscontrato delezioni specifiche in segmenti del DNA mitocondriale nel cervello di persone anziane. L'australiano Anthony Linnane ha dimostrato che meno del 5% del DNA mitocondriale è integro nel tessuto muscolare di un soggetto di 90 anni. Si è accertato che in questi organuli cellulari, che sono la fonte energetica della cellula e nei quali la produzione di radicali liberi è particolarmente intensa, la capacità di generare energia decresce con l'età. Si ritiene che molte malattie senili, tra cui il diabete mellito, il Parkinson e la malattia di Alzheimer, siano riconducibili a danni mitocondriali. Oggi è noto che una certa forma di riparo esiste anche per il DNA

mitocondriale, nel quale è stato scoperto l'attività di una DNA polimerasi. Come ulteriore evidenza che la senilità ha una base genetica, è stato dimostrato che, nei pazienti affetti dalla Sindrome di Werner, che appaiono anziani già all'età di 20 anni, vi è un gene chiamato Recq che accelera l'invecchiamento. Nel 1995 alcuni scienziati della Rockefeller University, annunciarono l'identificazione di due geni correlati con la longevità. Si tratta di geni che appartengono alla categoria chiamata di "manutenzione". Tutti li possediamo, ma alcuni di loro sono meno efficienti di altri: chi possiede la versione più efficiente ha una maggiore probabilità di vivere più a lungo. Uno di questi geni è quello che codifica per la Apolipoproteina E (Apo), di cui esistono 3 versioni ed in particolare la versione E2 conferisce protezione nei confronti delle malattie cardiovascolari .

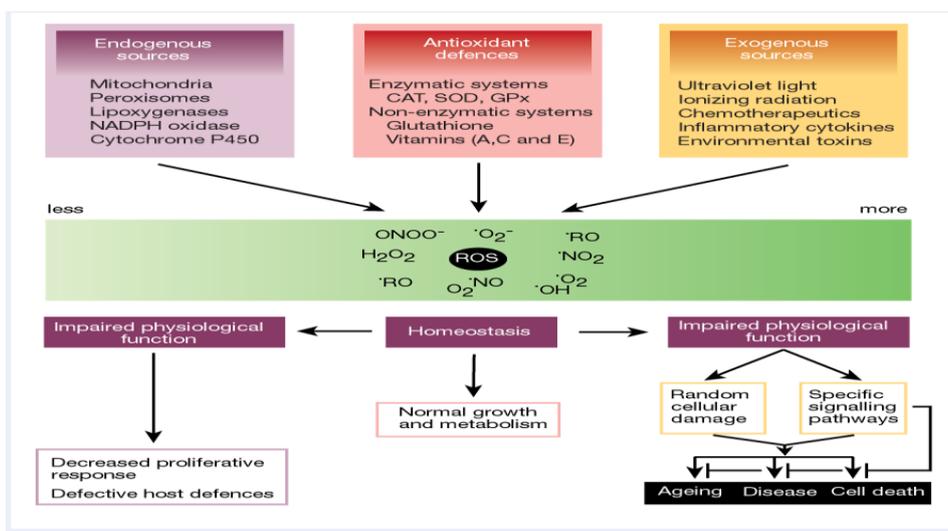


Ipotesi dei telomeri



La lunghezza dei telomeri è un altro importante indice di invecchiamento. Essa si riduce gradualmente con l'avanzare dell'età, inibendo progressivamente la proliferazione cellulare. In molti ceppi tumorali umani, come ad es. le cellule HeLa, in fase di divisione attiva, la lunghezza dei telomeri permane costante e l'attività telomerasica è elevata. Jerry W. Shay e collaboratori dell'Università del Texas con i ricercatori della Geron Corporation, a Silicon Valley, in California, hanno introdotto, in vitro, nel DNA di cellule della pelle, retina e vasi sanguigni, il gene che codifica per l'enzima telomerasi. In questo modo si è evitato il progressivo accorciamento dei telomeri, consentendo di rallentare l'invecchiamento.

### Ipotesi dei radicali liberi

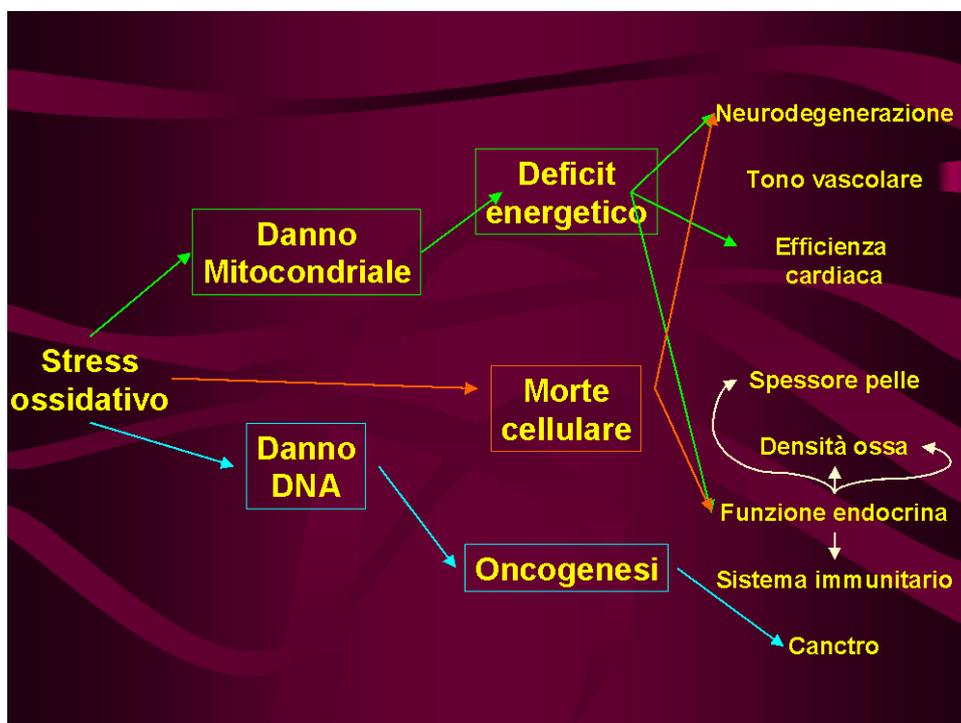


I radicali liberi, generati al 90% nei mitocondri, è molto probabile che siano implicati anche nella genesi di malattie quali l'arteriosclerosi, l'infarto, l'ictus, la cataratta, l'enfisema, l'artrite e il cancro. I radicali liberi rappresentano un sottoprodotto del normale metabolismo cellulare ed essendo molecole altamente instabili e reattive, con uno o più elettroni liberi, sono perennemente alla ricerca di altre molecole a cui attaccarsi. Quando il loro numero è eccessivo (condizione di stress ossidativo) possono risultare dannosi per l'organismo. Il danno da stress ossidativo è stato particolarmente dimostrato nel caso di riperfusione del muscolo cardiaco dopo infarto miocardico. I radicali liberi svolgono, però, anche funzioni utili per il benessere generale dell'organismo. L'endotelio dei vasi sanguigni produce radicali liberi per controllare la contrazione dei vasi stessi: ad esempio l'ossido nitrico (NO) è essenziale per mantenere dilatati al punto giusto i vasi sanguigni e quindi permettere una corretta circolazione del sangue. I globuli rossi li producono per poter utilizzare correttamente l'ossigeno. I radicali liberi sono prodotti anche da alcune cellule del sistema immunitario per favorire l'eliminazione dei microrganismi patogeni. Appare, dunque, evidente che i radicali liberi non costituiscono un problema ma lo diventano quando si rompe l'equilibrio tra le molecole prodotte e quelle eliminate, rendendo l'organismo inefficiente nel neutralizzare l'eccesso di radicali liberi. Questo può accadere quando altri fattori contribuiscono alla produzione di radicali liberi: l'inquinamento atmosferico, gli insetticidi e altri prodotti chimici contenuti nei cibi, il fumo di sigaretta, le radiazioni, comprese quelle solari, lo stress fisico od emotivo, alcuni farmaci tra cui la pillola anticoncezionale, ecc.. I neutrofili ed i macrofagi, durante la lotta contro virus e batteri, generando un eccesso di radicali liberi e di specie reattive dell'ossigeno, possono produrre un danno diffuso alle cellule locali e una reazione infiammatoria cronica. Nel giugno del 2001, in un convegno della Società Europea di Ricerca sui radicali Liberi, è stata dimostrata la correlazione tra scorretta nutrizione e malattie cardiovascolari mediante l'identificazione di una serie di geni, espressi in modo alterato a causa di una perdita dell'equilibrio fra radicali liberi ed antiossidanti. L'organismo dispone di vari mezzi per prevenire e

riparare i danni molecolari causati dai radicali liberi, ma la loro azione, nel complesso, è imperfetta e la loro efficacia declina con l'avanzare dell'età. Questi mezzi comprendono sostanze antiossidanti, come la Superossidodismutasi, il Glutatione, la Perossidasi, la Catalasi e l'acido urico; la ceruloplasmina; i sistemi di riparazione delle proteine come le proteinasi, le proteasi e le peptidasi; i sistemi di riparazione dei lipidi come le fosfolipasi, le acetiltrasferasi e la transferasi; i sistemi di riparazione del DNA come la eso e la endonucleasi, la glicosilasi, la polimerasi e la ligasi. Ci sono poi sostanze antiossidanti che necessitano di apporto esterno come le vitamine C, E, B1, B3, B6, paba e colina, i carotenoidi quali la luteina, l'alfacarotene, il betacarotene, il licopene, la zeaxantina e la betacriptoxantina, i bioflavonoidi, tra cui, la quercetina, ecc.. Altri bioflavonoidi sono le proantocianidine, le procianidine, il resveratrolo, le antocianine, ecc.. Si è anche accertato che, nelle cellule umane, la quantità di proteine ossidate aumenta esponenzialmente con l'età. Le proteasi, cioè gli enzimi capaci di degradare le proteine ossidate, si ossidano a loro volta e divengono inattive. Neppure le lunghe catene di atomi di carbonio che compongono i lipidi delle membrane che rivestono le cellule ed i loro organuli interni, sono risparmiate dall'ossidazione distruttiva dei radicali liberi. Si ritiene che anche il glucosio, il principale combustibile del corpo umano, sia un importante fattore di invecchiamento. Una reazione chimica, la glicosilazione, lega le molecole di glucosio alle proteine alterandone la funzionalità. Si è dimostrato che questo zucchero modifica lentamente il collagene favorendo la formazione di legami incrociati con la conseguente perdita di elasticità dei tessuti.

La quarta ipotesi riguarda il declino del sistema immunitario e l'instaurarsi di processi infiammatori, più o meno silenziosi, dovuti all'usura dell'organismo, alla sua maggiore vulnerabilità ed alla minore capacità di neutralizzare l'eccesso di radicali liberi.

Sicuramente l'influenza concomitante delle quattro ipotesi summenzionate è alla base di una teoria unificante dell'aging e tra queste lo stress ossidativo, influenzato dall'ambiente e dallo stile di vita svolge un ruolo particolarmente importante.



### Quali sono le caratteristiche dell'invecchiamento?

Nell'uomo, con il progredire dell'età, gli spazi extracellulari dell'ippocampo, della corteccia e di altre regioni cerebrali, si riempiono di aggregati di beta-proteina amiloide (le cosiddette placche senili), le cellule gliali subiscono alterazioni e il citoplasma dei neuroni, in molte aree del cervello, appare sempre più punteggiato da granuli di lipofusina. Altra caratteristica dell'invecchiamento è la progressiva riduzione

del numero di neuroni con l'avanzare dell'età. Si è calcolato che dopo i 50 anni c.a il 5% dei neuroni dell'ippocampo scompare ogni 10 anni. Anche quando i neuroni sopravvivono, il loro corpo cellulare ed i loro prolungamenti possono atrofizzarsi. Il citoplasma di alcune cellule dell'ippocampo e di altre aree cerebrali può riempirsi di ammassi neurofibrillari .Oltre al cervello, cuore e vasi sanguigni, già intorno ai 20 anni, possono manifestare microlesioni nella parte più interna; la pelle perde circa il 6% dell'elasticità ogni 10 anni; nell'occhio il calo della vista inizia intorno ai 40 anni e verso i 60 possono comparire danni più gravi alla retina o alla cataratta; nell'orecchio il calo dell'udito inizia intorno ai 60-65 anni; nelle ossa, aumentano gradualmente gli osteoclasti e diminuiscono gli osteoblasti. Le articolazioni diventano più rigide, meno mobili e talvolta si deformano (specie quelle delle mani) per fenomeni di artrosi; l'altezza può ridursi, a causa di un incurvamento della colonna vertebrale ; i capelli diventano bianchi, crescono più lentamente e sono più sottili; la pelle diventa rugosa e meno elastica, in particolar modo al volto e al dorso delle mani; le unghie possono diventare opache e fragili; i muscoli si riducono e diminuisce la forza di contrazione. Aumenta la pressione del sangue e le arterie diventano più rigide (arteriosclerosi); arretrano le gengive; l'intestino diventa più pigro, per cui è frequente la stitichezza; è frequente nell'uomo l'ingrossamento della prostata che comporta un getto urinario minore con minzioni più frequenti, specie nelle ore notturne; si riduce la capacità del sistema immunitario; la velocità di guarigione delle ferite è più lenta; vi è un'accresciuta crescita di peli all'interno delle orecchie e del naso, accumulo di lipidi nella sclera (colorazione tipicamente giallognola dell'occhio). Inoltre l'invecchiamento è caratterizzato dall'evidenza di quattro fattori: iperglicemia (il glucosio non è più correttamente metabolizzato), ipercolesterolemia (mutazione del metabolismo dei lipidi), ipertensione (irrigidimento dei vasi soprattutto a livello renale), adiposità viscerale. Nell'invecchiamento tutto si desincronizza e diminuisce la ciclicità ormonale: l'organismo perde il controllo di sé stesso. E' inoltre emerso da studi che l'abrogazione del ritmo circadiano (luce-buio) accelera il processo di invecchiamento. Il venir meno dei ritmi circadiani ha effetti deleteri sul sistema immunitario. Ci sono studi che affermano che al nostro interno possediamo un *aging clock* in grado di scandire la durata della nostra vita, situato nel nostro cervello e questo orologio interno sembra essere la ghiandola pineale.

Nel corpo umano, soltanto le cellule germinali sono immortali, in quanto dispongono di grandi quantità di enzimi per la riparazione del DNA. E' ragionevole ipotizzare che, se si potessero isolare, sintetizzare e far pervenire, all'interno di tutte le cellule somatiche dell'organismo umano, quantità appropriate di tali enzimi, si otterrebbe un effetto di ringiovanimento. Vi sono tre modi di misurare l'età : l'età cronologica, ovvero l'età anagrafica; l'età biologica, ovvero l'età del corpo e l'età psicologica, ovvero l'età che si sente di avere. La prima età è quella certa ma l'età biologica è quella che è più degna di fede delle tre. L'età psicologica può influenzare di molto l'età biologica, vediamo alcuni fattori :

#### **Fattori che rallentano l'invecchiamento**

Soddisfazione del proprio lavoro

Soddisfacente vita sessuale

Relazione stabile, matrimonio felice

Senso di felicità personale

Capacità di avere e mantenere amicizie intime

Senso dell'umorismo

#### **Fattori che accelerano l'invecchiamento**

Solitudine

Depressione

Preoccupazioni costanti ed eccessive

Insoddisfazione del proprio lavoro

Disperazione, rimpianti, ipercriticismo, irritabilità

Eccesso di lavoro

Piacere nel trascorrere il tempo libero

Problemi finanziari

Ottimismo

Incapacità di esprimere le proprie emozioni

Capacità di esprimere le emozioni

Sensazione di non mancare di mezzi finanziari

Capacità di reagire creativamente ai cambiamenti

In particolare rivestono un ruolo importante l'invecchiamento cutaneo e quello del tessuto osseo .

### **Struttura della pelle**

La pelle è la barriera che ci separa dal mondo esterno proteggendo l'organismo da stimoli o eventi nocivi, ma è anche la carta d'identità dell'individuo che permette di identificarne l'età ed il vissuto personale. La pelle è l'organo più esteso dell'organismo (170-200 cm<sup>2</sup>) tramite il quale si ricevono e si interpretano miriade di messaggi.

Procedendo dall'esterno verso l'interno la pelle è suddivisibile in tre strati:

- l'epidermide a contatto con l'ambiente esterno
- il derma
- l'ipoderma

#### ➤ Epidermide

Costituisce lo strato più superficiale della pelle, composto prevalentemente da cellule e suddivisibile in 5 compartimenti:

- strato basale
- strato spinoso o del Malpighi
- strato granuloso
- strato lucido
- strato corneo

1. Lo *strato basale* è quello più profondo dell'epidermide in cui le cellule, i cheratinociti, si riproducono continuamente sostituendo le cellule superficiali usurate e danneggiate dall'ambiente esterno. Questa zona dell'epidermide è quella maggiormente vascolarizzata, in cui i vasi sanguigni, apportando ossigeno e sostanze nutritive, consentono alle cellule di svolgere le loro funzioni e di proliferare. Lo strato basale contiene anche i melanociti, cioè le cellule che producono la melanina, il pigmento cutaneo responsabile della colorazione della pelle e dell'abbronzatura.
2. Lo *strato spinoso o del Malpighi*, posto sopra lo strato basale, contiene cellule che hanno già iniziato a produrre cheratina, la proteina che compone principalmente lo strato superficiale dell'epidermide. Queste cellule subiscono notevoli cambiamenti, passando da una forma tondeggianti ad una progressivamente più schiacciata ed iniziano a perdere parte delle loro funzioni vitali.
3. Lo *strato granuloso* contiene cheratinociti sempre più piatti e meno vitali, ricchi di cheratina accumulata sotto forma di granuli all'interno della cellula.
4. Lo *strato lucido* è formato da una o due file di cheratinociti, ormai morti privi di nucleo e ripieni di

cheratina.

5. Lo *strato corneo* è lo strato più esterno dell'epidermide in cui i cheratinociti, privi di qualsiasi attività metabolica, prendono il nome di corneociti.

#### ➤ Il Derma

Il derma costituisce lo strato centrale della pelle, situato sotto l'epidermide. Esso è composto da cellule, fibre o proteine fibrose e sostanza fondamentale, una particolare matrice che riempie gli spazi tra le cellule e le proteine fibrose. Questa parte della pelle è molto ricca di vasi sanguigni e fibre nervose, responsabili rispettivamente del nutrimento e della conduzione degli stimoli nervosi. L'alterazione ed il deterioramento dei componenti del derma sono alla base dell'invecchiamento cutaneo e della conseguente comparsa delle rughe.

Il derma si suddivide in due compartimenti:

- derma papillare
- derma reticolare

Il *derma papillare*, subito sotto l'epidermide, svolge la funzione di nutrire il tessuto soprastante ed i relativi annessi. In virtù di questa attività, il derma papillare è più ricco di vasi sanguigni e di terminazioni nervose rispetto al derma reticolare, contiene molte cellule e sostanza fondamentale.

Il *derma reticolare* è composto da grandi fasci di collagene orientati parallelamente alla superficie epidermica. La minore presenza di cellule, vasi e sostanza fondamentale gli attribuisce il ruolo di conferire maggior sostegno alla struttura cutanea.

I componenti del derma sono:

- cellule (fibroblasti, cellule immunocompetenti)
- collagene
- elastina
- sostanza fondamentale:
  - glucosaminoglicani
  - proteoglicani

#### L'invecchiamento cutaneo

I primi fenomeni legati all'invecchiamento si verificano intorno ai 20 anni ma i sintomi si manifestano verso i 30 diventando evidenti a 40 anni.

Le cause del processo d'invecchiamento sono tante e la presenza di molteplici variabili che entrano in gioco contemporaneamente possono determinare serie conseguenze a livello cutaneo.

➤ *Invecchiamento cronologico*: è il risultato dello scorrere del tempo senza l'interferenza di agenti esterni chimici/fisici. In questo caso le rughe appaiono sottili e sono la conseguenza di una serie di cambiamenti:

- rallentamento del ricambio cellulare
- diminuzione del tessuto elastico
- diminuzione moderata dei vasi sanguigni
- minore capacità rigenerante dei vasi sanguigni danneggiati
- produzione di collagene non ben strutturato

La produzione massima di elastina si verifica intorno ai 25 anni, mentre quella di collagene continua fino ai 60 anni. Con l'avanzare dell'età cambiano i rapporti tra il collagene di tipo I e di tipo III. Nel giovane prevale il collagene di tipo III con un rapporto 3:1 rispetto al collagene di tipo I, nell'anziano questo rapporto si modifica a favore del collagene di tipo I. L'aumento del collagene di tipo I porta ad un'organizzazione disordinata delle fibre collagene intrecciate con glicosaminoglicani e proteoglicani.

#### L'invecchiamento cronologico a livello epidermico

Riducendosi il ricambio cellulare, la capacità di riparare ferite o lacerazioni cutanee diminuisce. La funzione barriera è compromessa e gli episodi di dermatiti o la comparsa di irritazioni cutanee possono aumentare. Diminuiscono anche le difese immunitarie locali, rendendo la pelle più soggetta ad infezioni microbiche.

#### L'invecchiamento cronologico a livello dermico

Normalmente le fibre elastiche diminuiscono ma questa tendenza riguarda soprattutto quelle piccole mentre le fibre più grandi aumentano di spessore. Le fibre elastiche rimanenti presentano danni ultrastrutturali che compromettono il mantenimento dell'elasticità dei tessuti.

Le fibre collagene diventano più spesse e più resistenti all'azione digestiva degli enzimi che consentono il ricambio delle strutture invecchiate. I fasci di collagene assumono un aspetto a "funne" che altera l'architettura del tessuto cutaneo.

Nella sostanza fondamentale o matrice in cui sono immerse le fibre, si assiste ad una minore presenza di proteoglicani e di glicosaminoglicani e ad una ridotta attività cellulare. I vasi sanguigni diminuiscono e perdono parte della loro funzionalità rendendo precario il rifornimento di ossigeno e sostanze nutritive. Come per l'epidermide, anche in questa sede si registra una minore presenza delle cellule immunocompetenti.

➤ *Fotoinvecchiamento*: la luce solare è composta da un ampio spettro di radiazioni. Lo scudo di ossigeno ed ozono presente nell'atmosfera protegge dai raggi più nocivi, facendo giungere alla superficie terrestre (e di conseguenza alla ns. cute) il 50% di radiazioni infrarosse ed un 10% di raggi ultravioletti. Di questi ultimi il 99% è composto da U.V.A. pigmentogeni e per il restante 1% dagli U.V.B. responsabili di eritemi e scottature.

Per adattarsi alle radiazioni solari la cute mette in atto una serie di difese, si arrossa, si pigmenta e si ispessisce ma non possiede un meccanismo per segnalare quando i raggi ultravioletti dannosi stanno operando. Diventa evidente solo a danno avvenuto. Sono molti i fattori dai quali dipende l'assorbimento dei raggi ultravioletti, quanto più è perpendicolare l'incidenza dei raggi solari tanto più è potente la loro azione. In generale durante la stagione estiva i rischi maggiori si corrono tra le ore 10 e le 14. Tutti i raggi portano una certa carica energetica che viene trasmessa alle strutture con cui vengono in contatto: i raggi U.V.B. alle cellule dell'epidermide, gli U.V.A. al derma.

La luce solare, cioè la radiazione elettromagnetica, è responsabile del danno cutaneo, oggi definito con i termini di fotoinvecchiamento o photoaging. La cute troppo esposta al sole acquista toni cromatici simili al cuoio o al giallo. L'eccessiva esposizione solare determina la comparsa di rughe profonde specie agli angoli degli occhi ed intorno alla bocca. Si verifica una compromissione del tessuto elastico e delle proprietà rigeneranti dei vasi ed una degradazione di collagene. Il danno imputabile alla radiazione ultravioletta, avviene sia a livello epidermico sia a livello dermico. Gli UVB causano la comparsa di eritemi e sono responsabili dell'aumento della pigmentazione cutanea, ma

contemporaneamente determinano elastosi e danneggiano il collagene. Gli UVA, ritenuti più innocui perché non inducono l'eritema alle stesse potenze degli UVB, causano ugualmente danni che si manifestano più in profondità nel derma. In conclusione sia gli UVB sia gli UVA sono responsabili del fotoinvecchiamento della pelle. In base al tipo di pelle, l'intensità di tutte le manifestazioni di cui abbiamo parlato può essere più o meno accentuata. I fototipi sono 6, il primo corrisponde a soggetti che si scottano ma non si abbronzano e così via fino al sesto comprendente gli individui che non si scottano mai e si abbronzano fortemente.

## **Il tessuto osseo**

L'osso è un tessuto vivo caratterizzato da una crescita ed un ricambio costanti, composto principalmente da collagene, che conferisce flessibilità alla struttura ossea, e da fosfato di calcio responsabile della forza e della durezza dell'osso. Normalmente il tessuto osseo è soggetto ad un continuo turnover con rimozione della parte vecchia e inserimento di nuovo tessuto. I bambini e gli adolescenti presentano una maggiore produzione di tessuto osseo, rispetto al suo riassorbimento, fino al raggiungimento del picco osseo massimo (massima densità e durezza dell'osso) che avviene nella seconda decade della vita. Dopo questo periodo il riassorbimento dell'osseo prevale sulla sua formazione. L'osteoporosi è caratterizzata dalla riduzione della massa ossea in associazione ad una compromissione della microarchitettura dell'osso. Il fenomeno può risultare particolarmente evidente nelle donne subito dopo la menopausa ma l'osteoporosi si sviluppa con maggiore probabilità quando il picco di massa ossea, raggiunto entro i primi 20-25 anni di vita, non è ottimale. I fattori che influenzano il picco di massa ossea sono i seguenti:

- Fattori genetici e familiarità, fattori ormonali (estrogeni, androgeni e ormone della crescita)
- Alimentazione (Calcio, Vitamina D3, anche Vitamine C e K)
- Stile di vita (attività fisica, esposizione ai raggi UV, fumo, eccessivo consumo di caffè)
- Malattie congenite (es. fibrosi cistica), malattie croniche e trattamenti farmacologici prolungati (corticosteroidi)

Il **Resveratrolo** (trans-3,5,4'-triidrossistilbene) è un composto polifenolico presente in grandi quantità in svariate specie di piante, tra le quali l'uva e le arachidi. La forma trans rappresenta la variante alla quale sono attribuite numerose proprietà farmacologiche e terapeutiche. La forma attiva del Resveratrolo può isomerizzare in quella cis a seguito dell'esposizione UV.

La struttura stilbene è correlata all'estrogeno sintetico dietilstilbestrolo. Due anelli fenolici sono legati da un doppio legame stilbene per generare il 3,5,4'-triidrossistilbene.

Numerosi studi hanno investigato i benefici del Resveratrolo a carico di fegato, sistema nervoso centrale e apparato cardiovascolare e recentemente è stata individuata la capacità del polifenolo di attivare, a livello genetico in svariati modelli sperimentali, i "vitageni" responsabili del prolungamento della durata media della vita dell'organismo.

### *Farmacocinetica e biodisponibilità del Resveratrolo*

Studi eseguiti su topi, ratti e cani suggeriscono che il Resveratrolo sia assorbito e distribuito nel circolo sanguigno, raggiungendo concentrazioni significative sia nel sangue che in diversi organi. A livello epatico e nelle cellule epiteliali intestinali, il Resveratrolo è rapidamente metabolizzato in derivato solforato e glucuronidato. Recentemente Walle et al. (2004, Drug Metab. Dispos.) hanno esaminato l'assorbimento, la biodisponibilità ed il metabolismo del Resveratrolo marcato con <sup>14</sup>C in sei volontari umani sia per via orale che per via endovenosa. Il Resveratrolo inalterato è stato riscontrato soltanto in tracce (<5 ng/ml) nel plasma, mentre la maggior parte della dose orale è stata eliminata con le urine. Tramite cromatografia liquida e spettrometria di massa sono stati identificati i metaboliti eliminati: solfati e acido glucuronico coniugati con gli anelli fenolici del Resveratrolo.

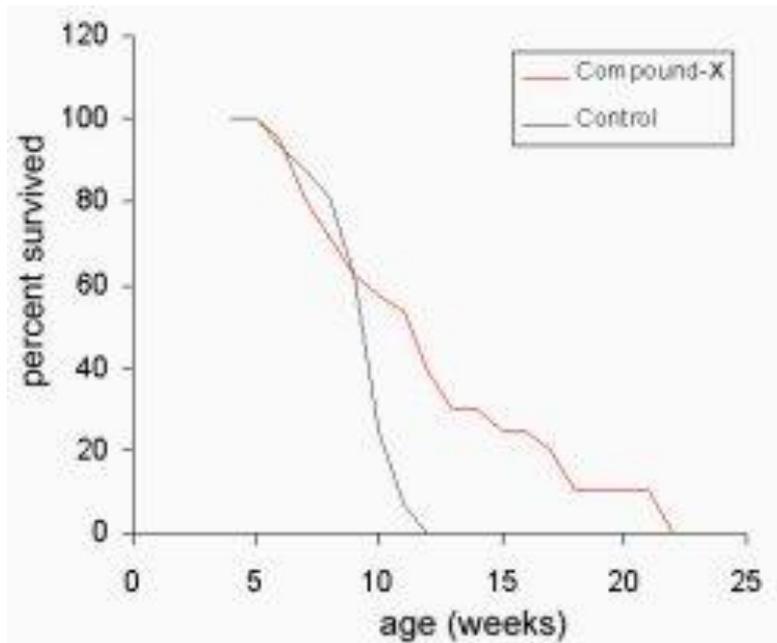
### Azione anti-invecchiamento

La ricerca ha ormai assodato come la restrizione calorica possa indurre in svariate specie, dai lieviti ai mammiferi, un'estensione della durata media della vita. In particolare nel lievito i geni sirtuins (SIR2) sono in grado di estendere la durata della vita non solo in condizioni di restrizione calorica ma anche nell'ambito di una nutrizione normale. Gli enzimi sintetizzati dai geni SIR2 appartengono ad una grande famiglia di molecole denominate SIRs, che si sono conservate nell'arco dell'evoluzione: nicotinamide adenina dinucleotide (NAD)<sup>+</sup> - deacetilasi proteine dipendenti. Questi enzimi giocano un ruolo primario nel regolare molteplici attività cellulari tra cui il gene silencing, il DNA repair e il DNA recombination. Sebbene il meccanismo con cui i geni SIRs siano coinvolti nell'invecchiamento dei mammiferi non sia ancora noto, studi recenti indicano la loro capacità di regolare la maturazione cellulare e la programmazione della morte cellulare (apoptosi). In uno studio recente Howitz e colleghi (Nature 2003) hanno dimostrato come il Resveratrolo rappresenti la fitoalexina più efficace nell'attivare i geni SIR2, mimando gli effetti della restrizione calorica. Lo studio, eseguito su lievito, ha causato un incremento del 70% la durata media della vita del microrganismo. L'attivazione dei geni SIRs è stata documentata anche da Wood et al. (Nature 2004) sia nel microrganismo *Caenorhabditis elegans* sia nel moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*), senza conseguenze negative sul ciclo riproduttivo.

SIR1 è un altro membro della famiglia dei geni SIRs: si tratta di una deacetilasi umana in grado di promuovere la sopravvivenza cellulare down-regolando il soppressore tumorale p53. Il target riconosciuto da SIR1 è la lisina 382 del p53. La deacetilazione di questo residuo aminoacidico diminuisce l'attività e la vitalità di p53 ed aumenta contemporaneamente la sopravvivenza cellulare a fronte di molteplici situazioni in grado di indurre un danno genomico. Sempre Howitz et al. (Nature 2003) hanno messo a punto un test di deacetilazione fluorescente specifico per i geni SIR1 umani, usando come substrato un peptide sintetico che racchiude il residuo di lisina 382 di p53. Il test eseguito in vivo ha evidenziato un'attivazione dei geni SIR1 concentrazione-dipendente.

In particolare mentre dosi relativamente basse di Resveratrolo (0,5 mcM) stimolano i geni SIR1, dosi più elevate (> 50 mcM) hanno l'effetto esattamente opposto. Questa scoperta potrebbe giustificare i risultati talvolta discordanti riscontrati in letteratura a carico della capacità del Resveratrolo di promuovere la vitalità cellulare.

Valenzano et al. (Cell Cycle 2006) hanno dimostrato gli effetti lifespan del Resveratrolo su una particolare specie di pesciolini, *Nothobranchius furieri*, caratterizzati da un ciclo vitale estremamente breve. La somministrazione di Resveratrolo alle larve del pesciolino ha indotto, rispetto al gruppo di controllo, un incremento massimo del 59% della durata media del ciclo vitale. (circa 22 settimane)



#### Azione protettiva a livello del tessuto osseo

Studi recenti hanno dimostrato l'attività protettiva del Resveratrolo nei confronti della densità minerale ossea. In particolare uno studio, eseguito in doppio cieco randomizzato, su un campione di uomini obesi, affetti da sindrome metabolica, ha evidenziato la capacità di questo stilbene nel favorire l'aumento dell'a densità minerale ossea e il contenuto osseo totale dell'organismo. Lo studio, condotto su 66 uomini per 16 settimane, ha previsto, oltre al placebo, la somministrazione di due dosaggi differenti di resveratrolo: 1 g e 150 mg. Sebbene i risultati siano più eclatanti alla dose di 1 g, già con 150 mg al giorno, la DXA ha evidenziato un incremento statisticamente significativo del contenuto minerale osseo dell'intero organismo. La somministrazione costante di Resveratrolo già alle dosi di 150 mg al giorno, può rappresentare un valido aiuto per contrastare e/o prevenire l'osteoporosi. (M.J. Ornstrup et al., J.Clin. Endocrinol. Metab., 2014).

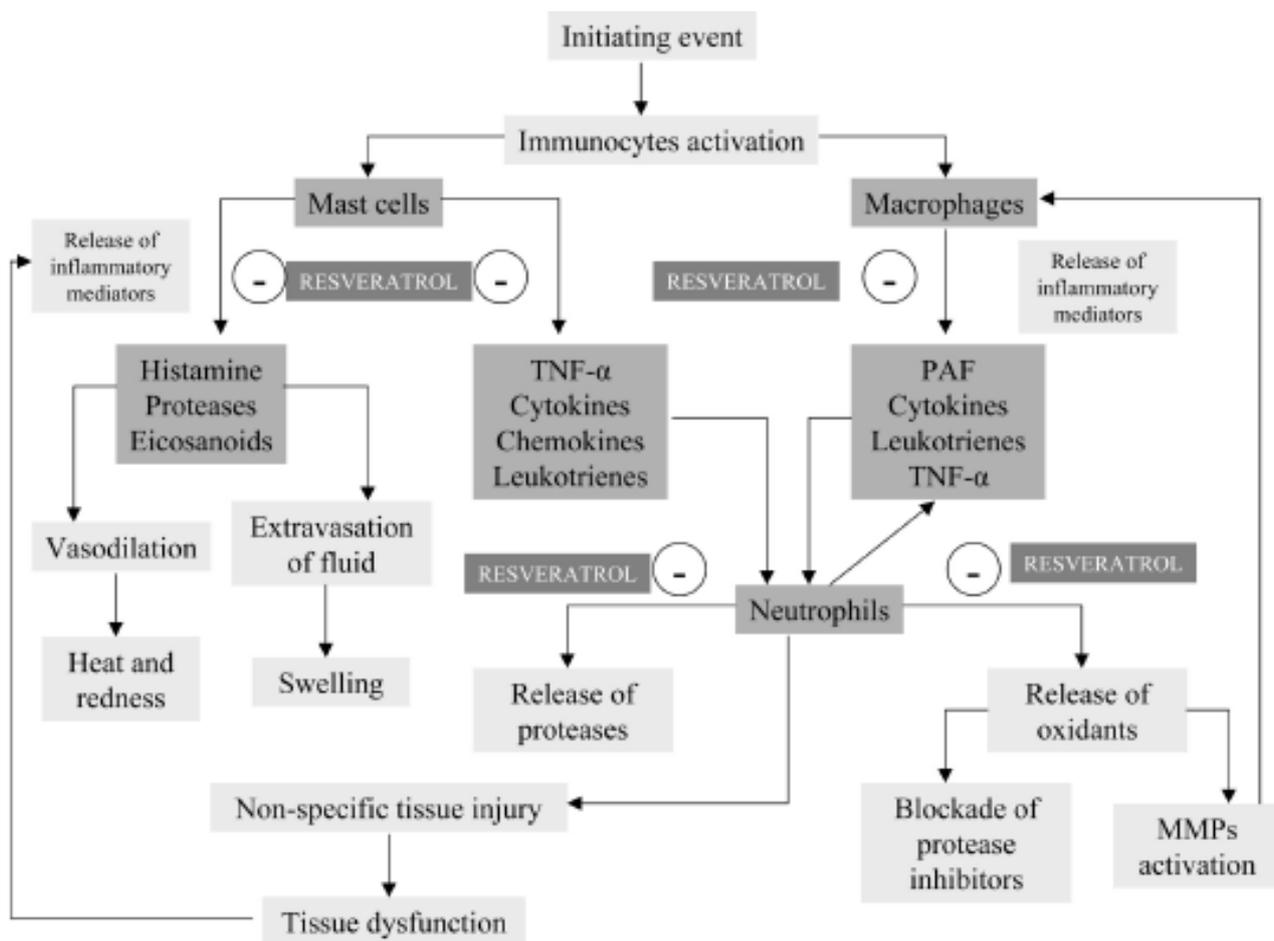
#### Azione antiossidante

I radicali liberi generati dall'ossigeno (ROS) sono noti per i loro effetti proinfiammatori e per la capacità di indurre danni rilevanti a carico del DNA. In vivo la somministrazione di Resveratrolo ha indotto un aumento della capacità antiossidante totale (CAT) ed una riduzione della lipoperossidazione a carico, soprattutto, delle membrane cellulari. Gli studi finora eseguiti non permettono di stabilire se l'azione antiossidante sia diretta o mediata dall'up-regulation di enzimi antiossidanti. L'attività antiossidante del Resveratrolo si esplica, comunque, anche nella prevenzione dell'ossidazione delle lipoproteine LDL, che rappresentano un importante fattore di rischio per l'insorgenza delle patologie cardiovascolari. E' molto probabile che l'attività antiossidante di questo polifenolo non sia semplicemente da attribuire alle sue proprietà scavenging ma rappresenti il risultato di complessi meccanismi capaci di influenzare diverse vie metaboliche dell'organismo.

#### Azione antinfiammatoria

L'azione antinfiammatoria del Resveratrolo appare piuttosto complessa e mediata dalla capacità del

polifenolo di intervenire a diversi livelli del processo infiammatorio. L'evento iniziale (stimolo offensivo) determina l'attivazione di immunociti come i macrofagi ed i mastociti. Entrambi questi elementi cellulari rilasciano molteplici mediatori dell'infiammazione e citochine, aventi il compito di richiamare nella regione interessata i neutrofili, a loro volta responsabili della produzione e del rilascio di enzimi proteolitici, metaboliti reattivi dell'ossigeno e altri ossidanti. La risposta infiammatoria si amplifica ulteriormente ed in condizioni normali la fase acuta dovrebbe esaurirsi nell'arco di poche ore o di pochi giorni, ma quando il fenomeno persiste si cronicizza determinando l'instaurarsi di un notevole stress ossidativo. La figura sottostante illustra come il Resveratrolo sia in grado di modulare e regolare il rilascio di mediatori dell'infiammazione e citochine da parte di mastociti, macrofagi e neutrofili. (Mol. Nutr. Food Res. 2005)



I processi infiammatori, come già citato precedentemente, coinvolgono la sintesi di diversi mediatori, la maggior parte dei quali sono prodotti da due enzimi: la ciclo-ossigenasi e la lipo-ossigenasi. Gli enzimi suddetti sono responsabili della produzione di trombossani, potenti vasocostrittori, leucotrieni ad attività chemiotattica, prostaglandine e svariati metaboliti. Gli studi eseguiti su animali hanno confermato la capacità del Resveratrolo di ridurre l'infiammazione e l'edema causati da carragenina e da altri polisaccaridi. In particolare il polifenolo è in grado di inibire la sintesi di leucotrieni (LTB4) bloccando l'enzima lipo-ossigenasi, responsabile della trasformazione dell'acido arachidonico. L'attività inibente del Resveratrolo a carico dell'enzima ciclo-ossigenasi si traduce, invece, in una minore sintesi di trombossani e

prostaglandine (come illustra la figura sottostante).

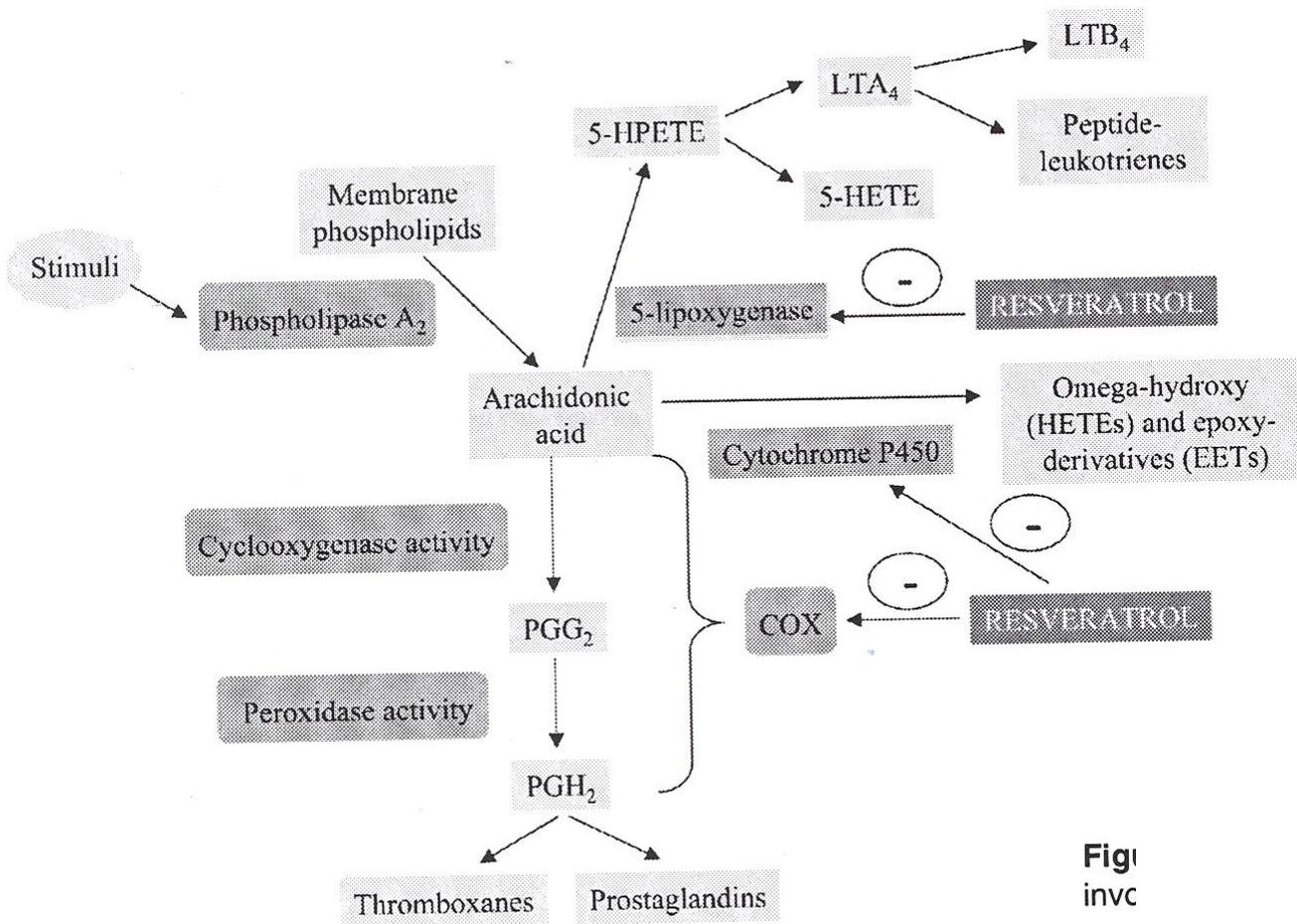


Fig  
invc

#### Azione protettiva a livello dell'apparato cardiovascolare

Il famoso paradosso francese relativo al vino rosso, deriva proprio dalla presenza del Resveratrolo in grado di ridurre il rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari. Gli effetti del polifenolo a carico del suddetto apparato sono molteplici:

- riduzione dell'aggregazione piastrinica mediante inibizione degli enzimi ciclo-ossigenasi
- vasodilatazione mediante aumento della produzione di NO e induzione di una maggiore espressione della NO-sintasi endoteliale (eNOS) e inducibile (iNOS).
- riduzione dell'ossidazione delle LDL
- inibizione dei depositi di colesterolo e trigliceridi a livello epatico

**Indicazioni**

**EQUOAGE**, grazie alla sua formulazione e al particolare sistema di delivery adottato, è in grado di svolgere un effetto anti-aging con particolare riferimento al trofismo della pelle e delle ossa.

**Modalità d'uso:**

si consiglia l'assunzione di 1 compressa al giorno, la mattina preferibilmente a stomaco vuoto.

**Avvertenze**

Non superare la dose giornaliera consigliata. Tenere fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei 3 anni.

**Natura del contenitore e confezione:**

30 compresse astuciate

**Durata di stabilità a confezionamento integro:**

36 mesi dalla data di confezionamento.

**Speciali precauzioni per la conservazione:**

Conservare in luogo fresco ed asciutto.

**Categoria di appartenenza:**

Complemento alimentare

**Regime di dispensazione al pubblico:**

Libera vendita.

**Ragione sociale e sede del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e/o del marchio:**

Paladin Pharma S.p.A. - Torino.

Sede legale ed amministrativa: Via Vincenzo Monti 12/A, 10126 TO.