

IN TEMA DI SALUTE SI SENTE SEMPRE PIÙ SPESSO PARLARE DI RADICALI LIBERI, MA CHE COSA SONO QUESTE PARTICELLE?

I **radicali liberi** si formano normalmente all'interno delle cellule durante le reazioni biochimiche, specialmente in quelle che utilizzano l'ossigeno per produrre energia. Sono delle **molecole irrequiete**: posseggono infatti un singolo elettrone in un orbitale atomico, una situazione che li rende molto reattivi. L'elettrone spaiato non vuole proprio saperne di restarsene solo ed è pronto a fare le valigie e trasferirsi su un'altra molecola oppure a condividere il suo orbitale con un altro elettrone, strappato ovviamente all'ennesima malcapitata molecola. In termini tecnici si dice che i radicali liberi possono comportarsi sia come riducenti, cedendo l'elettrone spaiato, sia come ossidanti, accettando un singolo elettrone per formare un doppietto elettronico felice ed appagato.

I principali radicali liberi all'interno della cellula sono derivati dell'**ossigeno (ROS Reactive Oxygen Species)** o dell'**azoto (RNS Reactive Nitrogen Species)** e la loro formazione dipende sia da processi interni alla cellula, sia da fattori ambientali. La componente ultravioletta della luce solare può infatti portare alla formazione di radicali liberi nella pelle, alcuni inquinanti atmosferici come ozono e ossido di diazoto possono portare alla formazione di radicali liberi nei polmoni, così come il fumo di sigaretta ed alcuni fitofarmaci, altri fattori esterni che possono aumentare la presenza di radicali liberi nell'organismo sono il consumo di alcol, i metalli pesanti, i solventi, le radiazioni e certi processi di cottura. [1, 2, 3, 4, 5]

I **mitocondri** (organelli cellulari) sono la **fonte principale** della produzione dei **radicali liberi dell'ossigeno (ROS)**. A livello della membrana mitocondriale sono localizzati i complessi enzimatici della **catena respiratoria**, dove gli **elementi nutritivi** degli alimenti vengono trasformati in **energia chimica (ATP)** indispensabile per tutte le **nostre funzioni vitali**.

L'ATP è il frutto di **reazioni** chimiche di trasporto di elettroni (**ossidazione-riduzione**) che utilizzano l'**ossigeno molecolare** veicolato dai polmoni al sangue e quindi alle cellule.

L'**ossigeno** viene, in normali condizioni fisiologiche, **ridotto (idrogenato)** ad acqua alla **fine delle reazioni della catena respiratoria**. Durante queste **riduzioni graduali dell'ossigeno**, alcune sue forme non ancora completamente ridotte **sfuggono però dalla catena respiratoria** e si formano i **ROS** (anione superossido O_2^- e radicale ossidrilico $\cdot OH$).

Anche in un **soggetto giovane ed in salute**, la quota di **ROS** che si forma è pari all'**1% -2% dell'ossigeno totale** utilizzato dalla catena respiratoria (cioè, solo il **98%-99% di ossigeno** se ne va come acqua).

ROS

L'anione **Superossido (O_2^-)** si forma aggiungendo un singolo elettrone ad una molecola d'ossigeno. Nella cellula sono molti i processi che possono portarne alla formazione. Diverse molecole come adrenalina, alcuni nucleotidi e glucosio possono essere ossidate a formare superossido, in reazioni che sono accelerate dalla presenza di ferro e di rame. La membrana interna del mitocondrio ospita una serie di complessi che trasportano gli elettroni necessari a ridurre l'ossigeno ad acqua durante la produzione di ATP.

Durante questo processo si formano radicali liberi che sono legati ai complessi di membrana, ma una piccola parte può essere perduta nel citoplasma interno del mitocondrio con formazione dell'anione superossido.

Una volta che si è formato, l'anione superossido può partecipare alla formazione di **perossido di idrogeno (H_2O_2)**, noto come **acqua ossigenata**, che non è un radicale libero ma che è comunque assai reattivo ed ha la capacità di attraversare le membrane cellulari, diffondendo a grande distanza dal punto di formazione. Il nostro organismo possiede un enzima chiamato catalasi che è in grado di convertire il perossido di idrogeno in acqua ed ossigeno. Dal perossido di idrogeno, per azione dell'enzima mieloperossidasi, viene prodotto **acido ipocloroso (HOCl)**. La reazione avviene nei fagociti e ha un ruolo importante nella distruzione dei batteri inglobati da queste cellule, che svolgono un ruolo importante nella difesa immunitaria.

Il perossido di idrogeno in eccesso non convertito da enzimi specifici, però può reagire con ferro (Fe^{2+}) e rame (Cu^{1+}) — **Reazione di Fenton** — con produzione del **radicale ossidrilico ($\cdot OH$)**, **probabilmente il principale responsabile del danno ai tessuti determinato dai radicali liberi**, in grado di reagire con estrema facilità con zuccheri, aminoacidi, grassi e nucleotidi, praticamente tutti i costituenti della cellula.

RNS

Tra i radicali derivanti dall'azoto i più importanti sono l'**ossido nitrico (NO)**, una molecola dalle molteplici funzioni, e il **perossinitrito (ONOO⁻)**.

IL RUOLO DEI RADICALI LIBERI

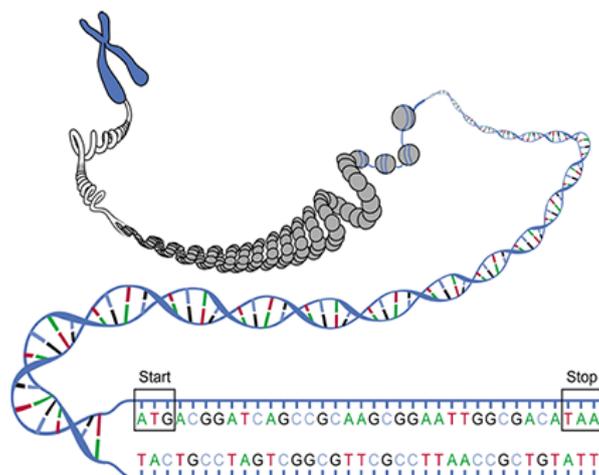
In quantità ridotte i radicali liberi hanno quindi funzioni importanti nei processi di maturazione delle strutture cellulari e sono utilizzati come vere e proprie armi dai fagociti, cellule del sistema immunitario la cui funzione è di distruggere fisicamente i patogeni che riescono ad entrare nel nostro organismo. ROS e RNS partecipano anche a numerosi sistemi di segnalazione cellulare: ad esempio l'ossido nitrico è un importante messaggero nei processi di regolazione del flusso sanguigno e in certe condizioni partecipa alla distruzione di patogeni e cellule tumorali.

Non si tratta quindi di sostanze superflue, prodotti di scarto o “tossine”, come piace dire ad alcuni, ma di elementi essenziali a crescita, sviluppo e difesa della cellula e dell'organismo. **È però il loro eccesso che può diventare un serio problema.** [6]

In presenza di un **accumulo di radicali liberi** si parla di **stress ossidativo**. Questo accumulo provoca danni ad un gran numero di molecole, in particolar modo lipidi, proteine e acidi nucleici, con formazione di composti che possono portare a disfunzioni gravi della cellula, disfunzioni che a loro volta possono contribuire a genesi e sviluppo di un gran numero di malattie degenerative come l'Alzheimer o il Parkinson, l'arteriosclerosi e il diabete, indurre patologie come quelle cardiovascolari a causa dell'aumento dei livelli di colesterolo cattivo ed aumentare il rischio di cancro.

Lo **stress ossidativo** ha un ruolo importante nella genesi di numerose **patologie del sistema cardiovascolare**. Un ruolo determinante sembra averlo l'ossidazione degli acidi grassi polinsaturi presenti nelle LDL (Low Density Lipoprotein). La perossidazione di questi grassi da parte di radicali liberi, formati dalle cellule della parete del vaso, porta ad infiammazione e lesione della parete stessa, con conseguente formazione e crescita della placca aterosclerotica.

ROS e RNS hanno anche un ruolo nello sviluppo del **cancro**. I radicali liberi determinano lesioni al DNA e causano mutazioni nella cellula: particolarmente rilevante pare essere l'azione del radicale ossidrilico, in grado di attaccare in più punti la molecola di DNA.



I radicali liberi e in particolar modo il radicale ossidrilico, sono in grado di attaccare il DNA in più punti. Oltre al DNA possono danneggiare anche gli istoni, le proteine che organizzano il DNA e partecipano ai processi di regolazione della trascrizione, con conseguenze spesso drammatiche.

Si ritiene che i radicali liberi possano avere un ruolo nella genesi di diverse **malattie neurodegenerative**: nell'Alzheimer la produzione di β -amiloide pare essere dovuta allo stress ossidativo e gioca un ruolo chiave nel processo neurodegenerativo.

Anche asma e broncopatia cronica ostruttiva paiono essere legate allo stress ossidativo, così come alcune patologie renali: la nefrotossicità di alcuni farmaci come ciclosporine e gentamicina sembra essere dovuta allo stress ossidativo determinato da queste sostanze.

Tra le malattie legate allo stress ossidativo ricordiamo infine l'**artrite reumatoide**, caratterizzata da una elevata produzione di ROS e RNS ai siti di infiammazione, e alcune patologie dell'occhio come la degenerazione maculare e la cataratta, quest'ultima dovuta all'aggregazione delle proteine del cristallino legata all'azione dei radicali liberi. [\[7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14\]](#)

Per combattere lo stress ossidativo l'organismo umano utilizza **antiossidanti**. Questi possono essere prodotti dall'organismo stesso o possono provenire dal cibo consumato o, molto più frequentemente ormai, dalla sterminata varietà di integratori e supplementi disponibili sul mercato. Principalmente si tratta di alimenti ricchi di Vitamine come la A, C, E e di beta-carotene, in grado di interrompere il "furto" di elettroni da parte dei radicali liberi in eccesso.

Una giusta proporzione tra radicali liberi e antiossidanti è però necessaria per un corretto equilibrio fisiologico. Un eccesso degli uni o degli altri può provocare problemi e riempirsi di antiossidanti nella speranza di fermare la corsa del tempo potrebbe dare risultati ben diversi da quelli attesi.

Occorre sottolineare che il **sistema antiossidante** nel nostro organismo è come un'**orchestra** costituita da decine di **strumenti** che agiscono in **sinergia tra di loro**. Quindi, in caso di **integrazione**, l'ideale sarebbe assumere una **piccola quantità** di ciascun tipo di antiossidante piuttosto che **grandi quantità** di uno solo. Infatti, per esempio, le **vitamine che assumiamo**, una volta bloccati i radicali liberi, si **ossidano** e necessitano di essere rigenerate nella loro **forma originaria attiva** (ridotta) da un **enzima specifico**. Permanendo **ossidate**, esse stesse **sarebbero nocive**. Questo **enzima** che rigenera quella specifica vitamina, però, viene **saturato** se la **vitamina** in oggetto è **introdotta in eccesso**.

RADICALI LIBERI E ATTIVITÀ FISICA

Durante il metabolismo energetico la maggior parte dell'ossigeno si combina con gli ioni H^+ per formare acqua. Una piccola percentuale di O_2 , normalmente compresa tra il 2 ed il 5%, sfugge a questo processo e contribuisce alla formazione dei radicali liberi.

Durante l'attività fisica si ha un'elevata produzione di radicali liberi (soprattutto nei soggetti più anziani). Nel contempo, particolarmente nei giovani si innesca un aumento delle difese antiossidanti a livello muscolare, cardiaco ed epatico. L'esercizio fisico, tuttavia, gioca un ruolo fondamentale nel ridurre lo stress ossidativo grazie agli adattamenti che si registrano nelle difese antiossidanti della cellula.

Durante un esercizio fisico il consumo di ossigeno può aumentare fino a 20 volte rispetto alla condizione di riposo; in particolare nei muscoli in attività tale incremento può essere addirittura 100 volte superiore. Se da un lato l'aumentato flusso di ossigeno è fondamentale per soddisfare le richieste energetiche, dall'altro fa crescere notevolmente anche la produzione di agenti ossidanti. La quantità di radicali liberi prodotti durante uno sforzo è direttamente proporzionale alla durata e all'intensità dell'esercizio ed inversamente proporzionale al grado di allenamento di chi lo pratica. Il condizionamento fisico migliora infatti la capacità antiossidante dell'organismo e consente agli atleti allenati di contrastare con maggiore efficienza i radicali liberi prodotti.

Può comunque succedere che, per il scarso grado di preparazione fisica o per l'eccessiva intensità e frequenza di allenamento, la produzione di radicali liberi finisca col superare le capacità di difesa dell'organismo.

Per questo motivo l'assunzione di vitamine ed antiossidanti sotto forma di integratori è una strategia sottovalutata ma particolarmente efficace nel migliorare la performance e lo stato di salute generale dell'atleta.

Nel soggetto non allenato sottoposto ad un intenso sforzo fisico l'eccessiva produzione di agenti ossidanti causa un danno diretto alla cellula muscolare e contribuisce alla comparsa del classico indolenzimento muscolare post-allenamento. Tuttavia la pratica sportiva regolare induce un aumento delle difese endogene contro i radicali liberi. Ciò spiega come mai gli sportivi appaiano generalmente più giovani ed in forma rispetto ai coetanei sedentari.

Acqua all'idrogeno nascente

La caratteristica principale di quest'acqua è il fatto di essere arricchita di **idrogeno molecolare H₂**. L'idrogeno molecolare **combatte i radicali liberi in eccesso** nel corpo e **protegge le cellule** dagli effetti dello stress ossidativo ⁽¹⁾. L'acqua con un'adeguata concentrazione di idrogeno molecolare diventa un **potente antiossidante** che, all'interno del nostro organismo, aiuta a neutralizzare i radicali liberi in eccesso.

I dispositivi GAURA sono in grado di produrre acqua con **un'alta concentrazione di idrogeno molecolare**. L'azione antiossidante, inoltre, non è l'unico **beneficio** dell'**acqua all'idrogeno nascente**.

⁽¹⁾ Iuchi, K., Imoto, A., Kamimura, N., Nishimaki, K., Ichimiya, H., Yokota, T., & Ohta, S. (2016). Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. *Scientific reports*, 6, 18971. doi:10.1038/srep18971

HEALTHY IT IS ALWAYS HEARING MORE OFTEN TO TALK ABOUT FREE RADICALS, BUT WHAT ARE THESE PARTICLES?

Free radicals are normally formed inside cells during biochemical reactions, especially in those that use oxygen to produce energy. They are **restless molecules**: in fact they possess a single electron in an atomic orbital, a situation that makes them very reactive. The unpaired electron just doesn't want to be left alone and is ready to pack and move to another molecule or to share its orbital with another electron, obviously ripped from yet another unfortunate molecule. In technical terms it is said that free radicals can behave both as reducing agents, transferring the unpaired electron, and as oxidants, accepting a single electron to form a happy and satisfied electronic doublet.

The main free radicals inside the cell are **oxygen derivatives (ROS Reactive Oxygen Species)** or **nitrogen (RNS Reactive Nitrogen Species)** and their formation depends both on internal processes in the cell and on environmental factors. The ultraviolet component of sunlight can in fact lead to the formation of free radicals in the skin, some atmospheric pollutants such as ozone and nitrogen oxide can lead to the formation of free radicals in the lungs, as well as cigarette smoke and some pesticides, other external factors that alcohol, heavy metals, solvents, radiation and certain cooking processes can increase the presence of free radicals in the body. [1, 2, 3, 4, 5]

Mitochondria (cell organelles) are the **main source of oxygen free radical production (ROS)**. At the level of the mitochondrial membrane, the enzymatic complexes of the **respiratory chain** are located, where the **nutritive elements** of food are transformed into **chemical energy (ATP)** essential for all our **vital functions**. ATP is the result of electron transport chemical **reactions (oxidation-reduction)** that use the **molecular oxygen** carried by the lungs to the blood and therefore to the cells.

In normal physiological conditions, **oxygen is reduced (hydrogenated)** to water **at the end of the reactions of the respiratory chain**. During these **gradual reductions in oxygen**, some of its forms not yet completely reduced, however, **escape from the respiratory chain and ROS** (superoxide anion O_2^- and radical hydroxyl $\cdot OH$) **are formed**.

Even in a **young and healthy subject**, the share of **ROS** that is formed is equal to **1% -2% of the total oxygen** used by the respiratory chain (that is, only **98% -99% of oxygen** goes away as water).

ROS

The **superoxide anion (O_2^-)** is formed by adding a single electron to an oxygen molecule. There are many processes in the cell that can lead to its formation. Different molecules such as adrenaline, some nucleotides and glucose can be oxidized to form superoxide, in reactions that are accelerated by the presence of iron and copper. The internal membrane of the mitochondrion hosts a series of complexes that carry the electrons necessary to reduce oxygen to water during the production of ATP.

During this process free radicals are formed that are linked to the membrane complexes, but a small part can be lost in the internal cytoplasm of the mitochondria with formation of the superoxide anion.

Once formed, the superoxide anion can participate in the formation of **hydrogen peroxide (H_2O_2)**, which is not a free radical but which is still very reactive and has the ability to cross cell membranes, spreading at a great distance from the formation point. Our body has an enzyme called catalase which is capable of converting hydrogen peroxide into water and oxygen. **Hypochlorous acid (HOCl)** is produced from hydrogen peroxide, by the action of the myeloperoxidase enzyme. The reaction occurs in the phagocytes and has an important role in the destruction of the bacteria engulfed by these cells, which play an important role in the immune defense.

Excess hydrogen peroxide not converted by specific enzymes, however, can react with iron (Fe^{2+}) and copper (Cu^{1+}) - Fenton reaction - with the production of the **hydroxyl radical ($\cdot OH$)**, **probably the main cause of tissue damage caused by free radicals**, able to react very easily with sugars, amino acids, fats and nucleotides, practically all the constituents of the cell.

RNS

Among the radicals deriving from nitrogen, the most important are **nitric oxide (NO)**, a molecule with multiple functions, and **peroxynitrite ($ONOO^-$)**.

THE ROLE OF FREE RADICALS

In small quantities, free radicals therefore have important functions in the maturation processes of cellular structures and are used as real weapons by phagocytes, cells of the immune system whose function is to physically destroy the pathogens that manage to enter our body. ROS and RNS also participate in numerous cellular signaling systems: for example nitric oxide is an important messenger in blood flow regulation processes and in certain conditions it participates in the destruction of pathogens and cancer cells.

Therefore, these are not superfluous substances, waste products or "toxins", as some like to say, but essential elements for the growth, development and defense of the cell and the organism. **However, it is their excess that can become a serious problem.** [6]

In the presence of an **accumulation of free radicals** we speak of **oxidative stress**. This accumulation causes damage to a large number of molecules, especially lipids, proteins and nucleic acids, with the formation of compounds that can lead to serious cell dysfunctions, dysfunctions which in turn can contribute to the genesis and development of a large number of degenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's, arteriosclerosis and diabetes, induce diseases such as cardiovascular diseases due to the increase in bad cholesterol levels and increase the risk of cancer.

Oxidative stress plays an important role in the genesis of numerous **pathologies of the cardiovascular system**. Oxidation of the polyunsaturated fatty acids present in LDL (Low Density Lipoprotein) seems to play a decisive role. The peroxidation of these fats by free radicals, formed by the cells of the vessel wall, leads to inflammation and injury of the wall itself, with consequent formation and growth of the atherosclerotic plaque.

ROS and RNS also play a role in the development of **cancer**. Free radicals cause DNA damage and cause mutations in the cell: the action of the hydroxyl radical seems to be particularly relevant, capable of attacking the DNA molecule in several places.



Free radicals and especially hydroxyl radical are able to attack DNA in several places. In addition to DNA, they can also damage histones, the proteins that organize DNA and participate in transcription regulation processes, with often dramatic consequences.

It is believed that free radicals may play a role in the genesis of several **neurodegenerative diseases**: in Alzheimer's the production of β -amyloid seems to be due to oxidative stress and plays a key role in the neurodegenerative process.

Even asthma and chronic obstructive bronchopathy seem to be linked to oxidative stress, as well as some kidney pathologies: the nephrotoxicity of some drugs such as cyclosporine and gentamicin seems to be due to the oxidative stress caused by these substances.

Finally, among the diseases linked to oxidative stress we mention **rheumatoid arthritis**, characterized by a high production of ROS and RNS at the inflammation sites, and some pathologies of the eye such as macular degeneration and cataract, the latter due to the aggregation of crystalline protein linked to the action of free radicals. [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

To combat oxidative stress, the human body uses **antioxidants**. These can be produced by the body itself or can come from the food consumed or, much more frequently now, from the vast variety of supplements and supplements available on the market. Mainly these are foods rich in vitamins such as A, C, E and beta-carotene, capable of stopping the "theft" of electrons by excess free radicals.

A correct proportion between free radicals and antioxidants is however necessary for a correct physiological balance. An excess of one or the other can cause problems and fill with antioxidants in the hope of stopping the passage of time could give very different results from those expected.

It should be noted that the **antioxidant system** in our body is like an **orchestra** made up of dozens of **instruments** that act in **synergy with each other**. So, in the case of **integration**, the ideal would be to take a small amount of each type of antioxidant rather than **large quantities** of just one.

In fact, for example, once the free radicals are blocked, the **vitamins we take oxidize** and need to be regenerated in **their original active** (reduced) **form** by a **specific enzyme**. By **staying oxidized**, they **themselves would be harmful**. This **enzyme** that regenerates that specific vitamin, however, is **saturated** if the **vitamin** in question is **introduced in excess**.

FREE RADICALS AND PHYSICAL ACTIVITY

During energy metabolism most of the oxygen combines with the H⁺ ions to form water. A small percentage of O₂, normally between 2 and 5%, escapes this process and contributes to the formation of free radicals.

During physical activity there is a high production of free radicals (especially in older subjects). At the same time, particularly in young people, an increase in antioxidant defenses at the muscle, heart and liver levels is triggered. Exercise, however, plays a fundamental role in reducing oxidative stress thanks to the adaptations that are recorded in the cell's antioxidant defenses.

During a physical exercise, oxygen consumption can increase up to 20 times compared to the rest condition; in particular in active muscles this increase can be even 100 times greater. If on the one hand the increased flow of oxygen is essential to meet energy requirements, on the other it also significantly increases the production of oxidizing agents. The amount of free radicals produced during an effort is directly proportional to the duration and intensity of the exercise and inversely proportional to the degree of training of those who practice it. Physical conditioning improves the body's antioxidant capacity and allows trained athletes to counteract the free radicals produced with greater efficiency.

However, it may happen that, due to the poor degree of physical preparation or to the excessive intensity and frequency of training, the production of free radicals ends up exceeding the defense capabilities of the organism. For this reason, the intake of vitamins and antioxidants in the form of supplements is an underestimated strategy but particularly effective in improving the athlete's performance and general health.

In the untrained subject subjected to intense physical exertion, the excessive production of oxidizing agents causes direct damage to the muscle cell and contributes to the appearance of the classic post-workout muscle soreness. However, regular sports practice induces an increase in endogenous defenses against free radicals. This explains why athletes generally appear younger and fit than sedentary peers.

Rising hydrogen water

The main feature of this water is the fact that it is enriched with **H₂ molecular hydrogen**. Molecular hydrogen **fighters free radicals** in the body and **protects cells** from the effects of oxidative stress ⁽¹⁾. Water with an adequate concentration of molecular hydrogen becomes a **powerful antioxidant** which, within our body, helps neutralize free radicals.

GAURA devices are able to produce water with a **high concentration of molecular hydrogen**. Furthermore, the antioxidant action is not the only **benefit of nascent hydrogen water**.

⁽²⁾ Iuchi, K., Imoto, A., Kamimura, N., Nishimaki, K., Ichimiya, H., Yokota, T., & Ohta, S. (2016). Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. *Scientific reports*, 6, 18971. doi:10.1038/srep18971