

# LOS ANTIOXIDANTES POLIFENÓLICOS, UN COMPLEMENTO ALIMENTICIO SALUDABLE

Yolanda Pedreño López

Directora de I+D+i de Probeltepharma.

E-mail: yolanda@probeltepharma.es

## Introducción

Los antioxidantes son sustancias que tienen la función de eliminar de nuestro cuerpo los radicales libres que se producen a causa de la oxidación celular. La oxidación celular (término análogo al envejecimiento celular) es un proceso natural, consustancial e inherente a la vida de la célula; en ese proceso se liberan radicales libres. Esos radicales libres tienen una función beneficiosa ya que por ejemplo, desde el punto de vista inmunitario nos protegen de infecciones y eliminan microorganismos patógenos. Por otro lado nuestro organismo también tiene mecanismos internos de eliminación (sistemas catalasa, superóxido dismutasa, etc).

Ahora bien, cuando se produce un desequilibrio y por determinadas causas, el número de radicales libres aumenta y nuestro cuerpo no es capaz de eliminar su exceso, es cuando se producen efectos negativos. Es en esos casos donde es muy beneficioso un aporte exógeno de antioxidantes.

Las cuatro causas de oxidación celular son: 1) Alimentación poco equilibrada y excesiva, 2) Estrés, 3) Ingestión de alcohol y drogas, 4) Contaminación atmosférica.

Desde la antigüedad, la oliva y la granada han sido dos frutos muy utilizados en todas las culturas por sus propiedades curativas y beneficiosas. Ahora sabemos que los efectos beneficiosos de estos dos frutos son atribuidos a las propiedades antioxidantes de los compuestos polifenólicos que contienen; el hidroxitirosol (oliva) y las punicalaginas (granada). Estos compuestos en dosis adecuadas son capaces de disminuir los factores de riesgo de un gran número de enfermedades como la hipertensión arterial, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, y degenerativas.

## Acción antioxidante

El Hidroxitirosol ha mostrado un efecto antioxidante más potente que el de la Vitamina E o la vitamina C y su mecanismo de acción consiste en ejercer un efecto quelante de iones metales y un efecto secuestrador de radicales libres<sup>1 2 3</sup>. Es el antioxidante natural más potente que se conoce. La capacidad antioxidante *in vivo* del hidroxitirosol además reduce significativamente la actividad enzimática antioxidante hepática (superóxido dismutasa - SOD y catalasa - CAT)<sup>4</sup>.

En las punicalaginas, la potente acción antioxidante se han demostrado con su mecanismo de acción, que consiste en una disminución del estrés oxidativo a nivel de macrófagos de las arterias, en una reducción de la peroxidación lipídica y en un incremento en los niveles de glutatión reducido.<sup>5 6 7 8</sup>

## Acción cardiosaludable

El Hidroxitirosol *in vivo* e *in vitro* posee un significativo efecto inhibitor de la oxidación de LDL<sup>9</sup><sup>10</sup>. Este potente polifenol de la oliva parece además disminuir *in vivo* la actividad de la HMG-CoA reductasa<sup>11</sup>. El efecto antihipertensivo del Hidroxitirosol está bien establecido en numerosos estudios clínicos<sup>10 12 13</sup>. Por otra parte se han observado estudios que avalan que el Hidroxitirosol parece constituir un nutriente protector frente al consumo de tabaco<sup>14</sup>.

## Acción neuroprotectora

El Hidroxitirosol es capaz de proteger las células del sistema nervioso tras la exposición a inductores del estrés oxidativo como la proteína beta-amiloide, que se deposita en las neuronas durante la enfermedad de Alzheimer<sup>15</sup>. Su efecto antienviejimiento está relacionado con efectos sobre la mitocondria; los estudios demuestran una activación de la biogénesis y de los sistemas de detoxificación enzimática y la reducción del estrés oxidativo a nivel mitocondrial<sup>16 17</sup>.

## Acción antiinflamatoria

Las punicalaginas tienen capacidad antiinflamatoria a través de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX-2) y lipooxigenasa, implicadas en la cascada inflamatoria del ácido araquidónico<sup>18 19</sup>.

El efecto terapéutico beneficioso sobre la dermatitis atópica y asma parece estar mediado por interleuquinas; estudios en humanos demuestran un descenso en los niveles séricos de citoquinas inflamatorias ILbeta1, IL6, IL8, IL12 y TNFalfa, así como un aumento de la citoquina antiinflamatoria IL10<sup>20 21</sup>.

Los compuestos bioactivos de granada muestran efectos antiinflamatorios beneficiosos en patologías y de prevención de trastornos funcionales urológicos y de próstata<sup>22 23 24 25 26</sup>.

Estudios tanto *in vitro* como en ensayos clínicos han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la dis-

función eréctil <sup>27 28</sup>.

### Acción antialérgica

La actividad principal de nuestro laboratorio se basa en la Inmunoterapia Alérgica, otra de las razones por las que nos interesa trabajar con esta línea, pues hay evidencias de los efectos beneficiosos de los polifenoles de la dieta en la prevención y tratamiento de alergias respiratorias, alimentarias y cutáneas <sup>29</sup>:

-Modulan diferentes estadios de la respuesta alérgica, en dos diferentes fases, principalmente durante la sensibilización alérgica y la siguiente re-exposición al alérgeno.

-Actúan en la prevención y manejo de pacientes con dermatitis atópica y manifestaciones alérgicas cutáneas, reduciendo la inflamación cutánea y el prurito.

-Igualmente intervienen en la prevención y tratamiento de alergias alimentarias, reduciendo la alergenicidad por IgE (complejos insolubles polifenol-alérgeno).

-Su consumo parece aliviar las manifestaciones alérgicas respiratorias mediante la inhibición de la respuesta Th2.

Los complementos alimenticios ocupan el espacio que hay entre los alimentos y el medicamento. Estos productos tienen un importante papel en la salud pública al ayudar a evitar deficiencias nutricionales derivadas de los malos hábitos alimenticios y, especialmente, para ayudar a prevenir enfermedades crónicas relacionadas con una dieta inadecuada y alteraciones propias del estilo de vida de la sociedad actual.

Son fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias, que a medio y largo plazo (a partir del tercer o cuarto mes) producen un efecto positivo sobre nuestra salud. En este contexto el laboratorio biofarmacéutico Probeltepharma ha creado la gama de productos KERIBA a partir de los ingredientes activos POMANOX® y MEDITEANOX®, o lo que es lo mismo, a partir de extractos purificados y altamente concentrados procedentes de la granada y la oliva. Es la culminación de un proyecto donde la más alta tecnología en investigación y desarrollo de medicamentos de una empresa biofarmacéutica como Probeltepharma es aplicada a procesos de obtención de materias bioactivas de origen natural.

### KERIBA con MEDITEANOX®

Es un producto natural obtenido a partir del fruto del olivo (*Olea europaea*) que ha sido estandarizado a su contenido en el principio bioactivo Hidroxitirosol, un potente antioxidante natural y principal responsable de las propiedades saludables del aceite de oliva virgen extra, que ayuda a proteger las células contra el estrés oxidativo y el envejecimiento celular.

KERIBA contiene 100 % MEDITEANOX®, un extracto desarrollado por Probeltepharma que contiene Hidroxitirosol con una pureza mayor al 96 % y cuya fabricación, en ausencia de disolventes orgánicos, productos químicos de síntesis o radiación, está protegida bajo patente. <sup>30 31</sup>

Una cápsula de KERIBA contiene la cantidad de MEDITEANOX®, para aportar al organismo 3,6mg de Hidroxitirosol, dosis diaria recomendada para tener efectos saludables.

El Hidroxitirosol de KERIBA con MEDITEANOX® alcanza una biodisponibilidad del 99 % siendo absorbido en el intestino delgado (dosis dependiente) a través de un mecanismo de difusión pasiva. Tras la administración oral se detectan rápidamente en plasma concentraciones con un pico a la hora de su administración. Una vez absorbido, el Hidroxitirosol sufre una intensa metabolización intestinal y hepática de primer paso y es excretado en su forma libre o conjugada tras 24 horas desde la administración, con un pico máximo en las 4 primeras horas <sup>32 33 34 35 36</sup>.

Tiene un excelente perfil de seguridad *in vivo* demostrado en administración oral y test de toxicidad aguda (LD50), cardiotoxicidad, toxicidad para el desarrollo, teratogenicidad y genotoxicidad, realizados bajo normas GLP's.

### KERIBA con POMANOX®

Es un producto natural con propiedades antioxidantes obtenido a partir del fruto de la granada entero (*Punica granatum*) y responsable de las propiedades saludables de su zumo. El principio bioactivo son las punicalaginas, polifenoles propios de la granada con efectos adyuvantes y saludables relacionados con la inflamación (ligada o no a procesos infecciosos) y la circulación sanguínea.

KERIBA contiene 100 % POMANOX®, un extracto desarrollado por Probeltepharma que contiene punicalaginas con una pureza mayor al 90 % y cuya fabricación, en ausencia de disolventes orgánicos, productos químicos de síntesis o radiación, está protegida bajo patente <sup>37 38</sup>. Una cápsula de KERIBA contiene la cantidad de POMANOX®, para aportar al organismo 110 mg de punicalaginas, dosis diaria recomendada para tener efectos saludables.

Las punicalaginas de KERIBA con POMANOX® son metabolizadas en el colon por bifidobacterias y lactobacillus, transformándose en compuestos llamados urolitinas A y B, compuestos activos *in vivo* y con alta biodisponibilidad <sup>28</sup>. La concentración de estos compuestos se mantiene hasta cuatro días después de su ingesta, sugiriendo así una importante circulación entero-hepática <sup>39 40 41</sup>.

En definitiva, KERIBA es un complemento alimenticio rico en polifenoles que poseen un promete-

dor perfil como adyuvantes en la protección celular y estrés oxidativo, que ayuda a mantener una salud equilibrada.

**Bibliografía:**

- 1. Elisa Tripoli et al. The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health. *Nutr Res Rev* 2005; 18: 98-112.
- 2. Visioli F, Galli C. The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev* 1998; 56: 142-147.
- 3. Rietjens SJ et al. New insights into controversies on the antioxidant potential of the olive oil antioxidant hydroxytyrosol. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 7609-14.
- 4. Hedy J et al. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in Alloxan-Diabetic Rats. *J. Agric. Food Chem.* 2009; 57: 8798-8804.
- 5. Aviram M et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 1062-76.
- 6. De Nigris F, Williams-Ignarro S, Botti C, Sica V, Ignarro LJ, Napoli C. Pomegranate juice reduces oxidized low-density lipoprotein down-regulation of endothelial nitric oxide synthase in human coronary endothelial cells. *Nitric Oxide.* 2006 Nov;15(3):259-63.
- 7. Ignarro LJ, Byrns RE, Sumi D, de Nigris F, Napoli C. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide.* 2006 Sep;15(2):93-102.
- 8. De Nigris F, Williams-Ignarro S, Sica V, et al. Effects of a pomegranate fruit extract rich in punicalagin on oxidation-sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2006 Sep 1.
- 9. J Marrugat, MI Covas, M Fitó, H Schroeder et al. Effects of differing phenolic content in dietary olive oils on lipids and LDL oxidation. *European Journal of Nutrition.* 2004; 43: 140-147.
- 10. Covas MI, et al. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacological Research.* 2007; 55: 175-186.
- 11. F Benkhalti et al. Effects of feeding virgin olive oil or their polyphenols on lipid of rat liver. *Nutrition Research.* 2002; 22: 1067-1075.
- 12. Bondia Pons I et al. Moderate consumption of olive oil by healthy European men reduces systolic blood pressure in non-mediterranean participants. *J. Nutr.* 2007; 137: 84-87.
- 13. Fitó et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis.* 2005; 181: 149-58.
- 14. Visioli F, Galli C, Plasmati E et al. Olive oil phenol hydroxytyrosol prevents passive smoking-induced oxidative stress. *Circulation* 2000; 102: 2169-71.
- 15. Schaffer S et al. Hydroxytyrosol-Rich olive mill wastewater extract protects brain cells in vivo and ex vivo. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55: 5043-49.
- 16. De La Cruz JP et al. Neuroprotective effect of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate in rat brain slices subjected to hypoxia-reoxygenation.
- 17. Zhomgo L et al. Hydroxytyrosol protects retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *J. Neurochem.* 2007; 103:2690-2700.
- 18. Haqqi TM et al. Bioavailable constituents/metabolites of pomegranate (*Punica granatum* L) preferentially inhibit COX2 activity *ex vivo* and IL-1beta-induced PGE2 production in human chondrocytes *in vitro*. *Journal of inflammation.* 2008; 5: 9.
- 19. Haqqi TM et al. Polyphenol-rich pomegranate fruit extract (POMx) suppresses PMACI-induced expression of pro-inflammatory cytokines by inhibiting the activation of MAP Kinases and NF-kB in human KU812 cells. *Journal of inflammation.* 2009; 6: 1.
- 20. Cousins DJ, McDonald J, Lee TH. Therapeutic approaches for control of transcription factors in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 803-9.
- 21. Rogerio AP et al. Anti-inflammatory effects of Lafoensia pacari and ellagic acid in a murine model of asthma. *European Journal of Pharmacology.* 2008; 580: 262-270.
- 22. Lanskyb EP et al. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *Journal of Ethnopharmacology.* 2007; 109: 177-206.
- 23. Albrech M et al. Pomegranate extracts potentially suppress proliferation xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J. Med. Food.* 2004; 7: 274-83.
- 24. Malik A et al. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005; 102: 14813-8.

- 25. Koyama S et al. Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cell by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Growth Horm IGF Res.* 2010; 20: 55-62.
- 26. Pantuck AJ et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(13): 4018-26.
- 27. Forest CP et al. Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *International Journal of Impotence Research.* 2007; 19: 564-567.
- 28. Q Zhang et al. Dietary antioxidants improve arteriogenic erectile dysfunction. *Int. J. Andrology.* 2010; 33: 1-11.
- 29. Singh A, Holvoet S, Mercenier A. Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases. *Clínica EXP Allergy* 2011; 41: 1346-59.
- 30. WO02008090460. "Process and apparatus for the production of hydroxytyrosol containing extract from olives and solids containing residues of olive oil extraction". Probeltepharma.
- 31. WO02009013596(A3). "Fortification of nutritional products with olive extracts containing hydroxytyrosol and hydroxytyrosol fortified nutritional products". Probeltepharma.
- 32. Visioli F et al. Olive oil phenols are adsorbed in humans. *The Journal of Nutrition* 2002; 132 (3): 409-417.
- 33. Visioli et al. Olive oil phenolics are dose-dependently absorbed in humans. *FEBS Lett.* 2000; 468: 159-60.
- 34. JM Arbonés, MA Navarro et al. Olive oil phenolics as potencial therapeutical agents. *Polyphe-nols and Health: New and Recent Advances.* Ed.: Nova Science Publishers. 2008; 289-300.
- 35. Bonanome A et al. Evidence of postprandial absorption of . olive oil phenols in humans. *Nutr Metab Vardiovasc Dis* 2000; 10: 111-120.
- 36. D'Angelo S et al. Pharmacokinetics and metabolismo of hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil. *Drug Metab Dispos* 2001; 29 (11): 1492-8.
- 37. EP1967079(A3) "Process and apparatus for preparing pomegranate extracts".
- 38. WO200903102(A3). "Pomegranate extracts, nutritional products containing them and their uses".
- 39. Cerda et al. The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopiran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *Eur. J. Nutrition.* 2004; 43: 205-220.
- 40. Seeram NP et al. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L) juice. *Clinica Chimica Acta.* 2004; 348 (1-2): 63-68.
- 41. Mertens-Talcott SU et al. Absorption, metabolism and antioxidants effects of pomegranate (*Punica granatum* L) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers. *J. Agric. Food Chem.* 2006; 54: 8956-8961.