

REVIEW SCIENTIFICA SULL'INTEGRAZIONE ALIMENTARE: STATO DELL'ARTE ALLA LUCE DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

23 Giugno 2016

Prima edizione



edra



INTEGRATORI ITALIA
Associazione Italiana Industrie Prodotti Alimentari

REVIEW SCIENTIFICA SULL'INTEGRAZIONE ALIMENTARE: STATO DELL'ARTE ALLA LUCE DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

23 Giugno 2016

Prima edizione



INTEGRATORI ITALIA
Associazione Italiana Industrie Prodotti Alimentari



Copyright © 2016 by EDRA S.p.A.

EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale o parziale
con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm
e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Ludovico Baldessin
Chief Operations Officer

Rossana Mogni
Project Manager

INTEGRATORI ITALIA – AIIPA
Corso di Porta Nuova 34, 20121 Milano

*Progetto scientifico sviluppato
da Ketchum Public Relations per Integratori Italia*

La medicina è una scienza in perenne divenire.

Nelle nozioni espone in questo volume si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l’Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Pubblicato nel mese di giugno 2016

INTRODUZIONE

Abbiamo il piacere di presentare la prima edizione del documento “Review Scientifica sull’Integrazione Alimentare”, realizzato per INTEGRATORI ITALIA – AIIPA da un pool tra i maggiori esperti italiani sui temi della nutrizione e della salute.

La Review presenta lo stato dell’arte delle evidenze scientifiche più significative della ricerca (sperimentale e clinica) su diverse sostanze presenti negli integratori alimentari, sia per alcuni temi specifici che per particolari periodi della vita dell’uomo e della donna.

I temi trattati sono infatti: il ruolo degli integratori alimentari nei moderni stili di vita; gli integratori a base di vitamine e minerali, estratti vegetali e probiotici; gli integratori per la salute della donna; gli integratori e loro ruolo nella fisiologia dell’invecchiamento cerebrale; gli integratori per la salute cardiovascolare nella terza età; invecchiare in salute: le alterazioni metaboliche legate all’invecchiamento e che concorrono ad aumentare i rischi dell’insorgere delle principali patologie; la qualità e sicurezza degli integratori. Da diversi anni oramai la ricerca si è data l’obiettivo di validare il ruolo delle sostanze presenti negli integratori alimentari nel coadiuvare le funzioni fisiologiche in soggetti sani. Nonostante la difficoltà oggettiva di dimostrare scientificamente un beneficio clinicamente rilevante sul mantenimento dello stato di salute e del benessere, possiamo oggi disporre di un significativo numero di pubblicazioni di alto livello qualitativo che confermano quanto i diversi componenti degli integratori (dalle vitamine e minerali, ai prebiotici e probiotici, agli estratti vegetali sino alle numerose molecole biologicamente attive derivate dagli organismi animali e vegetali) svolgano effettivamente tale ruolo.

Uno stile di vita sano, costruito su una dieta controllata e varia, un costante esercizio fisico e l’adozione di comportamenti virtuosi per la salute, evitando un eccessivo consumo di alcool e il fumo, rappresentano la base irrinunciabile del mantenimento della salute in ogni fase della vita di persone giovani, adulti o anziani. Esistono però periodi della nostra vita nei quali il nostro stato di benessere viene messo alla prova, e può essere necessario integrare la nostra dieta con elementi concentrati di sostanze, per affrontare al meglio questi momenti “particolari”.

Se la ricerca medico-scientifica sugli integratori alimentari è oramai ricca di dati sugli effetti in soggetti sani – come questo documento testimonia – l’uso molto diffuso nel nostro Paese di questi alimenti “particolari” che offrono benefici funzionali è diventato una conferma indiretta dei vantaggi che gli integratori offrono per il mantenimento dello stato di benessere dell’individuo.

Recentemente una ricerca di GfK Eurisko per Integratori Italia sul tema “Il mondo degli integratori alimentari – Indagine sulla popolazione italiana” ha infatti evidenziato non solo che sette italiani su dieci hanno usato un integratore alimentare, ma anche l’elevato livello di interesse dei consumatori ad avere informazioni sugli integratori: oltre quattro persone su dieci desiderano ricevere consigli e notizie, in particolar modo sui benefici per l’organismo, sui rischi e le controindicazioni, sul corretto utilizzo e sui diversi principi attivi. Su questo fronte, giocano un ruolo fondamentale il medico di medicina generale – che è, infatti, secondo il 53% degli intervistati interessati a ricevere informazioni

sugli integratori, la prima fonte informativa – seguito dai medici specialisti e dal farmacista (citati dal 49% della popolazione); segue in termini di importanza il web con il 40% di risposte, come canale e veicolo di informazioni.

Per rispondere sempre più e sempre meglio a tali bisogni informativi, abbiamo implementato questo progetto, che ci auguriamo possa costituire un utile complemento a supporto dell'attività di counselling dei professionisti della salute e un ulteriore stimolo alle accresciute esigenze di informazione da parte di consumatori e media.

INTEGRATORI ITALIA rappresenta in AIIPA il settore degli integratori alimentari e vuole perseguire sempre di più e comunicare sempre meglio la propria Missione, cioè “contribuire alla crescita della conoscenza, del corretto utilizzo e della qualità dell'integratore alimentare, per favorire scelte sempre più consapevoli del consumatore e lo sviluppo di questo settore in Italia”.

Questo sforzo di divulgazione scientifica rappresenta quindi un'ulteriore testimonianza dell'impegno della nostra Associazione che nel corso degli anni ha visto la realizzazione di numerosi strumenti informativi grazie al contributo e all'esperienza dei più qualificati esperti: due Libri Bianchi sul comparto degli Integratori Alimentari, il sito informativo www.integratoriebenessere.it, una app gratuita sul corretto utilizzo degli integratori in collaborazione con l'Unione Nazionale Consumatori, diverse ricerche sociologiche e di mercato e una continua attività di informazione/educazione al consumatore.

Ci auguriamo che questo nuovo impegno generi una migliore comprensione dell'universo degli integratori alimentari. A tutti gli Autori va il nostro più caloroso ringraziamento per l'impegno profuso e la preziosa collaborazione che hanno reso possibile questo progetto.

Alessandro Colombo

Presidente INTEGRATORI ITALIA

INTEGRATORI ITALIA fa parte di AIIPA (Associazione Italiana Industrie Prodotti Alimentari) che rappresenta più di 20 settori e che organizza oltre 300 aziende nazionali e multinazionali. AIIPA aderisce a circa 25 organizzazioni europee e internazionali, mentre a livello nazionale aderisce a Confindustria e a Federalimentare. Per il settore integratori a livello europeo aderisce a Food Supplements Europe (www.foodsupplementseurope.org) e a livello internazionale alla International Alliance of Dietary/Supplement Associations (www.iadsa.org). INTEGRATORI ITALIA è un interlocutore riconosciuto e credibile presso le Istituzioni nazionali ed europee e partecipa direttamente ai processi di consultazione di politiche e strategie di settore. INTEGRATORI ITALIA dialoga con i media sui temi legati all'integrazione alimentare per consolidare l'immagine e la reputazione del settore. INTEGRATORI ITALIA fa parte di un network che può sfruttare le sinergie da un punto di osservazione assolutamente privilegiato su tematiche di carattere orizzontale o specifiche per il settore.

www.integratoriitalia.it www.integratoriebenessere.it

INDICE

Integratori, moderni stili di vita e alimentazione: ruolo e stato dell'arte alla luce delle più recenti evidenze scientifiche

Dott.ssa Franca Marangoni, Nutrition Foundation of Italy

pag. 6

Qualità e sicurezza degli integratori alimentari

Prof. Giancarlo Cravotto, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco,
Università degli Studi di Torino

pag. 15

Integratori a base di erbe

Prof.ssa Patrizia Restani, Dipartimento Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli
Studi di Milano

pag. 23

Integratori con probiotici

Prof. Lorenzo Morelli, Facoltà di Scienze Agrarie, Alimentari e Ambientali, Università Cattolica del
Sacro Cuore, sede di Piacenza

pag. 39

Salute della donna: integratori alimentari per il benessere della donna. Apparato riproduttivo, fertilità, gravidanza, menopausa, bellezza

Prof. Vincenzo de Leo, Dott.ssa Valentina Cappelli, Dott.ssa Alessandra Di Sabatino,
Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Sezione di Ginecologia e Ostetricia, Università
degli Studi di Siena

pag. 52

Invecchiare in salute: le alterazioni metaboliche legate all'invecchiamento e che concorrono ad aumentare i rischi dell'insorgere delle principali patologie ad esso correlate

Prof. Benvenuto Cestaro, Dott.ssa Elvira Pistolesi, Scuola di Specialità in Scienza
dell'Alimentazione, Università degli Studi di Milano

pag. 73

Integratori e loro ruolo nella fisiologia dell'invecchiamento cerebrale

Prof. Giovanni Scapagnini, Dott. Sergio Davinelli, Dipartimento di Medicina e Scienze per la
Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso

pag. 87

Le malattie cardiovascolari: un'epidemia moderna cui siamo evolucionisticamente impreparati

Dott. Andrea Poli, Nutrition Foundation of Italy, Milano

pag. 97

Integratori, moderni stili di vita e alimentazione: ruolo e stato dell'arte alla luce delle più recenti evidenze scientifiche

Dott.ssa Franca Marangoni

Responsabile Ricerca Nutrition Foundation of Italy

■ Come conservare uno stato di buona salute: stile di vita sano, alimentazione corretta, integratori adeguati

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'Italia è uno dei Paesi con il tasso di invecchiamento della popolazione più intenso e veloce a livello mondiale, come dimostra l'incremento costante della vita media che ha portato nel 2013 l'aspettativa di vita alla nascita a 82,9 anni in media (80,3 per gli uomini e 85,2 anni per le donne), superiore quindi rispettivamente di 2,5 anni e 1,9 anni alla media europea (Eurostat, 2015). Tutto ciò comporta una crescita progressiva della popolazione con più di 60 anni, che dal 12,2% della popolazione complessiva nel 1950 è passata al 27,2% nel 2013.

Tra i Paesi europei l'Italia si distingue tra l'altro per la più alta percentuale della popolazione con più di 65 anni: 21,4% contro una media europea del 18,5%; una percentuale destinata ad aumentare nei prossimi anni: si stima che nel 2050 un italiano su 3 avrà più di 65 anni.¹

L'incremento dell'età media della popolazione, che riguarda la società in generale, e quindi anche i Paesi meno industrializzati, può essere attribuito ad una complessa serie di fattori, tra loro strettamente associati, genetici, ambientali e alimentari: migliori condizioni di vita, maggiore disponibilità di alimenti, caratterizzati da crescente varietà e sicurezza, riduzione della frequenza di patologie trasmissibili e maggiore accesso alle cure.

A fronte di ciò, il progressivo invecchiamento della popolazione comporta, con frequenza crescente, la comparsa di malattie cronico-degenerative, attribuibili in primo luogo al fatto che l'evoluzione non ha "progettato" l'organismo umano per vivere così a lungo, e che per la maggior parte non sono precedute da segnali riconoscibili. È un problema che riguarda da vicino l'Italia, nella quale l'aspettativa di vita in buona salute all'età di 65 anni è tra le più basse d'Europa.²

In questo contesto assumono quindi particolare importanza gli interventi di carattere preventivo basati sulla conoscenza e sul controllo dei fattori di rischio delle patologie più diffuse, che rappresentano l'unica arma efficace per ridurre il rischio di esserne colpiti. Soprattutto se rivolti ad una popolazione generale che dimostra sempre maggiore attenzione ai benefici derivanti da stili di vita e alimentari corretti ed è alla ricerca costante di informazioni sempre più dettagliate sulle caratteristiche funzionali di alimenti

e nutrienti. In un documento congiunto di FAO e OMS pubblicato nel 2003, il miglioramento dell'alimentazione della popolazione è uno degli obiettivi prioritari delle politiche e dei programmi sanitari orientati alla prevenzione di malattie come l'obesità, il diabete, le patologie cardiovascolari (compresi l'ipertensione e l'ictus), i tumori e l'osteoporosi.³

Infatti, gli studi scientifici pubblicati negli ultimi decenni hanno dimostrato chiaramente che la dieta e i suoi componenti sono in grado di influenzare lo stato di salute modulando favorevolmente o sfavorevolmente aspetti fisiologici o fisiopatologici. L'attenzione che prima era rivolta al contenuto calorico degli alimenti, alla loro composizione in termini di carboidrati, grassi e proteine ed alla loro salubrità (nel senso di assenza di sostanze tossiche o di contaminazione batterica di potenziale rilevanza) si è quindi spostata sugli effetti di tipo funzionale che i diversi nutrienti possono esercitare.

Vi è ormai la consapevolezza di quanto sia importante conoscere non solo la composizione dei cibi per introdurli nella dieta in modo corretto, a seconda dell'età, dello stile di vita e dello stato di salute, ma anche gli effetti che i diversi componenti producono a livello dell'organismo.

Di conseguenza le più recenti linee guida in campo clinico e nutrizionale sono concordi nel fornire indicazioni circa i limiti quantitativi dei livelli di assunzione giornaliera dei diversi micro e macronutrienti, e anche circa gli aspetti qualitativi dei diversi componenti dei cibi. Esse riconoscono infatti l'importanza di tutti i nutrienti, purché siano ben definiti per quantità e qualità e purché il loro apporto sia commisurato al fabbisogno energetico.

Non a caso, a partire dagli anni '70 del secolo scorso si parla sempre di più di nutraceutici, ovvero di quei prodotti – oggetto della nutraceutica, una scienza così denominata dalla fusione dei vocaboli “nutrizione” e “farmaceutica” – che si sono dimostrati efficaci nel promuovere e mantenere una condizione di benessere, nel modulare il sistema immunitario e nel prevenire o trattare malattie specifiche.

Per alcuni di essi, o meglio per alcuni loro componenti, l'Agenzia europea per la sicurezza degli alimenti (EFSA), sulla base di un'attenta analisi della letteratura scientifica e delle evidenze disponibili, ha autorizzato l'uso di specifiche indicazioni (claims) nutrizionali e di salute, consentendo e regolamentando così la comunicazione al pubblico dei benefici associati al consumo di sostanze nutritive o a effetto nutrizionale e fisiologico, purché presenti nel prodotto finale in quantità sufficienti e in forma utilizzabile dall'organismo. Ad ogni claim corrisponde una precisa definizione degli effetti funzionali associati, che sono stati dichiarati rilevanti per la salute e il benessere. Il mantenimento di un adeguato “turnover” delle proteine, indispensabile per la formazione e il mantenimento di organi e tessuti, è stato riconosciuto essere 2-3 volte maggiore rispetto alla quota proteica assunta con la dieta;⁴ la biodisponibilità, ovvero il buon utilizzo da parte dell'organismo delle varie sostanze, e soprattutto di vitamine e minerali viene considerata determinante per le funzioni ad essi associate; la protezione di cellule (DNA, proteine, lipidi) e delle lipoproteine LDL dallo stress ossidativo è stata riconosciuta come effetto fisiologico benefico; per la fluidità delle membrane di cellule e vasi sono stati accertati gli effetti positivi; gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-6 e della serie omega-3 sono definiti essenziali per l'organismo che non è in grado di sintetizzare de novo i precursori acido linoleico e alfa-linolenico e che deve quindi introdurli con la dieta in quantità definite.

Da un punto di vista fisiologico vi sono poi alcuni aspetti di particolare interesse, emersi dagli studi più recenti ma non per questo meno solidi. È il caso del microbiota (il complesso dei microrganismi intestinali) e dei geni relativi (microbioma): sempre più evidenze infatti supportano il ruolo importante

nella modulazione della salute a diversi livelli, compreso il controllo della funzione immunitaria e della risposta infiammatoria, già definiti da EFSA effetti fisiologici positivi.

Sebbene l'adozione di uno stile alimentare vario ed equilibrato, specie in persone fisicamente attive, sia ritenuta sufficiente per garantire alla popolazione generale sana tutti i nutrienti necessari, sempre più osservazioni epidemiologiche supportano la necessità di una maggiore attenzione alla copertura del fabbisogno nutrizionale e al sostegno delle funzioni fisiologiche dell'organismo anche nei Paesi maggiormente industrializzati. L'apporto giornaliero raccomandato in Italia per i principali macro e micronutrienti è riportato nelle tabelle dei LARN (Livelli di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana), che la Società Italiana di Nutrizione Umana aggiorna con cadenza periodica, che evidenziano come le quantità ottimali non siano identiche per tutte le fasce della popolazione.⁵ Nelle condizioni di aumentato fabbisogno o di apporto inadeguato di nutrienti con la dieta, gli integratori rappresentano una valida e sicura opportunità per favorire l'assunzione ottimale di una o più sostanze e/o il sostegno di funzioni fisiologiche. Contribuendo in alcuni casi anche alla prevenzione di fattori di rischio di malattia, come ormai dimostrano numerose osservazioni epidemiologiche condotte in popolazioni numerose.

■ Integratori per il benessere

Vitamine

Sicuramente le vitamine, insieme ai minerali, sono i nutrienti per i quali è stato identificato e dimostrato il maggior numero di benefici nutrizionali e funzionali e ai quali di conseguenza corrisponde il maggior numero di claims approvati, in relazione a livelli di assunzione giornaliera raccomandati ben definiti. Si tratta di molteplici effetti fisiologici essenziali per la sopravvivenza, che vedono in alcuni casi l'azione combinata con altre vitamine e con minerali: ne sono riconosciuti ad esempio 15 per la vitamina C, 10 per la B6, 9 per la B2, 8 per i folati (o vitamina B9) ecc.

Tuttavia, la presenza delle varie vitamine, idro e liposolubili, in specifici alimenti, fa sì che per alcune di esse il rischio di apporto inadeguato sia particolarmente alto nell'ambito di stili alimentari poco variati e non perfettamente equilibrati. È il caso di alcune vitamine del gruppo B (B12, ma anche tiamina, niacina e B6), per le quali le fonti d'elezione sono cibi di origine animale e i cereali integrali, che possono essere quindi presenti in quantità insufficienti in particolari diete di esclusione.⁶ Un discorso a parte poi meritano i folati, un nutriente critico in tutta la vita fertile della donna.⁷

Per la vitamina D invece, il problema, che per alcune popolazioni è generale, riguarda la presenza di concentrazioni insufficienti nel sangue, dovute soprattutto ad insufficienti meccanismi di sintesi endogena, con conseguenze importanti in termini di rischio di rachitismo e osteoporosi. Ma non solo: molte ricerche confermano la relazione anche con l'aumento del rischio di patologie cronico-degenerative (soprattutto cardiovascolari) e indicano che l'apporto della vitamina, le cui fonti alimentari sono piuttosto limitate, è inadeguato specie nelle zone geografiche e nei periodi dell'anno meno soleggiati.⁸

Effetti protettivi importanti e ben noti sono svolti anche dalle altre vitamine liposolubili (A, E, K) e dalla vitamina C.⁹ Quest'ultima, insieme alla D e all'acido folico, è stata segnalata nell'ambito di EUR-RECA (EUROpean micronutrient RECommendations Aligned), la rete di eccellenza promossa dalla Commissione Europea per armonizzare le raccomandazioni di micronutrienti attualmente adottate nei

diversi Paesi e valutare l'adesione alle stesse raccomandazioni a livello di popolazione, tra i nutrienti con la maggiore prevalenza di apporto inadeguato in Europa.¹⁰

Minerali

Claims nutrizionali di vario tipo sono stati approvati anche per i minerali, coinvolti in un gran numero di funzione vitali: 10 per il magnesio, 8 per il calcio, 7 per rame e ferro, 6 per il selenio ecc. Anche per i minerali tuttavia vi può essere un reale rischio di carenza. Rischio che ancora una volta può essere associato a diete di esclusione, come nel caso di calcio e ferro (presenti in concentrazioni elevate in latte e carne rispettivamente), oppure all'assunzione con frutta e verdura anche di fitocomposti come gli ossalati, i fitati, i tannini e le fibre che interferiscono con l'assorbimento a livello intestinale. Ad esempio, gli stessi calcio e ferro se apportati dai vegetali sono assorbiti in modo incompleto.¹¹ In particolare, per il ferro, EFSA ha ammesso l'importanza di carne e pesce (in una porzione singola da 50 g) nel migliorarne l'assorbimento, se assunti in concomitanza con altri alimenti che lo contengono.

Tuttavia, il rischio di carenze di specifici minerali, soprattutto calcio, selenio e iodio, è stato descritto anche nella popolazione generale europea.¹² Inoltre, l'analisi dei livelli di minerali nei vari gruppi di popolazione ha permesso di rilevare casi di rischio importante in relazione all'area geografica di provenienza, come ad esempio per il calcio tra gli adulti e iodio e ferro tra i bambini originari dell'Europa dell'est.¹³

Anche in Italia persiste a tutt'oggi una carenza endemica di iodio in alcune aree, come evidenziato dai dati di monitoraggio del "Programma nazionale di Prevenzione di Disordini da carenza iodica" dell'Istituto Superiore di Sanità, situazione che determina ancora un'alta percentuale di gozzo e disordini correlati.

Il recente rapporto ISTISAN 14/6 sottolinea la necessità di decise azioni di intervento per la formazione del personale sanitario e campagne di informazione alla popolazione sull'importanza della iodoprofilassi – ricordiamo ad esempio quelle promosse dal Ministero della Salute sul consumo di sale iodato – al fine di una riduzione delle patologie correlate a carenza nutrizionale di iodio e dei costi socio-sanitari connessi.¹⁴

Multivitaminici-multiminerali

Nell'integrazione finalizzata al mantenimento dei livelli fisiologici di micronutrienti, trovano anche largo impiego i prodotti a base di mix di più vitamine e/o minerali. La sicurezza d'uso di tali prodotti è confermata dai risultati di una metanalisi di 21 studi clinici randomizzati, che ha evidenziato come il consumo di multivitaminici-multiminerali corrisponda all'assunzione dei vari micronutrienti a livelli adeguati ma ben al disotto dei valori soglia, per periodi di tempo più prolungati rispetto ai corrispondenti singoli componenti, in associazione con una migliore qualità della vita in generale e l'adozione di alimentazione e stili di vita più sani.¹⁵ Lo studio più importante tra quelli inclusi nella metanalisi è sicuramente il Physicians' Health Study II, un trial clinico controllato, condotto in una popolazione di più di 14.000 medici americani, di 50 anni o più al momento del reclutamento, seguiti per circa 11 anni.

Al termine del periodo di osservazione, la supplementazione con un multivitaminico è risultata associata alla riduzione modesta, ma significativa, del rischio di tumori, soprattutto tra i soggetti in età più avanzata (70 anni e oltre), confermando ancora una volta il ruolo dell'integrazione con vitamine e minerali in età geriatrica.¹⁶ Inoltre, da un'analisi più recente degli stessi dati è emersa anche una correlazione tra l'integrazione con un multivitaminico e la minore incidenza di cataratta.¹⁷ Gli autori dello studio sot-

tolineano l'importanza di questi dati, che supportano i benefici della supplementazione anche in una popolazione come quella dei medici, che già si caratterizza per l'attenzione e l'adesione a corretti stili alimentari e di vita.

A fronte delle diverse funzioni fisiologiche specifiche per i diversi micronutrienti, è stato proposto che l'assunzione di livelli adeguati di tutti i micronutrienti necessari possa comportare ulteriori benefici complessivi, soprattutto nella terza età, modulando i processi comuni all'invecchiamento e alla progressione delle malattie degenerative.¹⁸ Infatti, oltre che al controllo del profilo metabolico, il corretto apporto di vitamine e minerali (oltre che di macronutrienti ed energia) concorrerebbe a rallentare il decadimento dell'attività sia dell'enzima nitrossido sintetasi (eNOS) che mitocondriale (e quindi dei meccanismi ad essa correlati, come la replicazione del DNA e l'equilibrio osmotico) che è comune alla patogenesi di obesità e diabete oltre che dei processi fisiologici con l'età, come la sarcopenia dell'anziano.¹⁹

Antiossidanti

La responsabilità della relazione tra l'adesione ad una dieta di tipo mediterraneo, ricca di frutta, verdura, cereali oltre a legumi, grassi vegetali insaturi, e la più lunga aspettativa di vita o la minore prevalenza di malattie croniche viene generalmente attribuita a numerosi componenti dei cibi di origine vegetale. Oltre alle vitamine e ai minerali, ci sono altre sostanze contenute in piccole quantità e molto diverse tra loro che hanno in comune un'attività di tipo antiossidante e che sono presenti prevalentemente nei frutti rossi, nel tè, nel vino, nel cioccolato. In generale, l'aumento del consumo di questi cibi, e quindi della capacità antiossidante della dieta, si associa all'aumento delle difese dell'organismo contro i processi ossidativi, e al miglioramento del profilo metabolico.^{20,21} Lo studio MOLI-sani ad esempio ha evidenziato una relazione positiva tra consumo di alimenti ricchi di fitocomposti ad attività antiossidante e lo stato di salute, soprattutto in termini di valori della pressione arteriosa e risposta antinfiammatoria anche in una popolazione italiana.²² Tali benefici, strettamente associati all'apporto dietetico, tendono a ridursi nella stessa coorte con l'età, contemporaneamente alla sempre minore adesione alla dieta mediterranea (ricca in antiossidanti) anche per cause di natura socioeconomica.²³

Antiossidanti sono la vitamina C, il beta carotene, ma anche composti come le antocianine (contenute nei frutti di colore violaceo), i flavanoli del cacao, gli acidi clorogenici del caffè, il licopene del pomodoro, i polifenoli del vino rosso e dell'olio extra vergine d'oliva.

È stato proposto che il trattamento con antiossidanti possa essere efficace nelle prime fasi dell'insorgenza dell'aterosclerosi, prevenendo l'ossidazione delle LDL e le lesioni ossidative dell'endotelio.²⁴ Altri studi suggeriscono il ruolo di particolari antiossidanti nella prevenzione della crescita tumorale, dell'infiammazione e della degenerazione del tessuto nervoso. I benefici degli antiossidanti sono stati messi in relazione con la capacità di legare i radicali liberi, proteggendo le cellule dalle specie reattive dell'ossigeno e regolando i processi ossidativi coinvolti nella trasduzione del segnale.

Acidi grassi polinsaturi e omega-3

La già ricordata essenzialità degli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 deve tenere conto della limitata disponibilità di questi composti nell'alimentazione di tipo occidentale.²⁵ Mentre il precursore acido alfa-linolenico si trova in quantità importanti nelle noci, in alcuni semi (lino, soia, colza) e negli oli derivati, nei vegetali a foglie verdi, e in concentrazioni minori in quasi tutti i vegetali, gli omega-3 a

più lunga catena EPA e DHA (acido docosapentaenoico e docosaesaenoico) si trovano soprattutto nei pesci grassi che vivono nei mari freddi. I pesci più magri ma da noi più diffusi (sogliola, branzino, orata), così come le uova, sono fonti meno ricche di questi importanti nutrienti.

Infatti, è ormai ben stabilito e assunto dalla comunità scientifica internazionale il ruolo che questi composti (soprattutto il DHA) svolgono nella funzione delle cellule di organi altamente specializzati come il cervello e la retina.²⁶ Ben noti sono anche i benefici degli omega-3 in prevenzione cardiovascolare: per l'acido alfa-linolenico è stato approvato il claim relativo al mantenimento della normale colesterolemia, mentre per EPA e DHA è stato stabilito il contributo alla normale funzione del cuore, al mantenimento della pressione sanguigna e dei livelli fisiologici di trigliceridi nel sangue. Studi di intervento su larga scala hanno poi dimostrato effetti sul ritmo cardiaco, sull'aggregazione piastrinica, sulla funzionalità endoteliale, sulla riduzione dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie (IL-6 TNF-alfa, PCR) e la maggiore stabilità della placca aterosclerotica.²⁷

I molteplici benefici degli omega-3 sono strettamente legati alla concentrazione della dose giornaliera assunta e alla durata dell'assunzione, e si manifestano pertanto con tempi e modalità differenti. 500-1000 mg di omega-3 al giorno sono sufficienti per produrre in poche settimane un effetto antiaritmico o per ottenere la riduzione della pressione arteriosa nell'arco di mesi o anni; sono invece necessarie concentrazioni superiori ai 2 g al giorno (ben lontane quindi da quelle ottenibili con la sola dieta) per settimane e mesi di assunzione, perché si manifestino rispettivamente l'effetto antitrombotico e la riduzione dei trigliceridi.

Proteine

Tra le proteine, quelle di origine vegetale sono in genere raccomandate da clinici e nutrizionisti in un'ottica di prevenzione, specie delle malattie cardiovascolari. 25-30 g di frazione proteica di soia al giorno, che si è dimostrata efficace nella modesta riduzione della colesterolemia LDL (-6-7%) e nell'aumento della colesterolemia HDL, si associano al miglioramento della funzionalità endoteliale e alla riduzione della pressione arteriosa. Studi osservazionali hanno infatti dimostrato che tra le popolazioni asiatiche che per tradizione consumano abitualmente alti livelli di soia si osserva una minore frequenza di malattie coronariche.

Nonostante la frazione proteica della soia contenga numerosi componenti biologicamente attivi, compresi alcuni aminoacidi, la fibra, le saponine e le globuline, alcuni studi suggeriscono il contributo dei fitoestrogeni, e in particolare degli isoflavoni, nel determinare i benefici suggeriti dagli studi nutrizionali.²⁸

Gli effetti delle proteine della soia sulla lipemia sono in larga parte correlati ai valori della colesterolemia basale, e quindi tanto maggiori quanto maggiore è la colesterolemia LDL prima della supplementazione.²⁹

Gli effetti, che sono già evidenti con una dose corrispondente a 40 mg/die di isoflavoni ma possono essere maggiori con dosaggi superiori agli 80 mg/die, sembrano più marcati negli uomini rispetto alle donne, nelle donne in premenopausa rispetto alle più anziane, nei pazienti con colesterolemia basale più elevata, e più significativi a breve termine piuttosto che dopo somministrazione prolungata.

Dati incoraggianti vengono anche dagli studi che hanno valutato l'efficacia della frazione proteica del lupino (*Lupinus albus*), in alternativa a quella della soia, nel controllo dei livelli di colesterolo.

Fibre alimentari/prebiotici

Per fibra si intende quella porzione degli alimenti di origine vegetale che nell'organismo non viene digerita e che quindi, a differenza degli altri nutrienti, passa intatta attraverso lo stomaco e l'intestino senza essere assorbita. Convenzionalmente la fibra viene classificata in solubile (come i beta-glucani, la gomma di guar, le pectine), contenuta principalmente nell'orzo, nell'avena, nei legumi, e insolubile (come la cellulosa e la lignina), presente nelle farine integrali, nella frutta secca e in molti vegetali. Poiché è difficile distinguere i benefici dei due tipi di fibra, che possono coesistere all'interno di uno stesso alimento, si parla quasi sempre di fibra alimentare totale.

Il consumo adeguato di fibra comporta innanzitutto il miglioramento della funzione del sistema gastrointestinale. Sono infatti stati approvati claims nutrizionali per le fibre da germe di grano (coadiuvanti dell'aumento della massa fecale e del transito intestinale), da orzo e avena (coadiuvanti dell'aumento della massa fecale), da segale (per la normale funzione intestinale).

Alcune fibre poi come la pectina, i beta-glucani, l'inulina, l'oligofruttosio e le maltodestrine possono essere in parte fermentate dai batteri intestinali che dalla loro digestione producono composti che influenzano positivamente i processi intestinali ed il metabolismo dei carboidrati e dei grassi. È ormai riconosciuta l'associazione tra l'assunzione di arabinoxilano prodotto dall'endosperma del frumento, nell'ambito di un pasto, e la riduzione dell'aumento di glucosio ematico post-prandiale. Ancora, una dieta ricca di fibra produce una sensazione di sazietà più prolungata nel tempo, anche grazie a meccanismi che influenzano la secrezione di diversi ormoni intestinali.³⁰

In base a studi recenti poi, la fibra alimentare esercita un effetto protettivo anche sul sistema cardiovascolare.

Ad esempio, i beta-glucani (1-3,1-4 beta-D-glucani), polisaccaridi presenti nella crusca dei chicchi di cereale, e soprattutto dell'orzo e dell'avena, dotati di alta solubilità ed elevato peso molecolare, in presenza di acqua formano una massa viscosa in grado di condizionare diverse funzioni dell'organismo umano. In particolare, le numerose evidenze scientifiche a supporto dei benefici dei beta-glucani per la colesterolemia hanno portato all'approvazione di specifiche indicazioni per i prodotti che contengono almeno 1 grammo di beta-glucani da orzo e da avena (nell'ambito di una dose giornaliera complessiva efficace da 3 grammi assunta con un'alimentazione equilibrata), nei confronti del mantenimento dei livelli di colesterolo e della riduzione della colesterolemia (Regolamento UE n. 432/2012). Infatti i risultati degli studi scientifici dimostrano che 3 grammi di beta-glucani al giorno riducono significativamente la colesterolemia totale e LDL di circa il 5-12% del valore basale e che la riduzione è già evidente (1,73 e 2,21 mg/dL) per ogni grammo di beta-glucano assunto con la dieta, con evidenti benefici in termini di mantenimento dei valori fisiologici nella popolazione sana.

Grazie all'alta viscosità i beta-glucani sono in grado anche di ritardare lo svuotamento gastrico e quindi l'assorbimento di glucosio. L'analisi di 34 studi clinici ha messo in luce che l'apporto di almeno 4 grammi di beta-glucani comporta una significativa riduzione della glicemia postprandiale.³¹

Anche i prebiotici sono sostanze di origine alimentare, non digeribili dal nostro organismo che però, se somministrate in quantità adeguate, sono in grado di promuovere selettivamente la crescita e/o l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti contestualmente al prebiotico, modulando positivamente la salute dell'ospite. Di fatto i prebiotici, attraverso gli acidi grassi a corta catena prodotti

per fermentazione, costituiscono il nutrimento per i batteri utili per l'organismo umano – soprattutto appartenenti ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* – e ne modificano la funzione, il metabolismo, la crescita e la presenza intestinale.³²

Sono prebiotici alcuni carboidrati resistenti alla digestione del nostro organismo, come gli oligosaccaridi non digeribili o i carboidrati a corta catena che arrivano all'intestino crasso inalterati, alcune fibre alimentari solubili come l'inulina, e il lattulosio, i cosiddetti “amidi resistenti”, che si trovano ad esempio nella patata e in alcuni frutti acerbi come le banane.

Un effetto clinicamente ben dimostrato riguarda la capacità dei carboidrati poco digeribili e a basso peso molecolare di migliorare il transito intestinale, modulando la flora batterica, nei pazienti costipati. Alcuni studi suggeriscono l'impiego dei prebiotici nel colon irritabile, nella prevenzione di calcoli di colesterolo e delle infezioni di origine intestinale. Anche l'oligofruttosio, come altri oligosaccaridi, ha un effetto rilevante sulla flora batterica del lume intestinale, soprattutto stimolando i bifidobatteri, il cui numero si riduce progressivamente con la crescita; la supplementazione con oligofruttosio è stata proposta per ridurre il rischio di diarrea e di disturbi del tratto gastrointestinale nei lattanti e nei primi anni di vita.

I fruttani, pure ad azione prebiotica, costituiscono un gruppo di fruttooligosaccaridi (FOS) che sono contenuti in concentrazioni nell'ordine dei milligrammi in diversi vegetali (cipolla, banana, frumento, carciofo, aglio, cicoria ecc.).

Somministrate con i probiotici (in sinbiotici) le fibre prebiotiche aumentano la sopravvivenza e quindi l'attività del probiotico stesso oltre a stimolare la crescita di bifidobatteri e lattobacilli nel colon.

■ Bibliografia

1. United Nations. <http://www.un.org/esa/population/publications/ReplMigED/Italy.pdf>.
2. OECD. Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en
3. Waxman A. Prevention of chronic diseases: WHO global strategy on diet, physical activity and health. Food Nutr Bull 2003;24(3):281-4.Li
4. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2012. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for protein. EFSA Journal 2012;10(2):2557.
5. SINU, Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN – Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione, 2014.
6. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. Eur J Clin Nutr 2014 May;68(5):541-8.
7. WHO. Guideline: Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects. Geneva: World Health Organization; 2015.
8. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieffe-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ 2014 Apr 1;348:g1903.
9. Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? Crit Rev Food Sci Nutr 2012;52(9):815-29.
10. Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. Ann Nutr Metab 2011;59(2-4):84-95.
11. Craig WJ. Health effects of vegan diets. Am J Clin Nutr 2009 May;89(5):1627S-33S.
12. Van't Veer P, Heseke H, Grammatikaki E, Benetou V, Gregorič M, Margaritis I, et al. EURRECA/WHO workshop report: 'Deriving Micronutrient Recommendations: Updating Best Practices'. Ann Nutr Metab 2013;62(1):63-7.
13. Novaković R, Cavelaars AE, Bekkering GE, Roman-Viñas B, Ngo J, Gurinović M, et al. Micronutrient intake and status in Central and Eastern Europe compared with other European countries, results from the EURRECA network. Public Health Nutr 2013;16(5):824-40.

14. Istituto Superiore di Sanità. Attività di monitoraggio del programma nazionale per la prevenzione dei disordini da carenza iodica. A cura di Antonella Olivieri e Paolo Vitti 2014, iii, 113 p. Rapporti ISTISAN 14/6.
15. Macpherson H, Pipingas A, Pase MP. Multivitamin-multimineral supplementation and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013;97(2):437-44.
16. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308(18):1871-80.
17. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, MacFadyen J, Bubes V, Schvartz M, et al. Effects of multivitamin supplement on cataract and age-related macular degeneration in a randomized trial of male physicians. *Ophthalmology*. 2014 Feb;121(2):525-34.
18. Ames BN. Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake. *J Nucleic Acids* 2010 Sep 22;2010. pii: 725071.
19. Valerio A, Nisoli E. Nitric oxide, interorganelle communication, and energy flow: a novel route to slow aging. *Front Cell Dev Biol* 2015 Feb 6;3:6.
20. Benzie IFF, Strain JJ. Diet and Antioxidant Defense. In *Encyclopedia of Human Nutrition*. Elsevier 2005.
21. Psaltopoulou T, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chryschoou C, Detopoulou P, Skoumas J, et al. Dietary antioxidant capacity is inversely associated with diabetes biomarkers: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(8):561-7.
22. Pounis G, Costanzo S, di Giuseppe R, de Lucia F, Santimone I, Sciarretta A, et al. Consumption of healthy foods at different content of antioxidant vitamins and phytochemicals and metabolic risk factors for cardiovascular disease in men and women of the Moli-sani study. *Eur J Clin Nutr* 2013 Feb;67(2):207-13.
23. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, Costanzo S, De Lucia F, Persichillo M, et al. Decline of the Mediterranean diet at a time of economic crisis. Results from the Moli-sani study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Aug;24(8):853-60.
24. Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis* 2006;187:1-17.
25. Salem N Jr, Eggersdorfer M. Is the world supply of omega-3 fatty acids adequate for optimal human nutrition? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015 Mar;18(2):147-54.
26. Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen-Schade DA. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: a review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009 Aug-Sep;81(2-3):151-8.
27. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006 Oct 18;296(15):1885-99.
28. Zhan S, HO SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005;81:397-408.
29. Sirtori CR, Eberini I, Arnoldi A. Hypocholesterolaemic effects of soya proteins: results of recent studies are predictable from the anderson meta-analysis data. *Br J Nutr* 2007;97:816-22.
30. Wanders AJ, van den Borne JJ, de Graaf C, Hulshof T, Jonathan MC, Kristensen M, et al. Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2011 Sep;12(9):724-39.
31. Flight I, Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(10):1145-59.
32. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010 Aug;104 Suppl 2:S1-63.

Qualità e sicurezza degli integratori alimentari

Prof. Giancarlo Cravotto

Direttore del Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

■ Introduzione

La legislazione dell'Unione Europea (UE) definisce un integratore alimentare come un prodotto alimentare il cui scopo è quello di integrare la dieta normale mediante un apporto predeterminato di sostanze ad effetto nutritivo, in particolare micronutrienti, sali minerali, o di altre sostanze, aventi un favorevole effetto fisiologico. Possono essere commercializzati come liquidi o polveri mono- o multidose, rispettivamente contenuti in fiale, flaconi a contagocce, softgel oppure capsule, pastiglie, compresse e bustine. Gli integratori alimentari commercializzati in uno Stato membro dell'UE sono tenuti a rispettare tutti gli aspetti rilevanti della legislazione alimentare europea e tutte le normative nazionali specifiche degli Stati membri dell'UE, in termini di composizione, fabbricazione e di controllo.

L'aumento dell'invecchiamento della popolazione, l'aumento delle malattie legate allo stile di vita e l'aumento dei costi di assistenza sanitaria sono alcuni dei fattori importanti che guidano la crescita del mercato degli integratori alimentari. A causa dell'aumento dei costi della sanità, le persone si rivolgono verso gli integratori alimentari per favorire il mantenimento di un buono stato di salute. Molti di questi benefici per la salute sono ben documentati dalla letteratura scientifica come evidenziato dai capitoli successivi di questo documento.

■ Scopo del capitolo

Lo scopo di questo capitolo è quello di offrire un quadro generale del settore degli integratori alimentari, in relazione alla qualità ed alla sicurezza che la legislazione alimentare europea ed italiana garantiscono. La legislazione vigente si occupa del ciclo completo di produzione fino al controllo di qualità di un integratore alimentare, dall'acquisizione di tutti i materiali in ogni specifica fase di lavorazione, confezionamento e stoccaggio sino alla distribuzione e alla vendita del prodotto finito. Spesso le società produttrici di integratori alimentari affidano la fabbricazione a terzisti specializzati, che garantiscono elevati standard qualitativi di lavorazione. Obiettivo comune di distributori e produttori è ovviamente quello di garantire il rispetto delle buone prassi di fabbricazione, in conformità alle normative dell'UE e alla specifica legislazione nazionale, sia del Paese produttore, sia di quello verso cui vengono esportati i prodotti.

■ La legislazione europea e nazionale

In Europa, la direttiva 2002/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 10 giugno 2002, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari, stabilì norme che armonizzassero l'etichettatura e composizione degli integratori alimentari con le norme specifiche per le vitamine e i minerali. Ciò ha permesso la circolazione di prodotti sicuri e adeguatamente etichettati all'interno del mercato dell'UE, affinché i consumatori potessero fare scelte consapevoli. L'allegato II della direttiva 2002/46/CE prevede un elenco di preparazioni con vitamine e minerali per integratori alimentari a scopi nutrizionali specifici. Tale direttiva è stata modificata da successivi provvedimenti (direttiva 2006/37/CE e Regolamenti n. 1170/2009, n. 1161/2011 e n. 119/2014 della Commissione).

Il commercio di integratori contenenti prodotti non elencati nell'allegato II (liste positive) è stato vietato dal 1° agosto 2005. L'inserimento di una nuova sostanza nutrizionale negli allegati delle direttive sugli alimenti può essere richiesto alla Commissione Europea, con la presentazione di un dossier scientifico che attraversa una procedura lunga e rigorosa. La Commissione è anche responsabile per la fissazione dei criteri di purezza delle sostanze contenute negli integratori alimentari, nonché delle quantità massime e minime autorizzate. La direttiva prevede che vengano stabilite le quantità massime di vitamine e di minerali da aggiungere agli integratori alimentari. Questo processo di armonizzazione non è ancora stato compiuto e, su questo aspetto, valgono ancora le disposizioni dei singoli Stati membri.

I requisiti giuridici dell'UE sull'igiene alimentare si applicano anche agli integratori alimentari fabbricati in uno Stato membro dell'UE per l'esportazione diretta verso i Paesi extra-UE. Al fine di tutelare la sicurezza del consumatore nell'assunzione di vitamine, minerali e sostanze diverse, sono state definite le dosi massime giornaliere da parte del Ministero della Salute, per garantirne un'assunzione corretta e sicura. Nel caso di piante ed estratti, il Ministero della Salute ha definito liste positive ed eventuali avvertenze, sempre tenendo fermo l'obiettivo di garantirne la sicurezza d'uso ed evitare eventuali effetti indesiderati.

Per tutti i prodotti venduti come integratori alimentari, i requisiti della legislazione alimentare hanno precedenza rispetto alla legislazione relativa ai farmaci e alle monografie della farmacopea. Ciò è particolarmente importante nel caso di contaminanti chimici e dell'utilizzo di additivi, per i quali i limiti previsti dal diritto alimentare sono spesso più rigorosi di quelli indicati nelle farmacopee.

La direttiva 2002/46/CE stabilisce inoltre i requisiti di etichettatura: la raccomandazione di non superare le dosi consigliate, l'indicazione che i prodotti devono essere tenuti fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei 3 anni, l'indicazione che gli integratori non vanno intesi come sostituti di una dieta variata e la quantità delle sostanze nutritive o di altro tipo presenti, anche in percentuale rispetto ai valori nutritivi di riferimento. Tali indicazioni contribuiscono a garantire la sicurezza d'uso di questi prodotti.

■ Ruolo e attività dell'EFSA (Autorità europea per la sicurezza alimentare)

Dal 2002 l'EFSA è l'istituzione di riferimento per la valutazione del rischio per la sicurezza di alimenti e mangimi nell'UE. EFSA, con un considerevole impegno scientifico e di verifica, garantisce ai consumatori europei un elevato livello di protezione, anche per quel che concerne gli integratori alimentari. L'inclusione di sostanze vitaminiche e minerali negli elenchi può essere presa in considerazione solo dopo

che l'EFSA ha effettuato la valutazione di un adeguato fascicolo scientifico contenente informazioni sulla sicurezza e sulla biodisponibilità della singola sostanza. Le aziende che desiderano commercializzare una sostanza non inclusa nell'elenco consentito devono presentare apposita domanda alla Commissione europea.

Un documento orientativo elaborato nel 2001 dal Comitato scientifico per l'alimentazione fornisce precisazioni sui dati che devono essere presentati nel fascicolo a sostegno della domanda di autorizzazione di una nuova sostanza.

La Commissione europea ha chiesto all'EFSA di valutare la sicurezza e la biodisponibilità delle fonti di nutrienti proposte, in aggiunta all'elenco delle sostanze consentite nell'allegato II della direttiva sugli integratori alimentari. A luglio 2009, l'EFSA ha completato la prima valutazione esaustiva delle sostanze usate come fonti di vitamine e minerali negli integratori alimentari attualmente venduti nell'UE. Basandosi sul lavoro svolto dall'EFSA, la Commissione europea ha riveduto l'elenco delle sostanze vitaminiche o minerali consentite che possono essere aggiunte agli integratori alimentari.

Tra il 2005 e il 2009 l'EFSA ha esaminato un totale di 533 domande di autorizzazione. Di queste, 186 sono state ritirate durante la fase di valutazione. Inoltre, per circa la metà delle restanti domande, l'EFSA non ha ricevuto prove scientifiche sufficienti a permetterne la valutazione. In 39 domande sono emersi problemi di sicurezza.

Le valutazioni sono state condotte dal gruppo di esperti scientifici di additivi alimentari e di fonti alimentari aggiunte agli alimenti (gruppo ANS). Le valutazioni del gruppo di esperti hanno compreso la valutazione della sicurezza di una sostanza nutritiva ai livelli di assunzione suggeriti dal richiedente, sulla base delle migliori conoscenze scientifiche disponibili. Il gruppo di esperti ha valutato anche la biodisponibilità del nutriente dalla fonte, ovvero l'efficacia con cui il minerale o la vitamina vengono rilasciati dalla fonte sino ai tessuti dell'organismo. In passato rispondeva di questo lavoro il disciolto gruppo di esperti scientifici sugli additivi alimentari, gli aromatizzanti, i coadiuvanti tecnologici e i materiali a contatto con gli alimenti (gruppo AFC).

Inoltre il gruppo di esperti scientifici dell'EFSA sui prodotti dietetici, l'alimentazione e le allergie (NDA) ha compiuto un'approfondita valutazione dei possibili effetti indesiderati di singoli nutrienti a dosi che superano il fabbisogno alimentare e, laddove possibile, ha identificato gli apporti massimi consigliabili. Gli apporti massimi tollerabili rappresentano il livello massimo di assunzione giornaliera cronica di un nutriente che, con grande probabilità, non comporta rischi di effetti indesiderati sulla salute. Gli apporti massimi tollerabili stabiliti dal gruppo NDA e dal disciolto Comitato scientifico dell'alimentazione umana (SCF) vengono presi come riferimento dal gruppo ANS nelle sue valutazioni della sicurezza di sostanze nutritive aggiunte agli integratori alimentari. In un percorso di informazione e sicurezza, l'EFSA è impegnata a fornire alla Commissione europea tutti gli elementi per stabilire i limiti massimi per vitamine e minerali contenuti negli integratori alimentari e negli alimenti arricchiti.

■ Integratori contenenti sostanze o preparati vegetali (botanicals)

Gli integratori alimentari contenenti estratti o derivati vegetali destinati alla vendita nell'Unione Europea devono essere conformi ai requisiti previsti dalla legislazione alimentare dell'UE per quanto riguarda composizione, etichettatura, qualità e sicurezza. Per formulazioni che contengono estratti vegetali è richiesta corrispondenza fra etichetta e preparazione sia in termini quantitativi sia qualitativi per i suoi

componenti biologicamente attivi. Per valutare la sicurezza di un integratore alimentare contenente estratti vegetali o preparazioni botaniche (oli essenziali, prodotti di pressatura ecc.), devono essere considerati sia i rischi di sicurezza intrinseci della pianta in questione sia il suo processo di fabbricazione.

Selezione della materia prima e buone pratiche di produzione (GACP, Good Agricultural and Collection Practice)

La qualità di un preparato di origine vegetale parte dalla selezione agronomica, dalla conformità delle pratiche agricole e di raccolta per garantirne l'identificazione e la tracciabilità e quindi dalle norme di buona lavorazione.

La crescita e la composizione di metaboliti primari e secondari di una pianta officinale sono influenzate da una serie di fattori climatici ed ambientali, nonché dal tempo di raccolta. Di conseguenza, la presenza e la concentrazione di sostanze fisiologicamente attive in specie botaniche possono variare considerevolmente a seconda di dove e quando sono state coltivate. Controlli vengono effettuati anche per garantire l'assenza di adulterazione e il rispetto dei limiti massimi di pesticidi e di contaminanti.

Ogni pianta impiegata deve essere accompagnata dalle seguenti informazioni:

- Nome scientifico
- Nome comune
- Dati di coltivazione e/o raccolta
- Parte della pianta o prodotto impiegato
- Origine geografica
- Periodo di raccolta
- Indicazioni ai fini della rintracciabilità (ad esempio lotto/partita/numero identificativo della spedizione)
- Certificazione/dichiarazione firmata: contaminazione incrociata o adulterazione, eventuale presenza di corpi estranei (derivanti dalla raccolta e da infestazioni parassitarie), residui di prodotti fitosanitari, contaminazione da micotossine, metalli pesanti e contaminazione da idrocarburi policiclici aromatici (IPA).

Rintracciabilità del materiale vegetale

Tutti i vegetali destinati alla produzione di integratori alimentari ed alimenti devono essere conformi ai requisiti di rintracciabilità, come indicato nel regolamento UE 178/2002 sulla sicurezza alimentare. Gli operatori del settore alimentare e dei mangimi devono essere in grado di individuare chi abbia fornito loro un alimento, un mangime, un animale destinato alla produzione alimentare o qualsiasi sostanza destinata o atta a entrare a far parte di un alimento o di un mangime.

Tutte le informazioni sulla rintracciabilità devono essere conservate per un periodo di riferimento e devono essere messe a disposizione dell'autorità competente su richiesta.

Organismi geneticamente modificati (OGM)

Tutti i prodotti botanici usati come alimenti o negli integratori devono rispettare la legislazione UE concernente l'impiego di OGM. Le regole sono molto restrittive e nessun prodotto botanico (o suoi derivati) può essere immesso sul mercato europeo se viene prodotto da un OGM, a meno che tale OGM sia stato autorizzato in conformità ai requisiti della normativa.

Adulterazioni, contaminazioni e integrità della parte di pianta impiegata

Massima attenzione alle contaminazioni incrociate e alle adulterazioni con altre fonti botaniche, in particolare quando l'estratto di un'altra specie può presentare un rischio per la salute (ad esempio, la contaminazione di *Plantago* sp. con *Digitalis* sp.). Per la maggior parte dei vegetali, solo specifiche parti della pianta sono destinate ad essere utilizzate (ad esempio, foglia, radice/rizoma, frutto, fiori ecc.), per cui i produttori stessi lo indicano con chiarezza. Non è così raro che alcune parti di piante possano contenere sostanze tossiche, mentre altre parti possono essere consumate.

Contaminanti e prodotti fitosanitari

Tutti gli operatori del settore sono consapevoli dei rischi legati a specifiche contaminazioni, in particolare per i metalli pesanti come cadmio, piombo, mercurio, arsenico, per i quali esistono limiti massimi principalmente definiti dalla normativa UE. Alcune specie di vegetali sono coperte dalla legislazione comunitaria in materia di micotossine, che comprendono aflatossine e ocratossina A.

Fra i contaminanti ambientali più rischiosi sono compresi diossine, furani e bifenili policlorurati (PCB), che si possono trovare negli oli vegetali e grassi, inoltre gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), attualmente disciplinati solo nell'UE. Dopo i disastri nucleari di Chernobyl e Fukushima, su alcune provenienze la radioattività è stata attentamente verificata.

Particolarmente rilevanti sono i residui di fitofarmaci (pesticidi, erbicidi e fungicidi residui). Poiché contaminanti e pesticidi possono essere concentrati durante il processo di estrazione, spesso la coltivazione stessa è sotto il diretto controllo delle aziende che producono gli estratti.

La frequenza dei test per contaminanti chimici dipende dal potenziale rischio di contaminazione. I metalli pesanti sono normalmente associati con il contenuto del suolo nella zona di coltivazione. Le micotossine possono essere correlate alle condizioni climatiche e soprattutto allo stoccaggio post-raccolta. Diossine e IPA sono generalmente il risultato di processi di combustione (combustione industriale, emissioni dei veicoli e incendi) e in alcune regioni può essere richiesta una frequenza elevata di test.

Ai sensi della legislazione alimentare europea, tutti i prodotti in cui il livello di contaminanti supera i limiti consentiti dalla legge, non possono essere commercializzati in Europa per il consumo umano e non possono essere esportati. È anche illegale mescolare lotti con elevati livelli di contaminanti con quelli di livelli più bassi, per portare i gruppi misti al di sotto dei limiti.

Contaminazione microbiologica

Sia le materie prime di origine vegetale sia gli altri ingredienti di integratori alimentari possono essere coinvolti in processi di contaminazione microbiologica. Dal momento che non esistono specifiche disposizioni nel diritto comunitario per gli integratori alimentari o vegetali (sia per le procedure di controllo che per i limiti microbici), le specifiche della Farmacopea Europea possono fornire le linee guida per garantire la massima sicurezza (5.1.8 - Qualità microbiologica dei medicinali a base di erbe per uso orale).

Per tutti i prodotti vegetali venduti come integratori alimentari o alimenti, si applicano i requisiti della legislazione alimentare. Ciò è particolarmente importante nel caso di contaminanti chimici per i quali i limiti previsti dal diritto alimentare sono spesso più rigorosi di quelli indicati nelle farmacopee.

Estratti vegetali

Un estratto vegetale o fitocomplesso concentra i metaboliti primari o secondari della pianta per esaltarne le proprietà. La variabilità naturale della materia prima e il processo di estrazione applicato ne determinano la composizione: questo è ovviamente importante per il produttore di integratori. I parametri chiave necessari per supportare l'equivalenza tra due estratti sono i solventi e le condizioni di estrazione, così come il cosiddetto rapporto droga/estratto.

Definizioni e aspetti giuridici delle diverse forme di estratto

Il DM 9 luglio 2012, ai fini dell'etichettatura, richiede che: “Ai fini di una corretta identificazione, le sostanze e i preparati vegetali devono essere definiti con il nome comune della pianta seguito da quello botanico secondo il sistema binomiale (genere, specie, varietà e autore) e dalla parte di pianta impiegata”.

Le Linee guida sulla documentazione a supporto dell'impiego di sostanze e preparati vegetali (botanicals) negli integratori alimentari, di cui al DM 9 luglio 2012, ai fini della predisposizione del dossier, richiedono che: “Gli ingredienti o i preparati vegetali impiegati devono essere caratterizzati. Per i preparati vegetali deve essere indicata la tipologia dell'estratto o del distillato e il metodo di estrazione/distillazione, utilizzando ove presenti metodi riportati nelle Farmacopee nazionali e/o in quella europea, monografie ESCOP e similari”. Occorrono inoltre indicazioni su:

- Identificazione della pianta da cui origina il preparato attraverso suoi markers caratteristici
- Quantificazione del marker (o più) principale ove applicabile o rapporto estratto/droga
- Eventuali metaboliti secondari di rilevanza tossicologica e loro range di concentrazione. Inoltre, rispetto alla dose giornaliera consigliata: “La quantità del botanical deve essere plausibilmente attiva per finalità fisiologiche e ragionevolmente correlata alle quantità di assunzione “testate” per la sicurezza attraverso il consumo significativo”.

Estratti titolati e standardizzati

La titolazione di un estratto determina la precisa concentrazione della sostanza attiva più importante del fitocomplesso di una droga vegetale, che non deve essere mai inferiore al livello minimo fissato dalle Farmacopee ufficiali o dagli studi scientifici basati sulle evidenze farmacologiche.

La standardizzazione è un processo che segue la titolazione e mira all'ottenimento di estratti caratterizzati da contenuti costanti di principi attivi, per rendere riproducibile, sempre allo stesso modo, l'effetto di una sostanza titolata. La standardizzazione si ottiene con l'aggiunta di additivi o di altri ingredienti alimentari (come maltodestrine) oppure miscelando lotti di estratto a diverse concentrazioni al fine di raggiungere il titolo standard.

L'estratto secco è sicuramente la forma più usata: si ottiene partendo dall'estratto fluido di una droga vegetale, che viene fatto evaporare mediante concentrazione lenta sotto vuoto.

Aspetti giuridici nella UE per le varie tipologie di estratti

Tutti gli estratti destinati ad essere utilizzati negli integratori alimentari o negli alimenti devono essere pienamente conformi alla legislazione alimentare dell'UE. Tutti i dettagli sono descritti nella guida sulle pratiche di buona fabbricazione per i produttori di integratori alimentari (Food Supplements Europe

Guide to Good Manufacturing Practice for Manufacturers of Food Supplements), che richiede la piena tracciabilità delle materie prime vegetali per ogni lotto di produzione.

Ciò richiede che gli ingredienti non in vendita negli alimenti in misura significativa in uno o più Paesi dell'UE prima del maggio 1997, siano sottoposti ad una procedura accurata di esame per la sicurezza prima di essere messi in commercio (novel food). Questa disposizione comunitaria si applica anche alle variazioni di processo, in cui la lavorazione comporta cambiamenti significativi nella composizione dell'estratto.

Il processo di standardizzazione e quantificazione non dovrebbe includere l'aggiunta di sostanze, sia sintetiche sia vegetali, diverse da quelle consentite come additivi tecnologici.

Tutti gli additivi e i supporti tecnologici devono essere conformi ai requisiti della legislazione alimentare dell'UE. Solo gli additivi autorizzati per la particolare categoria di alimenti (ad esempio integratori alimentari) possono essere utilizzati e i livelli di utilizzo devono essere conformi alla normativa.

I livelli di tutti i contaminanti chimici, che hanno limiti di legge previsti dal diritto alimentare, devono essere controllati. La normativa europea vieta severamente la miscelazione di estratti contaminati con estratti non contaminati al fine di ridurre i livelli di contaminanti. Tutti gli estratti devono essere in regola con la legislazione dell'UE in materia di irradiazione e di radioattività. Livelli di utilizzo e di residui di solventi sono controllati dalla legislazione alimentare.

Dichiarazione degli additivi

Tutti gli additivi devono essere dichiarati con i nomi o “numeri E” loro assegnati dal regolamento sugli additivi alimentari (CE) n. 1333/2008 e successive modifiche. Ciascun additivo deve essere conforme alle specifiche di cui i criteri di purezza.

Tempo di conservazione degli integratori (shelf-life)

La legislazione alimentare dell'UE prevede che tutti i prodotti, compresi quelli a base di vegetali, devono contenere una data di termine minimo di conservazione o data di scadenza in etichetta.

Il fabbricante del prodotto è responsabile della determinazione della data di scadenza in funzione delle caratteristiche e della forma di presentazione dell'integratore. Le informazioni necessarie per determinare la shelf-life possono essere ricavate dai test di stabilità in condizioni di umidità e temperatura prefissate. La stabilità del prodotto dipende dalle proprietà barriera e dall'integrità della tenuta della confezione, per cui tutti gli studi di stabilità devono essere effettuati sulle confezioni pronte per il commercio.

Quindi, se si tratta di vitamine o minerali, vanno rispettati i range di concentrazione per tutto il periodo di conservazione come indicato nelle Linee guida europee: (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/212935/EU-Guidance-on-Tolerance.pdf).

Analogamente anche per probiotici o piante, quanto indicato in etichetta deve essere garantito fino a fine della shelf-life che verrà ragionevolmente stabilita dall'azienda sulla base dei test di stabilità.

Produzione degli integratori

Nel quadro del sistema HACCP in vigore, i produttori devono adottare le misure necessarie per garantire che tutte le fasi del processo siano adeguate ad ottenere i risultati attesi. Produzione e “quality assurance”

dovrebbero essere condotte secondo le procedure predefinite, con adeguata documentazione di ogni fase. Eventuali variazioni del processo produttivo, delle materie prime, o delle attrezzature, dovrebbero essere affrontate con adeguate modifiche al sistema di assicurazione della qualità.

Una volta che un processo è stato verificato, dovrebbe essere prodotto un numero sufficiente di lotti di produzione (ove possibile utilizzando diversi lotti di materia prima) e dosati per confermare la coerenza e l'affidabilità della produzione.

■ Sistema di sicurezza italiano per alimenti ed integratori

La forza del sistema di sicurezza italiano per alimenti ed integratori è diventata un punto di riferimento per molti Paesi, non solo europei, che lo stanno adottando. Il nostro sistema è strutturato secondo un modello “one health” dove la visione è unitaria, quindi una sola salute che include tutta la catena alimentare, con il ciclo di vita di vegetali e animali arrivando all'uomo. È un processo pianificato e controllato dai campi alla tavola, attuato sulla base delle direttive e dei regolamenti dell'UE. Nel 2013 il Ministero della Salute ha registrato più di 520 mila controlli ufficiali da parte di servizi veterinari e servizi ispettivi delle Asl in aziende, punti vendita e ristorazione e più di 110.000 analisi chimiche e batteriologiche di laboratorio. Senza contare i controlli alle frontiere da parte degli uffici periferici del Ministero (fisici e documentali), che hanno riguardato oltre 189 mila partite di alimenti di origine vegetale o animale. Inoltre i Carabinieri dei Nas nel 2014 hanno effettuato più di 38 mila ispezioni. Il sistema Italia sta vincendo la sfida del mercato globale anche in ambito farmaceutico, dove le aziende produttrici di principi attivi e di generici stanno conquistando i mercati internazionali con oltre 3 miliardi di fatturato, 10 mila dipendenti e l'85% della produzione destinato all'esportazione (USA 40%, Europa 36% e Giappone 18%). Anche i nostri produttori di integratori alimentari vantano un elevato standard produttivo ed un efficiente sistema di assicurazione della qualità che li colloca ai primi posti in Europa.

Integratori a base di erbe

Prof.ssa Patrizia Restani

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

■ Panoramica sulle tipologie di prodotti contenenti botanicals presenti sul mercato nazionale ed internazionale e relative problematiche

I prodotti contenenti ingredienti botanici trovano un largo consenso nella popolazione generale e sempre più entrano a far parte delle abitudini quotidiane. I prodotti con ingredienti vegetali o loro derivati rientrano in varie categorie, che possono essere regolamentate diversamente in vari Paesi, inclusi quelli appartenenti alla Comunità Europea (**Figura 1**).

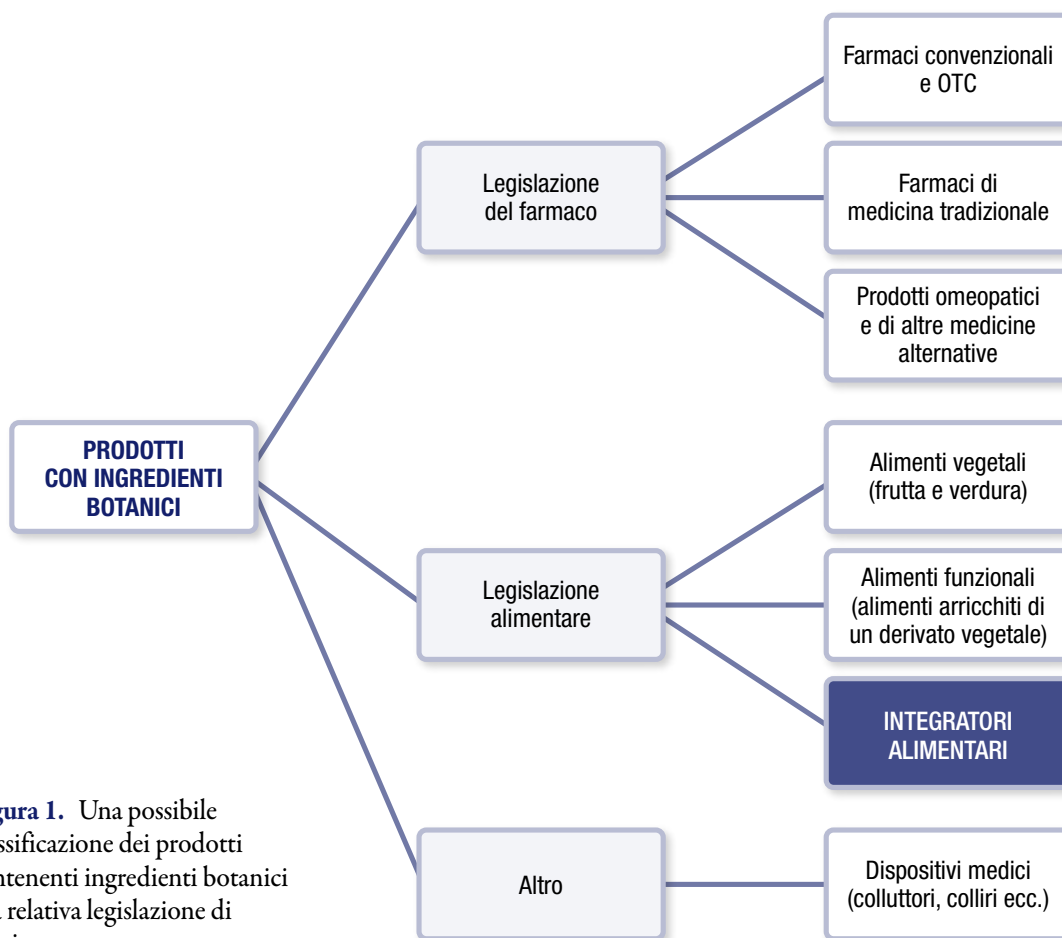


Figura 1. Una possibile classificazione dei prodotti contenenti ingredienti botanici e la relativa legislazione di riferimento.

Prodotti regolamentati dalla legislazione del farmaco

Principi attivi di origine vegetale sono da lungo tempo conosciuti ed utilizzati nella medicina convenzionale (principi attivi estratti da digitale, valeriana, tasso ecc.), ma sempre più è andato diffondendosi l'uso di piante e derivati nei prodotti utilizzati dalle medicine alternative non sempre riconosciute dalla Comunità scientifica. Va sottolineato, come descritto in seguito, che alcuni paesi europei (ad esempio la Germania) propendono per l'inclusione dei botanicals nella categoria dei farmaci tradizionali che possono essere utilizzati senza prescrizione e supervisione del medico. La registrazione dei farmaci tradizionali risulta semplificata e si basa fundamentalmente sulla tradizione d'uso che non viene invece considerata sufficiente per gli integratori alimentari. I prodotti inquadrati nella normativa del farmaco non verranno considerati in questo capitolo, in quanto non rientrano negli obiettivi della trattazione.

Dispositivi medici

I botanicals possono essere contenuti anche in prodotti rientranti nella categoria dei dispositivi medici; ne sono alcuni esempi:

- alcune soluzioni oftalmiche idratanti che contengono per lo più camomilla, calendula, fiordaliso ma anche eufrasia e mirtillo;
- alcuni liquidi utilizzati nella cura delle lenti a contatto;
- alcuni colluttori utilizzati per il trattamento delle infiammazioni gengivali e delle afte.

Tra i vari possibili ingredienti di origine vegetale possono essere ricordati: camomilla, aloe e altea. Anche questi prodotti non verranno descritti in dettaglio, essendo esclusi dalle categorie di interesse di questa trattazione.

Prodotti regolamentati dalla legislazione alimentare

Le categorie di prodotti appartenenti a questo gruppo sono fundamentalmente tre: gli alimenti vegetali come tali, gli alimenti funzionali e gli integratori alimentari.

Alimenti di origine vegetale

Si tratta principalmente di frutta e verdura commercializzate come tali o in forma di preparazione (confetture, marmellate, purea ecc.). Fanno parte della nostra comune dieta e nella maggior parte dei casi sono utilizzati da moltissimi anni. Meno frequentemente, l'uso può essere recente e in genere dipende dall'importazione di "nuovi" frutti o verdure tipici di zone geografiche lontane dall'area Mediterranea (kiwi dalla Nuova Zelanda, frutta esotica proveniente dai Paesi tropicali ecc.).

Alimenti arricchiti o funzionali

Pur non esistendo una definizione universalmente riconosciuta, quando si parla di un alimento funzionale si intende un prodotto a cui sia stato addizionato (o più raramente sottratto) uno o più ingredienti con un'azione positiva (o negativa come nel caso di un allergene) sulla funzionalità di un organo o sistema. Si tratta quindi di un alimento che non ha solo la funzione di apportare calorie e nutrienti ma di esplicitare un'azione favorevole sulla salute del consumatore. Tale effetto deve essere compatibile con la quantità di alimento comunemente consumata, deve essere in forma "tradizionale" (e non in forma farmaceutica) e deve garantire la sicurezza dei soggetti che assumono il prodotto, anche qualora presentino comuni patologie.

Integratori alimentari

Per gli integratori alimentari esistono invece diverse definizioni stilate da vari organismi nazionali e internazionali. Riportiamo di seguito quella pubblicata sul sito del Ministero della Salute, che è stata ripresa dalla Direttiva Europea 2002/46/CE e dal Decreto di recepimento Dgl 169/2004.¹

Gli integratori alimentari sono: “prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”.

Stiamo quindi parlando di prodotti che si presentano in forma predosata (pillole, compresse, gocce ecc.) destinati a integrare la dieta, senza lasciar intendere che possano sostituirsi a un approccio alimentare e stile di vita corretti. Questa ultima categoria sarà trattata in questo capitolo con maggior diffusione: saranno esclusi i prodotti che contengano esclusivamente vitamine e minerali (trattati altrove), mentre ci si focalizzerà su quelli che annoverano tra gli ingredienti piante o estratti delle stesse.

Integratori alimentari contenenti botanicals

Come già ricordato in precedenza, gli integratori alimentari contenenti piante o derivati hanno trovato notevole diffusione e accettazione da parte del consumatore, che considera il termine “naturale” sinonimo di sicurezza. Questa convinzione nel consumatore, che non ha fondamento scientifico, spiega il grande numero di prodotti sul mercato e l'enorme interesse economico associato.

Torneremo in seguito sul concetto di sicurezza per il consumatore, che deve ovviamente essere sempre garantita dal produttore, e sull'associato concetto di controllo di qualità degli integratori lungo tutta la filiera, esattamente come per tutti gli altri alimenti.

Liste di piante ammesse negli integratori alimentari

Accanto alle differenze legislative già segnalate esistono diverse problematiche relative agli integratori contenenti botanicals; certamente una delle più critiche è rappresentata dalle diverse liste di ingredienti ammessi. Sebbene da tempo si lavori per una armonizzazione almeno a livello europeo, questo aspetto non è stato ancora risolto. Va però riconosciuto l'importante sforzo fatto da tre Paesi europei nel tentativo di uniformare le proprie liste. In questo contesto Belgio, Francia e Italia hanno coniato l'acronimo BELFRIT a definire la lista condivisa di botanicals ammessi nella categoria degli integratori alimentari. Il progetto, che si è avvalso della collaborazione di esperti scientifici (uno per ogni Paese), aveva come obiettivo la compilazione e successiva adozione di una lista comune di ingredienti botanici derivante dal confronto di quelle presenti nei tre Paesi. L'armonizzazione delle liste nazionali è fondamentale per ottimizzare la tutela della salute dei consumatori e per favorire il libero scambio dei prodotti, almeno tra i Paesi membri della Comunità Europea.

Il Ministero della Salute con il Decreto del 27 marzo 2014 ha quindi modificato il precedente decreto del 9 luglio 2012 per includere anche la lista BELFRIT (allegato 1 bis).² Quest'ultima elenca il nome botanico delle piante autorizzate, la famiglia di appartenenza, i sinonimi e le parti impiegate secondo la tradizione d'uso. In alcuni casi vengono riportate note esplicative, quali eventuali limiti di molecole il cui apporto giornaliero deve essere tenuto sotto controllo (ipericina, sinefrina, ammine attive del *Citrus aurantium* ecc.).

La situazione italiana

Definire con esattezza la consistenza del mercato italiano non è cosa facile e dipende dal tipo di dati di cui ci si avvale. Le fonti disponibili sono:

- il mercato delle materie prime, che ha però un grande limite nella difficoltà di differenziare i vari utilizzi (alimenti tal quali, prodotti venduti in erboristeria sfusi, integratori alimentari, farmaci convenzionali e tradizionali ecc.);
- il mercato degli integratori alimentari stessi, in cui si evidenziano alcune difficoltà dato il numero elevato di punti vendita e l'oggettiva difficoltà nel verificare i prodotti non venduti dato che restano sugli scaffali anche alcuni anni;
- i dati derivanti direttamente dai consumatori che non possono essere considerati del tutto veritieri non potendo intervistare tutta la popolazione; d'altra parte possono offrire un'idea più reale del consumo, eliminando la quota di prodotti che viene acquistata ma non utilizzata.

Per dare un'idea dell'uso di integratori con ingredienti botanici in Italia, verranno qui utilizzate le seguenti fonti: i dati forniti da IMS Health,³ i dati derivanti da un'indagine condotta dall'Istituto Superiore di Sanità,⁴ i risultati della survey effettuata in 6 Paesi Europei, inclusa l'Italia, nell'ambito del progetto Europeo PlantLIBRA⁵ e i dati ottenuti dall'università "La Sapienza" di Roma sugli adolescenti.⁶

I dati IMS Health

Le ricerche quali-quantitative di IMS Health suggeriscono come la popolazione italiana sia attenta alla salute e ricorra quando necessario all'integrazione a scopo di prevenzione.³ Da una ricerca condotta in collaborazione con Forum al Femminile su un campione rappresentativo, emerge che l'87% dei rispondenti ha acquistato un prodotto integratore negli ultimi dodici mesi, il 45% li utilizza con regolarità tutto l'anno o per la maggior parte del tempo e più del 65% li acquista su indicazione del medico o del farmacista. Il mercato è in costante crescita sia in farmacia sia in parafarmacia e GDO. I volumi sono cresciuti del 6% nel 2015 (anno mobile a ottobre) e del 5% nel 2014. Il fatturato nel 2015 ha raggiunto 2,8 miliardi di Euro con un'evoluzione dell'8%. Del segmento sono parte importante i "botanicals" che, definiti come prodotti notificati in forma orale contenenti almeno un principio attivo di origine vegetale, rappresentano il 46% circa del comparto integratori.

L'indagine dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)

L'indagine condotta da ISS⁴ si è svolta in:

- 5 grandi città: Milano, Bologna, Roma, Napoli e Palermo;
- 5 città con popolazione compresa tra 10.000 e 15.000 abitanti: Riva del Garda (TN), Ovada (AL), Terranuova Bracciolini (AR), Atri (TM), Siniscola (NU).

La raccolta di dati veniva ottenuta a seguito di somministrazione di un questionario postale, auto-somministrato e validato. In ciascuna città la popolazione è stata scelta in modo randomizzato tra i residenti e classificata in base a sesso ed età. In totale sono stati inclusi 1500 soggetti da ciascuna grande città e 500 soggetti da quelle più piccole, per un totale di 10.000 adulti. Su un totale di 1722 questionari restituiti, gli utilizzatori di integratori alimentari erano il 49%, di cui 41% uomini e 56% donne. Gli integratori a base di piante erano segnalati dal 28% degli utilizzatori (34% delle donne e 19% degli uomini).

Lo studio effettuato nell'ambito del progetto Europeo PlantLIBRA

L'indagine condotta dal Progetto PlantLIBRA⁵ ha consentito di ottenere numerosissime informazioni relativamente ai consumatori di integratori a base di piante. Lo studio ha coinvolto 2400 consumatori reclutati in 6 Paesi europei (400 per Paese), a partire da circa 12.000 persone adulte contattate. L'indagine ha coinvolto 4 città per ogni paese scelte in base alla localizzazione geografica; in Italia le città coinvolte erano: Milano, Venezia, Roma e Catania. La numerosità dei soggetti inclusi nello studio è riportata nella **Tabella 1**.

Tabella 1. Caratteristiche del campione di consumatori Italiani incluso nello studio del Progetto Europeo PlantLIBRA

		Totale n	Maschi n	Femmine n
Persone contattate	Totali	1951	907	1044
Persone incluse nello studio	Totali	378	187	191
	18-59 anni	284	142	142
	>60 anni	94	45	49
Percentuale di consumatori	Totali	19,4	20,6	18,3
Percentuale di consumatori adattata (su popolazione totale)		22,7	24,2	21,4

Va sottolineato che i valori percentuali riferiti alla prevalenza di consumatori in Italia ha dei limiti concreti, essendo stati calcolati su una quota relativamente bassa di abitanti. Lo studio ha consentito però di ottenere molte informazioni sui consumatori di integratori a base di erbe: il 71% ha un livello di istruzione medio o alto (59 e 22%, rispettivamente); il 63% fa attività fisica moderata (51%) o elevata (12%); il 65% è normopeso, il 26% sovrappeso e il 6% obeso; il 48% non fuma, il 22% è costituito da ex-fumatori e il 30% da fumatori. Le dieci piante più presenti negli integratori citati nell'indagine e le più frequenti ragioni d'uso sono riportate nella **Tabella 2**.

Tabella 2. Le piante più utilizzate, luogo d'acquisto e provenienza della raccomandazione al consumo, come definito dall'indagine sui consumatori effettuata in Italia nell'ambito del progetto Europeo PlantLIBRA

Posizione*	Ingrediente botanico	Nome comune	Luogo di acquisto	Raccomandazione al consumo
1	<i>Aloe vera</i>	Aloe	Erboristeria	Erborista
2	<i>Foeniculum vulgare</i>	Finocchio	Farmacia	Amici/parenti
3	<i>Valeriana officinalis</i>	Valeriana	Supermercato	Autonomamente
4	<i>Panax ginseng</i>	Ginseng	Internet	Farmacista
5	<i>Vaccinium myrtillus</i>	Mirtillo	"Network marketing"	Medico di famiglia
6	<i>Passiflora incarnata</i>	Passiflora	Amici/parenti	Omeopata
7	<i>Melissa officinalis</i>	Melissa	Palestra	Internet
8	<i>Paullinia cupana</i>	Guaranà	Non specificato	Giornali/riviste
9	<i>Taraxacum officinale</i>	Tarassaco		Dietista/nutrizionista
10	<i>Cynara scolymus</i>	Carciofo		TV/radio

* Ordine decrescente di importanza.

Importante segnalare che le rivendite principali di integratori alimentari con piante in Italia è rappresentata dalle erboristerie e negozi simili (64% contro il 54,8% dell'intero studio), a conferma della fiducia del consumatore nei responsabili di questi esercizi commerciali. In parallelo, in Italia l'erborista è il professionista che più frequentemente consiglia l'uso di questi prodotti. La presenza in Italia di lauree nel settore determina la competenza e, quindi, la confidenza del consumatore nei responsabili di questi punti vendita. Nell'intero studio (6 Paesi) sono gli amici/parenti a risultare i primi "consiglieri" (38,2%), relegando gli erboristi al 15,6%. In seconda posizione come punto vendita e fonte di informazione stanno le farmacie, sia in Italia sia nell'intero studio. Interrogati sulla soddisfazione derivante dall'uso degli integratori alimentari segnalati, i consumatori italiani dell'indagine PlantLIBRA hanno dichiarato di aver tratto beneficio: sempre 31%; qualche volta 56%; raramente 9%; mai 1%; non so 3%. Maggiori informazioni sui risultati dell'indagine sono disponibili sul sito web di PlantLIBRA (www.plantlibra.eu)⁷ e la brochure relativa all'indagine sul consumatore è scaricabile all'indirizzo: http://www.eurofir.org/plantlibra/wp-content/uploads/sites/2/2014/09/SURVEY-brochure-book-Final_230514-FIN1.pdf

Lo studio effettuato sugli adolescenti dall'Università "La Sapienza" di Roma

L'indagine dell'Università di Roma⁶ ha arruolato adolescenti tra 16 e 19 anni che frequentavano 8 scuole superiori della provincia di Frosinone. I soggetti che avevano un'età media intorno ai 18 anni sono risultati consumatori di integratori (sia con piante che non) nel 35% dei casi. Purtroppo in questo studio non si è fatta diversificazione sulle tipologie di ingredienti e quindi non è possibile ricavare la percentuale di consumatori della specifica categoria di integratori con botanici. Per trarre comunque delle conclusioni da questi tre studi in **Figura 2** sono riportati i dati di consumo derivanti dai tre studi, da cui si può dedurre che:

- sebbene includano categorie diverse, i profili di consumo di integratori alimentari negli studi di PlantLIBRA e UNIROMA risultano molto simili, con una percentuale di utilizzatori maggiore negli uomini che nelle donne;

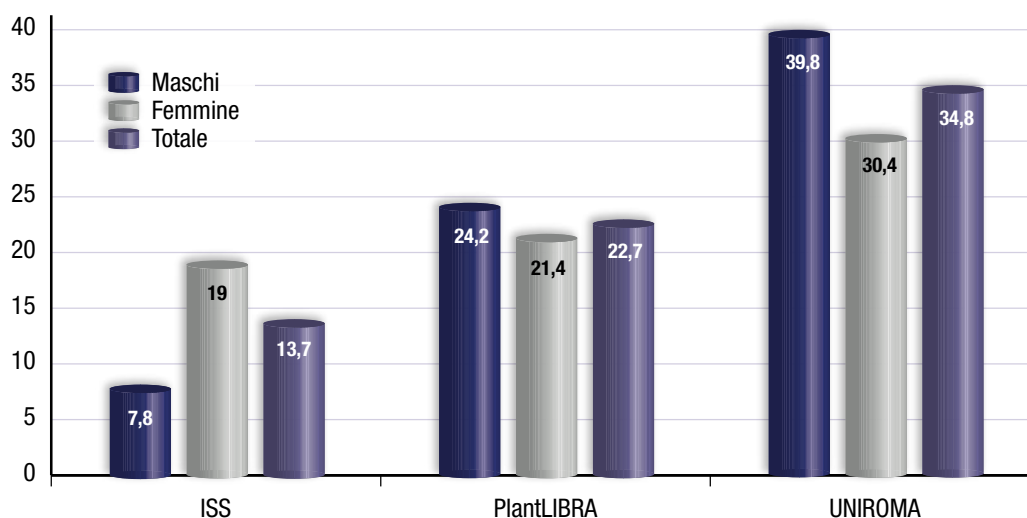


Figura 2. Percentuale di soggetti intervistati in indagini condotte in Italia e che dichiara di consumare integratori alimentari. Nel caso dello studio dell'Università "La Sapienza" (UNIROMA) il consumo si riferisce agli integratori in generale e non alla sola categoria dei prodotti contenenti piante come avviene per i dati di ISS e PlantLIBRA.

- i valori superiori dello studio di UNIROMA sono giustificati dallo spettro più ampio di prodotti inclusi;
- i dati provenienti da ISS si accordano per quel che riguarda la percentuale di utilizzatori di sesso femminile, ma sembrerebbero sottostimare la percentuale di consumatori maschi;
- possiamo concludere che i soggetti che consumano integratori con piante in Italia rappresentano circa il 20% della popolazione.

Il problema delle indicazioni nutrizionali/funzionali (claims)

Come detto in precedenza, non è sempre possibile differenziare nettamente tra loro i prodotti contenenti piante. Se il prodotto è un farmaco, ci sono precise regole da seguire prima della commercializzazione relativamente ad efficacia, qualità e sicurezza. Per i prodotti inquadrati nella “medicina tradizionale” esiste una via semplificata alla commercializzazione, che accetta a supporto del dossier di autorizzazione la tradizione d’uso, o meglio la “lunga” tradizione d’uso che si misura in 30 anni di cui almeno 15 in Europa. In questo settore è indispensabile garantire la qualità e la sicurezza, ma non sono richiesti studi particolarmente complessi per dimostrarne l’efficacia.⁸

Nel caso degli integratori alimentari vale la regolamentazione dei prodotti alimentari, ma sono utilizzabili solo quegli ingredienti inclusi nelle liste di piante ammesse, come descritto. Laddove si voglia utilizzare un claim (indicazione) nutrizionale quale guida per il consumatore si deve far riferimento al Regolamento Europeo n. 1924/2006, secondo cui: “La fondatezza scientifica dovrebbe essere l’aspetto principale di cui tenere conto nell’utilizzo di indicazioni nutrizionali e sulla salute, e gli operatori del settore alimentare che fanno uso di indicazioni dovrebbero giustificarle”⁹

Per ottenere l’autorizzazione ad associare un claim salutistico ad un integratore alimentare, l’azienda produttrice deve presentare un dossier all’EFSA (European Food Safety Authority) che valuta l’evidenza scientifica degli studi forniti e pubblica un’opinione. Le linee guida fornite da EFSA^{10,11} descrivono in dettaglio gli studi richiesti per l’approvazione dei claims nutrizionali. Il documento, estremamente ben articolato, ha portato però a immediate difficoltà nella realizzazione di un dossier che potesse rispondere a tutti i requisiti elencati. Tra gli aspetti più critici e importanti:

- parlando di integratori alimentari non si può vantare alcun effetto terapeutico ma solo fisiologico; ne consegue che, a parte poche eccezioni, è molto difficile dimostrare una funzione salutistica che ha l’obiettivo di prevenire la malattia nel lungo termine;
- per ottenere significatività statistica, è necessario arruolare una popolazione “sana” molto numerosa che sia disponibile ad assumere un certo prodotto per periodi molto lunghi. Tutto questo risulta economicamente poco sostenibile e i risultati potrebbero comunque essere inficiati dalle abitudini alimentari (e non solo) dei soggetti considerati;
- sembra poco ragionevole che la tradizione d’uso sia accettata per i farmaci di medicina tradizionale e non per gli integratori alimentari.

Definite le principali criticità, va sottolineato che gli integratori alimentari contenenti piante sono comunque in commercio e in libera vendita; questo significa che, in assenza di indicazioni al consumatore, si potrebbero avere usi incongrui, se non pericolosi. Da questa considerazione nasce la posizione del Ministero della Salute Italiano, secondo cui è importante riportare in etichetta le indicazioni d’uso ammesse e le eventuali controindicazioni.

Questo argomento è oggetto di un grande dibattito a livello internazionale, che forse porterà novità in un prossimo futuro. È auspicabile che la comunità scientifica internazionale rivaluti la situazione, tenendo conto delle molte informazioni disponibili sull'efficacia delle piante a cui si potrebbe affiancare una ricerca più mirata. Ad esempio l'identificazione di biomarker idonei, misurabili in vitro, potrebbe contribuire a confermare l'efficacia su specifici organi/sistemi senza necessità di studi sull'uomo a lungo termine. Per fare un esempio pregresso, i prodotti che contengono fitosteroli modulano in positivo il livello di colesterolo nel sangue, un fattore di rischio universalmente riconosciuto per il sistema cardiovascolare. Ne deriva che risulta facile attribuire ai fitosteroli un ruolo di "protezione" nei confronti delle malattie cardiovascolari. Nell'opinione relativa, il panel NDI dell'EFSA ha infatti portato la seguente opinione: "[Il Panel conclude che è stata stabilita una relazione causa effetto tra consumo di steroli e stanoli vegetali e la riduzione della colesterolemia]", ammettendo quindi la possibilità di indicare sui relativi prodotti frasi quali "per il mantenimento della normale concentrazione plasmatica di colesterolo".

La qualità degli integratori alimentari contenenti botanicals

La qualità di un prodotto alimentare è sempre un requisito fondamentale per la sicurezza del consumatore. Gli integratori contenenti piante sono alimenti e quindi devono osservare la legislazione del settore in termini di produzione e controllo; la presenza di ingredienti botanici aggiunge però qualche criticità specifica. Una breve review su questo argomento è stata preparata nell'ambito del Progetto PlantLIBRA e fornisce alcune informazioni che verranno qui solo parzialmente riprese.¹² La **Figura 3** riassume gli aspetti che in diverso modo concorrono alla qualità dei prodotti e alla sicurezza del consumatore.

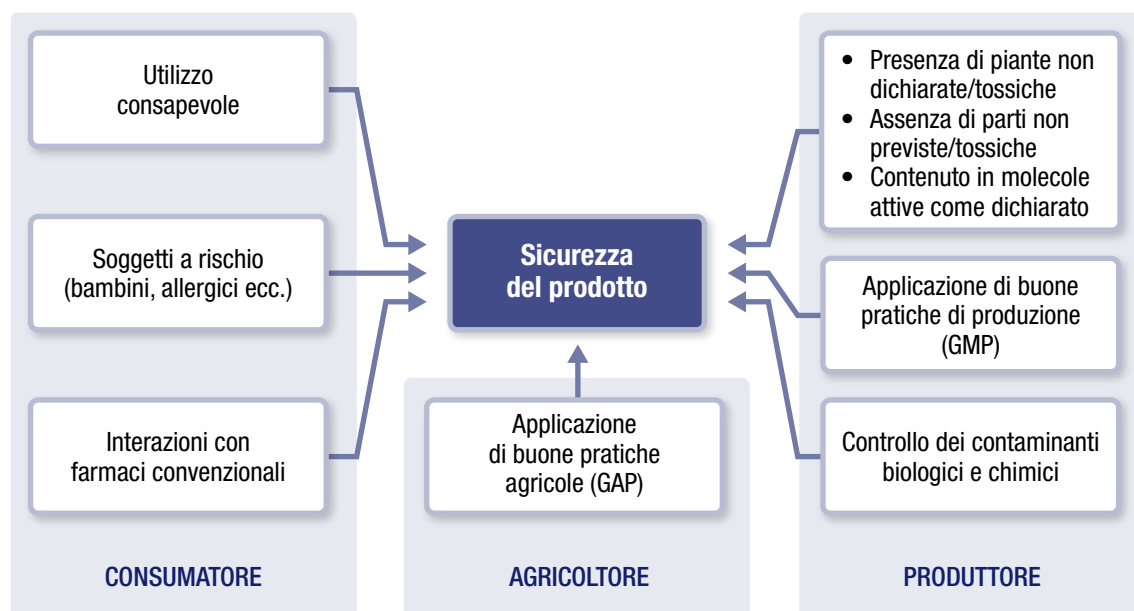


Figura 3. Fattori che intervengono nella qualità dei prodotti contenenti piante e relativa ricaduta sulla sicurezza del consumatore.

Le responsabilità dei produttori

La materia prima rappresenta il primo stadio della filiera ed ha un ruolo cruciale nella qualità; le piante che verranno utilizzate come ingredienti, indipendentemente dalla strategia agronomica scelta (agricoltura convenzionale, biologica, lotta integrata), dovranno essere sottoposte a stretti controlli per i contaminanti biologici (batteri, virus, muffe e relative tossine) e chimici (pesticidi, metalli pesanti ecc.). Per ridurre al massimo i rischi per il consumatore, gli agricoltori devono seguire le norme di buone pratiche agricole (GAP) per l'uso di pesticidi o fertilizzanti o adeguarsi alla normativa per l'agricoltura biologica.

Il produttore sarà responsabile delle Buone Pratiche di Produzione che prevedono un controllo ulteriore della materia prima e la garanzia della qualità finale che, nel caso degli ingredienti botanici, prevede anche un titolo in componenti attivi, ovvero delle sostanze responsabili dell'effetto fisiologico voluto. Per fare qualche esempio, l'artiglio del diavolo (*Harpagophytum procumbens*) deve riportare il titolo di arpagoside, l'aloe (*Aloe vera*) in aloina A e B, il ginkgo (*Ginkgo biloba*) in ginkgoflavonglicosidi ecc.

Vanno indicati in etichetta anche i contenuti di alcune classi di molecole che sono regolamentate da Direttive nazionali o internazionali o Circolari ministeriali, come ad esempio nel caso dell'arancio amaro (*Citrus aurantium*) per cui è necessario dichiarare il contenuto di sinefrina e delle altre ammine attive apportate dalla dose giornaliera. Si tratta di norma di molecole che a livelli elevati possono comportare effetti collaterali non desiderati e quindi vengono definite le dosi giornaliere "sicure".

Le responsabilità dei consumatori

Va sottolineato che qualunque controllo di qualità può perdere significato se il consumatore assume gli integratori senza consapevolezza. Si è detto che gli integratori alimentari vanno ad integrare la dieta e non possono sostituire una sana alimentazione. I prodotti contenenti piante hanno inoltre ingredienti con una funzione fisiologica su particolari organi e sistemi e il consumatore deve acquistare sulla base dell'effetto ricercato. In questo senso risulta controverso l'atteggiamento di divieto di qualunque informazione "salutistica" se non a seguito di un'opinione positiva dell'EFSA. Sebbene sia fondamentale che quanto si scrive in etichetta sia realistico sulla base di dati scientifici, è anche vero che senza nessuna indicazione il consumatore si trova nell'incertezza della scelta.

Molto importante risulta l'informazione fornita al consumatore per quel che riguarda i soggetti a rischio, che devono essere tutelati da eventi avversi. È importante ricordare che le donne in gravidanza o in allattamento dovrebbero attenersi strettamente alle indicazioni del medico e che anche nei bambini l'uso di prodotti con ingredienti botanici deve essere escluso, a parte prodotti specificamente studiati e comunque consigliati dal pediatra. Particolare attenzione dovranno poi mostrare i consumatori con patologie associate all'alimentazione, quali per esempio i celiaci e gli allergici.

Molto importante risulta la consapevolezza del consumatore sulla possibile interazione tra gli integratori contenenti piante e i farmaci tradizionali; sono state descritte ad esempio interazioni gravi tra integratori contenenti estratti di the verde e statine (aumento di rischio di rabdomiolisi, ovvero l'effetto collaterale delle statine), o tra liquirizia e farmaci antiipertensivi (effetto antiipertensivo ridotto), la valeriana e farmaci sedativi (potenziamento dell'effetto) ecc. Per un approfondimento sui possibili effetti collaterali e soprattutto delle interazioni con farmaci sono disponibili alcuni lavori nella letteratura scientifica, tra cui una recente review e due pubblicazioni derivanti dal progetto PlantLIBRA.¹³⁻¹⁵

Qualche esempio

Considerando l'elevatissimo numero di piante ammesse negli integratori alimentari non è possibile dare una visione di insieme del settore. Si descriveranno pertanto, a titolo di esempio, le caratteristiche di quattro piante che hanno lunga tradizione d'uso e sono risultate tra le più frequentemente presenti nei prodotti segnalati dai consumatori italiani inclusi nell'indagine di PlantLIBRA.⁵

Cassia angustifolia (senna)

La *Cassia angustifolia*, comunemente nota come senna, è stata inclusa dal Ministero della Salute italiano nella lista delle piante utilizzabili negli integratori alimentari. Le parti ammesse sono le foglie e il frutto e l'utilizzo viene associato alla "regolarità del transito intestinale". La pianta è inclusa analogamente nella lista BELFRIT sotto la denominazione botanica di *Senna alexandrina*.¹⁶

Tradizione d'uso e componenti attive

Le foglie e i frutti della senna erano utilizzati per la regolarità del transito intestinale già nel IX-X secolo d.C. dagli Arabi; le due parti della pianta sono funzionalmente equivalenti in quanto contengono gli stessi principi attivi anche se in quantità diversa.¹⁷ I composti maggiormente coinvolti nell'attività lassativa della senna sono i sennosidi A e B (eterosidi idrossiantraceni).

Health claim

I derivati idrossiantraceni di alcune piante sono stati presi in considerazione dal panel NDA (Dietetic Products, Nutrition and Allergies) di EFSA e sono tra le poche molecole di origine vegetale che hanno ottenuto un'opinione favorevole relativamente agli "Health claims".¹⁸

Presupposto dell'opinione favorevole erano alcune considerazioni riprese dal panel dell'EFSA, ovvero che l'aumento del transito intestinale, che non deve sfociare in diarrea, rappresenta un effetto benefico per quelle persone che soffrono di stipsi. L'EFSA ha valutato positivamente i risultati ottenuti in uno studio randomizzato, in doppio cieco con l'uso del placebo, che prevedeva la somministrazione per dieci giorni di un prodotto contenente 10 mg di derivati idrossiantraceni contenuti in alcuni derivati da botanicals (*Rheum palmatum/Rheum officinale*, *Cassia senna/Cassia angustifolia*, *Rhamnus frangula*, *Aloe barbadensis/ferox*). Lo studio ha dimostrato un miglioramento della stipsi nei soggetti che assumevano il prodotto rispetto al controllo. Anche l'identificazione del meccanismo alla base dell'effetto è risultata approfondita e scientificamente convincente: stimolazione della motilità del colon, inibizione dell'assorbimento di acqua ed elettroliti, stimolo della secrezione di acqua ed elettroliti nel lume del colon.

La conclusione dell'opinione riporta che la frase (claim) ammissibile è "Hydroxyanthracene derivatives improve bowel function [I derivati idrossiantraceni migliorano la funzione intestinale]". Tale frase può essere associata solo a prodotti, destinati ad adulti, che apportino 10 mg/die dei suddetti derivati idrossiantraceni.

Consigli per un corretto uso

Il panel NDA ha incluso nella sua opinione anche alcune avvertenze relative all'uso, ovvero: 1) il periodo di assunzione dovrebbe limitarsi a 1-2 settimane; 2) l'uso più prolungato richiede la supervisione del medico; 3) l'uso prolungato di lassativi non è consigliabile al fine di evitare sbilanci elettrolitici, alterazioni della motilità intestinale e dipendenza dall'uso degli stessi. Su questi ultimi aspetti, e sul rischio di un consumo di lassativi non guidato dal medico, si sono espressi alcuni ricercatori dell'Università di Parigi e Lille in un documento disponibile in rete.¹⁹

Echinacea purpurea/angustifolia (echinacea)

L'*Echinacea purpurea* e l'*E. angustifolia*, comunemente note come echinacea, sono incluse nella lista delle piante ammesse negli integratori alimentari dal Ministero della Salute italiano. Le parti utilizzabili sono i derivati delle parti aeree e delle radici ai quali si possono associare le seguenti attività fisiologiche: "Naturali difese dell'organismo. Funzionalità delle vie urinarie. Funzionalità delle prime vie respiratorie". Le piante sono incluse anche nella lista BELFRIT con alcune piccole varianti.¹⁶

Tradizione d'uso e componenti attive

L'echinacea è una pianta originaria delle zone temperate del Nord America dove veniva originariamente impiegata dagli indigeni per favorire la cicatrizzazione e curare le ferite da morsi di serpente. L'echinacea è una pianta che ha riscosso molto interesse da parte dei ricercatori e sono stati pubblicati tantissimi lavori che illustrano risultati di studi sia in vitro sia in vivo. Alcune applicazioni hanno trovato un certo consenso nel mondo scientifico, anche se non ci sono studi nell'uomo tali da confermare in modo inequivocabile gli effetti ascritti. Le attività più indagate riguardano l'effetto positivo sulle affezioni respiratorie e sul sistema immunitario. Le molecole coinvolte nell'attività salutistica dell'echinacea sono classificabili nelle seguenti categorie:^{20,21}

- alkamidi: un insieme di molecole attive di cui però solo alcune hanno buona biodisponibilità;²²
- polisaccaridi e glicoproteine: arabinogalattani e relativi complessi con glicoproteine;
- flavonoidi: kanferolo, quercetina, apigenina ecc.;
- derivati dell'acido caffeico: acido cicorico, acido caftarico, echinacoside, verbascoside, acido clorogenico ecc.;
- alcaloidi pirrolizidinici: tussilagina, isotussilagina;
- altri composti: composti alifatici insaturi, alfa e beta pinene, mircene, limonene ecc.

Le alkamidi sarebbero le molecole responsabili dell'attività immunomodulatoria, mentre i polisaccaridi sarebbero coinvolti nell'attività antiinfiammatoria.²³ L'effetto immunostimolante dei derivati dell'echinacea si baserebbe su diversi meccanismi studiati con modelli in vivo ed in vitro; in linea di massima si riscontrerebbe attivazione della fagocitosi, stimolazione dei fibroblasti e aumento della mobilità linfocitaria.²³

Gli alcaloidi pirrolizidinici dell'echinacea hanno nucleo saturo e a differenza di quelli con nucleo insaturo non sono epatotossici; resta però il dubbio che possano potenziare l'effetto epatotossico di altri farmaci, quali anabolizzanti, metotrexato ecc.²¹

Health claim

L'EFSA ha ricevuto dal 2009 ad oggi una ventina di richieste di parere sui derivati dell'echinacea relativamente a effetti benefici sul tratto respiratorio, urinario e immunitario, oltre che per l'attività antiossidante, cicatrizzante ed epatoprotettiva (vedi EFSA register of questions nel sito dell'Agenzia). La maggioranza delle richieste è stata ritirata o è ancora "under consideration"; per alcune richieste sono stati pubblicati i pareri, riassumibili nella frase "Sulla base dei dati presentati, il Panel conclude che non è stata stabilita una relazione causa/effetto tra il consumo dell'alimento(i)/costituente dell'alimento valutato in questo parere e:

- il mantenimento della normalità muscolare, ossea o delle cartilagini;²⁴
- la riduzione dello stato infiammatorio e della carica batterica patogena del tratto gastrointestinale;²⁵
- l'attività antiossidante e la protezione delle cellule e delle molecole sensibili (DNA, lipidi, proteine) dallo stress ossidativo."²⁶

Consigli per un corretto uso

Non sono disponibili studi specifici sulla tossicità dell'echinacea ma in conseguenza della lunga tradizione d'uso non sono prevedibili gravi eventi avversi, a parte l'anafilassi. Come per tutti gli immunostimolanti, l'uso è però sconsigliato in caso di malattie sistemiche progressive, quali tubercolosi, collagenosi, sclerosi multipla, AIDS e altre malattie del sistema immunitario.²⁰ Una certa cautela va anche raccomandata nei soggetti atopici e asmatici in quanto, come accennato sopra, sono stati descritti casi di allergia con eventi anafilattici.²⁰

Panax ginseng (*ginseng*)

Il *Panax ginseng*, comunemente noto come ginseng, è stato incluso dal Ministero della Salute italiano nella lista delle piante utilizzabili negli integratori alimentari. Le parti ammesse sono le foglie e le radici. L'utilizzo delle radici viene associato alle seguenti attività salutistiche: tonico-adattogeno, antiossidante, tonico (stanchezza fisica, mentale), metabolismo dei carboidrati. La pianta è inclusa analogamente nella lista BELFRIT, con una differenza nella parte utilizzabile; infatti, oltre a radici e foglie, vengono ammesse le bacche.¹⁶

Tradizione d'uso e componenti attive

Il ginseng è originario della Corea e della Cina, ma la sua coltivazione si è enormemente estesa raggiungendo anche gli Stati Uniti. Le radici sono usate da più di 2000 anni e le potenziali applicazioni sono numerosissime come dimostra lo stesso nome che significa "panacea per tutti i mali".²⁷ Sebbene i dati derivanti da studi nell'uomo non siano sempre concordi, si ritiene che il ginseng possa migliorare la resistenza alla fatica e promuovere i processi cognitivi, intervenendo sull'astenia. È ampiamente utilizzato nelle medicine tradizionali e in particolare in quella cinese, giapponese e coreana.²⁸

Le molecole attive includono:²⁸

- ginsenosidi: saponine triterpeniche;
- polisaccaridi: panaxani e ginsenani;
- derivati poliacetilenici: panaxinolo;
- altre molecole: acidi grassi, amido, pectine, peptidi, proteine ecc.

Sulla base di studi condotti in vivo ed in vitro, si è concluso che le molecole più attive sono i ginsenosidi, anche se gli studi di farmacocinetica indicherebbero una scarsa biodisponibilità dopo somministrazione orale. È però stato dimostrato che il destino metabolico dei vari ginsenosidi può variare e che non si può escludere un contributo dei metaboliti stessi agli effetti salutistici associati al ginseng.²⁸

Alcuni studi hanno anche consentito di identificare possibili meccanismi di azione per l'attività adattogena del ginseng;²⁷

- la maggior resistenza agli sforzi fisici potrebbe, almeno in parte, dipendere dallo stimolo esercitato sulla sintesi dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e dei vari corticosteroidi;
- la generale stimolazione del sistema immunitario;
- l'inibizione dell'aggregazione piastrinica che potrebbe essere alla base delle migliori prestazioni cognitive in soggetti che hanno subito eventi ischemici;
- l'aumento del rilascio di serotonina e la riduzione dei livelli di GABA, che potrebbero incidere sugli stati depressivi e sulla stanchezza psicologica.

Health claim

L'EFSA ha ricevuto dal 2009 ad oggi (vedi EFSA register of questions nel sito dell'Agenzia) più di 20 richieste di parere sui derivati del ginseng (soli o in combinazione con altri ingredienti erboristici) relativamente a effetti benefici su:

- supporto all'attività mentale in diverse condizioni tra cui in caso di stress;
- supporto e mantenimento della funzionalità del sistema immunitario;
- regolazione del metabolismo del glucosio;
- attività antiossidante;
- attività adattogena, antifatica, rinvigorente.

A ottobre 2015, tutte le richieste risultano ancora “under evaluation” a parte quella relativa all'attività antiossidante presentata nel 2009, prima della decisione dell'EFSA di sospendere il processo di valutazione degli Health claims per prodotti di origine vegetale. Analogamente a quanto descritto per l'echinacea, il parere cita “Sulla base dei dati presentati, il Panel conclude che non è stata stabilita una relazione causa/effetto tra il consumo dell'alimento(i)/costituente dell'alimento valutato in questo parere e la protezione delle cellule e delle molecole (DNA, proteine e lipidi) dal danno dello stress ossidativo”.²⁶

Consigli per un corretto uso

Nonostante l'ampio uso nelle tradizioni orientali, sono stati segnalati pochi eventi avversi associabili al ginseng. In particolare, le segnalazioni a riguardo hanno coinvolto principalmente il tratto gastrointestinale con problemi di stomaco, nausea e diarrea. Meno frequentemente sono stati segnalati casi di ipoglicemia, insonnia, emicrania e dolore al torace.^{13,20}

Una certa cautela è consigliata ai soggetti atopici in quanto sono stati descritti casi di allergia, con orticaria e difficoltà respiratorie.

Sono anche state segnalate possibili interazioni tra il ginseng e farmaci convenzionali, quali l'anticoagulante warfarin, gli antidepressivi fenelzina e clomipramina, e l'imatinib, un inibitore della tirosin chinasi.¹³

Valeriana officinalis (valeriana)

La *Valeriana officinalis*, comunemente nota come valeriana, è inclusa nella lista delle piante ammesse dal Ministero della Salute italiano negli integratori alimentari. Le parti utilizzabili sono i derivati delle radici e del rizoma, ai quali si possono associare le seguenti attività fisiologiche: “Rilassamento (sonno; in caso di stress)”. La pianta è ugualmente inclusa nella lista BELFRIT, nella quale si contempla però la sola dicitura “radici”.²

Tradizione d'uso e componenti attive

La valeriana ha trovato impiego in molte aree geografiche e in particolare in Europa, nel Nord America e in Asia (per lo più in Giappone); è conosciuta da più di 2000 anni come dimostrano le citazioni di Dioscoride e Galeno.²⁹ La valeriana viene tradizionalmente impiegata per la riduzione degli stati ansiosi e per combattere l'insonnia. Sebbene molti studi condotti nell'animale supportino l'impiego fisio-farmacologico della valeriana, le evidenze nell'uomo sono tuttora contraddittorie.³⁰

Numerose sono le molecole identificate negli estratti di valeriana, senza però che alcuna di esse sia stata riconosciuta come principale principio attivo; si pensa infatti ad un'azione sinergica delle diverse classi di composti.³¹ In relazione alla tipologia di estrazione utilizzata, il rapporto tra le classi di composti attivi

può variare; resta comunque invariata la tipologia di molecole che includono:

- monoterpeni: bornil esteri, canfene e pinene;
- sesquiterpeni: valeranale e valeranone;
- acidi carbossilici sesquiterpenici: acido valerenico e derivati;
- amminoacidi: acido gamma-ammino butirrico, glutammina, arginina;
- altre molecole: alcaloidi (actinidina), flavonoidi, lignani.

Health claim

L'EFSA ha ricevuto circa 15 richieste di parere per l'approvazione di Health claims (vedi EFSA register of questions nel sito dell'Agenzia), tutte ancora "under consideration". Le attività per cui si richiedeva un parere riguardavano:

- la regolarizzazione del sonno;
- il controllo di lievi disturbi del tratto gastrointestinale;
- la "salute cardiaca";
- la salute mentale e lo stato cognitivo.

Nonostante la quantità di studi condotti, ancora non si è riusciti a identificare un meccanismo di azione, cosa che dipende anche dal non aver individuato le molecole responsabili degli effetti della valeriana. Alcuni autori hanno ipotizzato un aumento dell'attività GABAergica, dovuta ad uno stimolo della sintesi e riduzione della captazione di GABA. Altri hanno dimostrato un'attività dell'acido valerenico e derivati sui recettori serotoninergici.³⁰

Consigli per un corretto uso

La valeriana è una pianta utilizzata da molti anni in Italia generalmente per favorire il sonno; sono stati segnalati diversi effetti collaterali in soggetti che consumavano per lungo tempo derivati della valeriana, che però sono normalmente di lieve entità e riguardano principalmente un'eccessiva sonnolenza. Sono descritte alcune interazioni con farmaci convenzionali, quali il potenziamento dell'effetto di barbiturici.³⁰

Alcune note conclusive

Il consumo di alcune piante, quali integratori della dieta, fa parte della tradizione d'uso di molti Paesi, inclusa l'Italia. Nonostante i numerosi dati rintracciabili nella letteratura scientifica, risulta però sempre complesso trovare una correlazione inequivocabile tra un effetto "fisiologico" e un certo prodotto contenente un ingrediente vegetale. Questa difficoltà nasce dal fatto che identificare la riduzione del rischio di malattia in un soggetto sano è estremamente complesso, richiede tempi lunghissimi, alta numerosità della popolazione studiata a cui corrispondono costi elevatissimi. Inoltre, risulta quasi impossibile in tempi lunghi eliminare i fattori confondenti, quali sedentarietà, peso corporeo, tabagismo, uso di farmaci ecc.

Questo problema è sorto quando nel tentativo di applicare il regolamento EC 1924/2006 sugli "Health claims", l'EFSA ha cominciato a valutare i dossier su prodotti contenenti botanicals. Nella situazione attuale ci troviamo di fronte a una situazione internazionale confusa e non priva di contraddizioni:

- gli integratori alimentari sono presenti sul mercato ma non possono portare alcuna indicazione relativamente agli effetti ascrivibili agli ingredienti erboristici, se non previo parere positivo dell'EFSA;
- al momento la valutazione degli Health claims per questa categoria di prodotti è praticamente ferma;

- i prodotti sono però egualmente sul mercato, in libera vendita anche in realtà prive di professionisti in grado di consigliare il consumatore (ad esempio i supermercati). Ne consegue che la mancanza di qualunque indicazione può essere fonte di erronee valutazioni da parte del consumatore poco informato, con conseguente rischio per la sua salute.

Questa problematica deve essere affrontata e risolta a livello internazionale, con spirito di collaborazione come quello mostrato da Belgio, Francia e Italia nel progetto BELFRIT. È auspicabile che altri Paesi vogliano costituire un gruppo di lavoro per armonizzare l'approccio legislativo e non solo in questo tanto delicato quanto interessante settore.

■ Bibliografia

1. MINSAL 2015. http://www.salastampa.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?lingua=italiano&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=integratori. Ultimo accesso 29 aprile 2016.
2. MINSAL 2014. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=48636>. Ultimo accesso 29 aprile 2016.
3. IMS Health Multichannel Nutraceutici, ottobre 2015. Disponibile su: <http://www.cosmofarma.com/wp-content/uploads/2015/10/www.cosmofarma.com/LIBERATORE.pdf>.
4. Giammarioli S, Boniglia C, Carratù B, Ciarrocchi M, Chiarotti F, Mosca M, Sanzini E. Use of food supplements and determinants of usage in a sample Italian adult population. *Public Health Nutr* 2013;16:1768-81.
5. Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, Dima L, Maggi FM, Isoniemi M, et al. Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. *PLOS One* 2014;9:e92265. Disponibile su: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092265>
6. del Balzo V, Vitiello V, Germani A, Donini LM, Poggiogalle E, Pinto A. A cross-sectional survey on dietary supplements consumption among Italian teen-agers. *PLoS One* 2014;9(7):e100508.
7. PlantLIBRA - The PlantLIBRA plant food supplement consumer survey: 2011-2012. Disponibile su: http://www.plantlibra.eu/web/sites/default/files/u3/Files/SURVEY brochure- book Final_230514-FIN1.pdf
8. Larrañaga-Guetaria A. PlantLIBRA: Plant Food Supplements, level of Intake, Benefit and Risk Assessment. The regulatory framework for plant food supplements in the EU. *AgroFOOD Industry Hi-Tech* 2012;23:20-2.
9. Comunità Europea. Regolamento (CE) n. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006, relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* 2006;L404:9-24.
10. EFSA Scientific Committee. Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA Journal* 2009;7:1249.
11. EFSA. General guidance for stakeholders in the evaluation of Article 13.1, 13.5 and 14 health claims. *EFSA Journal* 2011;9:2135.
12. Sanzini E, Badea M, Dos Santos A, Restani P, Sievers H. Quality control of plant food supplements. *Food & Function* 2012;2:740-6.
13. Di Lorenzo C, Ceschi A, Kupferschmidt H, Lude S, De Souza Nascimento E, Dos Santos A, et al. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. *Br J Clin Pharmacol* 2014;79:578-92 - DOI:10.1111/bcp.12519.
14. Lude S, Vecchio S, Sinno-Tellier S, Dopter A, Mustonen H, Vucinic S, et al. Adverse effects of Plant Food Supplements and plant consumed as food: results from the Poisons Centres-Based PlantLIBRA Study. *Phytother Res* 2016 - doi:10.1002/ptr.5604.
15. Restani P, Di Lorenzo C, Garcia-Alvarez A, Badea M, Ceschi A, Egan B, et al. Adverse effects of Plant Food Supplements self-reported by consumers in the PlantLIBRA survey involving six European countries. *PLOSone* 2016;11:e0150089 - doi:10.1371/journal.pone.0150089.
16. MINSAL. Decreto 9 luglio 2012 Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali (G.U. 21-7-2012 serie generale n. 169). Linee Guida Ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici applicabili in attesa della definizione dei claims sui "botanicals" a livello comunitario. Disponibile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_2_file.pdf. Ultimo accesso 29 aprile 2016.
17. EMA. Assessment report on Cassia senna L., fructus and Cassia angustifolia Vah., fructus. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_li

- brary/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018219.pdf. Ultimo accesso 29 aprile 2016.
18. EFSA. Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to hydroxyanthracene derivatives and improvement of bowel function pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2013;11:3412.
 19. Boutefnouchet S, Champy P, Hennebelle T, Maciuk A. Comments on EFSA's opinion: health claim "Improvement of bowel function" for hydroxyanthracenic derivatives. November 29th, 2013 corrected December 10th, 2013. Disponibile su: https://www.researchgate.net/publication/261406625_Comments_on_EFSA%27s_opinion_about_the_health_claim_improvement_of_bowel_function_for_hydroxyanthracenic_derivatives. Ultimo accesso 29 aprile 2016.
 20. EMA. Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, radix. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2015/04/WC500185435.pdf. Ultimo accesso 29 aprile 2016.
 21. Tognolini M, Chiavarini M. Principi di farmacognosia e fitoterapia. Capitolo 12: Droghe adattogene e droghe immunostimolanti. Uni.Nova: Parma, 2007, pp. 240-3.
 22. Matthias A, Addison RS, Penman KG, Dickinson RG, Bone KM, Lehmann RP. Echinacea alkamide disposition and pharmacokinetics in humans after tablet ingestion. Life Sciences 2005;77:2018-29.
 23. Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. *Echinacea purpurea*: pharmacology, phytochemistry and analysis methods. Plant Review 2015;9:63-72.
 24. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) claiming maintenance of joints (ID 1799, 1973, 2022, 2178, 2202, 2254, 2255, 2311, 2394, 2417, 2418, 2458, 2649, 2794, 2798, 3119, 3144, 3274, 3283, 3318, 3339, 3495, 3511, 3523, 3555, 3624, 3699, 3748, 3770, 3835, 3884, 3892, 3904, 3943, 3978, 4012, 4020, 4056, 4137, 4175), maintenance of bone (ID 1764, 1907, 2418, 4012, 4020, 4056, 4175) and maintenance of muscles (ID 2254, 2311) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010;8:1493.
 25. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) and "immune function/immune system" (ID 433, 605, 645, 791, 1384, 1451, 1624, 1743, 1776, 1838, 1851, 1854, 1891, 1895, 3074, 3191, 3211, 3218, 3336, 3341, 3450, 3514, 3658, 3756, 3802, 3805, 3841, 3935, 3979), "contribution to body defences against external agents" (ID 2344, 3208, 3213, 3270, 3278, 3285, 3294, 3309, 3387, 3424, 3428, 3536, 3537, 3539, 3575, 3577, 3579, 3582, 3603, 3618, 3755, 3776, 3777, 3778, 3801, 3804, 3840, 4367, 4472), reduction of inflammation (ID 1327, 1391) and decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 2362, 2730, 4064) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010;8:1799.
 26. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) and protection of cells from premature aging, antioxidant activity, antioxidant content and antioxidant properties, and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010;8:1489.
 27. Tognolini M, Chiavarini M. Principi di farmacognosia e fitoterapia. Capitolo 12: Droghe adattogene e droghe immunostimolanti. Uni.Nova: Parma, 2007, pp. 236-8.
 28. EMA 2014. Assessment report on *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_List_of_references_supporting_the_assessment_report/2014/05/WC500167386.pdf. Ultimo accesso 29 aprile 2016.
 29. Fugh-Berman A. The 5-minute herb & dietary supplement consult. Lippincott Williams & Wilkins Eds.: Philadelphia, PA, 2003.
 30. Tognolini M, Chiavarini M. Principi di farmacognosia e fitoterapia. Capitolo 16: Sistema nervoso centrale. Uni. Nova: Parma, 2007, pp. 331-3.
 31. EMA. Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500017929.pdf. Ultimo accesso 29 aprile 2016.

Integratori con probiotici

Prof. Lorenzo Morelli

Preside Facoltà di Scienze Agrarie, Alimentari e Ambientali,
Università Cattolica del Sacro Cuore, sede di Piacenza

Definizioni e storia

Probiotico è un termine coniato negli anni '60, attraverso una strana mistura di latino (pro: a favore) e greco (biotico: della vita) per definire dapprima sostanze e poi microrganismi con azione di supporto alla crescita delle comunità microbiche ospitate in vari organi degli animali, primo fra tutti l'intestino umano.¹

Probiotico si caratterizza quindi come parola antitetica ad antibiotico, non solo etimologicamente ma anche come concetto: il supporto allo stato di salute si ottiene aumentando la presenza microbica e non diminuendola.

Un'analisi delle definizioni riportate in **Tabella 1** evidenzia come il termine abbia assunto significati diversi, a partire dalla definizione originaria, che oggi si identificherebbe più con le sostanze ad azione prebiotica che con i microrganismi benefici, cambiando poi radicalmente e ponendo l'accento sui "microrganismi" (sempre vivi e vitali) e introducendo poi la necessità di una "adeguata quantità".

Oggi si può considerare la definizione abbastanza stabilizzata¹ con alcuni punti fermi:

- i probiotici sono microrganismi vivi e vitali al momento dell'uso;
- la loro efficacia è legata al consumo di una "adeguata quantità";
- il loro uso deve portare un beneficio per la salute o il benessere.

Tabella 1. Le definizioni di "probiotico"

Definizione	Autori	Referenza
Sostanze che prolungano la fase logaritmica di crescita in altre specie microbiche	Lilly DM, Stillwell RH, 1965	Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. Science 1965;147:747-8
Microrganismo vivente che esercita un effetto positivo sulla salute dell'ospite con il risultato di rafforzare l'ecosistema intestinale	Fuller R, 1989	Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol 1989;66(5):365-78
Organismi vivi che, consumati in quantità adeguata, conferiscono un beneficio all'ospite	Guarner F, Schaafsma GJ, 1998	Probiotics. Int J Food Microbiol 1998 ;39(3):237-8
Organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute all'ospite	FAO/OMS, 2001	http://www.fao.org/ag/agn/agns/micro_probiotics_en.asp
Microrganismi vivi e vitali che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati, in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore	Ministero della Salute, 2005, aggiornamento 2013	http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf

In tutte le definizioni che sono comparse nel corso degli anni si pone l'accento sulla necessità che i microrganismi siano vivi e vitali al momento del consumo.

Al termine di questa sezione introduttiva è bene soffermarsi sulla definizione data da un gruppo di lavoro coordinato da FAO e WHO: “organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute all'ospite”.² Questa definizione ha assunto valore di riferimento normativo in diversi Paesi, inclusi l'Italia,³ il Belgio,⁴ il Canada (Health Canada, 2009), gli USA,⁵ l'India.⁶

Poiché l'uso ai fini regolatori della definizione FAO/WHO ha avuto e sta avendo pesanti ricadute per la situazione normativa dei probiotici all'interno dell'Unione Europea, sembra opportuno fornire qualche dettaglio in più, anche alla luce della personale esperienza vissuta come partecipante al lavoro di questa Expert Consultation.

I documenti prodotti dal lavoro di questo gruppo di esperti sono due, pubblicati rispettivamente nel 2001 e nel 2002, anche se a volte vengono erroneamente citati con la data del 2006, anno in cui sono stati ristampati in un documento unico.

Nel primo, oltre alla definizione sopra riportata nonché in Tabella 1, si precisa come l'oggetto della Expert Consultation sia una: “*evaluation of the scientific evidence available on the properties, functionality, benefits, safety, and nutritional features of probiotic foods.*”

Da sottolineare la ripetuta insistenza sul “food” come oggetto del lavoro degli esperti; infatti nella sezione del documento del 2001 si precisa come “*the scope of the meeting would include probiotics and prebiotics in food, and exclude reference to the term biotherapeutic agents, and beneficial microorganisms not used in food.*”

I farmaci e l'uso non alimentare di microrganismi benefici sono quindi esplicitamente esclusi, fatto non sempre pienamente compreso soprattutto dal mondo clinico, che fa spesso riferimento alle procedure illustrate in questo documento anche in caso di uso dei probiotici in soggetti patologici.^{7,8}

È inoltre da sottolineare come le definizioni nella sezione 3 del documento siano in effetti due: “*The Consultation has redefined probiotics for the purpose of this meeting as 'Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host', but restricted its scope to discussion of 'Live microorganisms which when consumed in adequate amounts as part of food confer a health benefit on the host'.*”

Questo significa come la definizione si possa anche applicare a prodotti non alimentari (ad esempio prodotti topici per la pelle, per uso vaginale ecc.) ma che la documentazione esaminata dagli esperti nel corso dei due anni di lavoro si sarebbe limitata all'uso alimentare dei probiotici stessi.

In entrambi i documenti si nota la rilevanza della corretta identificazione tassonomica dei microrganismi utilizzati, per tutelare la sicurezza del consumatore ma anche per assicurare l'efficacia del prodotto che, come visto in precedenza, può essere legata a specificità proprie del singolo individuo microbico, il cosiddetto “ceppo”.

Si arriva anche, in questi documenti, a stilare un elenco delle tecniche analitiche più adatte a identificare, a livello di specie ma anche di ceppo, i microrganismi probiotici.

Nel documento del 2002 si ammette una sola eccezione all'identificazione spinta fino al livello del ceppo, precisamente nel caso dei batteri utilizzati per la produzione di yogurt e della loro azione idrolitica

sul lattosio; in questo caso l'identificazione si può fermare a livello della specie, in quanto la presenza dell'enzima beta-galattosidasi (lattasi) è comune a tutti i ceppi delle due specie usate (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*) e in quantità sufficiente ad assicurare una idrolisi del lattosio a livelli tali da poter essere tollerato anche da soggetti lattosio-intolleranti.

Curiosamente, questa eccezione si accompagna anche ad un'altra situazione anomala: infatti in questo caso l'azione probiotica richiede che i batteri siano vivi al momento dell'ingestione ma che vengano devitalizzati e lisati durante il transito intestinale, per consentire la liberazione dell'enzima nel lume intestinale.⁹

La definizione del termine probiotico, avvenuta come abbiamo visto agli inizi degli anni 2000, ha coinciso con una vera e propria esplosione dell'interesse dei ricercatori: la ricerca sui data base della letteratura clinica (www.pubmed.org) segnala come nel 2001, anno del primo documento FAO/WHO, gli articoli pubblicati e contenenti le parole chiave “probiotics” e “humans” non arrivassero a 200; 5 anni dopo erano raddoppiati e nel 2013 e 2014 hanno superato gli 800 articoli/anno.

Da tenere presente come l'Italia, da sempre, occupi il secondo posto come articoli pubblicati (oltre 600) contro i circa 1200 degli USA (primo posto) e i 400 della Gran Bretagna (terzo posto).

Questo primato di ricerca ha anche prodotto una attenzione normativa da parte del Ministero della Salute, con l'emanazione di una serie di linee guida, che verranno esaminate più avanti in questo capitolo.

■ La situazione in Europa

A questo punto si deve prendere in considerazione cosa sia, in termini regolatori, un “alimento” nel contesto normativo dell'Unione Europea (si ricorda che tutta la legislazione europea è scaricabile dal sito: <http://eur-lex.europa.eu/>); per far ciò dobbiamo far riferimento all'art. 2 Reg. CE 178/2002 che stabilisce: “...si intende per «alimento» (o «prodotto alimentare», o «derrata alimentare») qualsiasi sostanza o prodotto trasformato, parzialmente trasformato o non trasformato, destinato ad essere ingerito, o di cui si prevede ragionevolmente che possa essere ingerito da esseri umani. Sono comprese le bevande, le gomme da masticare e qualsiasi sostanza, compresa l'acqua, intenzionalmente incorporata negli alimenti nel corso della loro produzione, preparazione o trattamento”.

È inoltre necessario introdurre la definizione legale di “farmaco” così come definita dalla Direttiva 2004/27/CE: “Ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane. Ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata nell'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando una azione farmacologica, immunologica o metabolica.”

Questa breve rassegna normativa termina con un ultimo Regolamento, il 1169/2011, concernente l'etichettatura e la presentazione al consumatore degli alimenti. In particolare, all'art. 7 “Pratiche leali di Informazione” il Regolamento stabilisce che le informazioni sugli alimenti non debbano indurre in errore il consumatore, in particolare: “...le informazioni sugli alimenti non attribuiscono a tali prodotti la proprietà di prevenire, trattare o guarire una malattia umana, né fanno riferimento a tali proprietà”.

È questo comma dell'articolo 7 a bloccare per gli alimenti ogni possibilità di riferimento a effetti positivi sulla salute; solo al farmaco è data infatti la possibilità di “presentarsi come avente proprietà curative o

profilattiche delle malattie umane”. Diventa quindi evidente la contraddizione fra la definizione stessa di probiotico, che lega la parola stessa a un effetto benefico sulla salute, e la normativa dell’Unione Europea, che nega agli alimenti la possibilità di vantare effetti sulla salute.

La Codex Alimentarius Commission (organo congiunto di FAO e WHO) già nel 1997 (www.codexalimentarius.org) aveva stabilito come gli alimenti potessero, a determinate condizioni, utilizzare dei claims nutrizionali e dei claims sulla salute. In particolare, per questo secondo tipo di claims, Codex Alimentarius fornisce una definizione e tre tipologie diverse.

La definizione è: “**Health claim** means any representation that states, suggests, or implies that a relationship exists between a food or a constituent of that food and health”, mentre le tre tipologie sono:

- **Nutrient function claims** – *A nutrition claim that describes the physiological role of the nutrient in growth, development and normal functions of the body.*
- **Other function claims** – *These claims concern specific beneficial effects of the consumption of foods or their constituents, in the context of the total diet on normal functions or biological activities of the body. Such claims relate to a positive contribution to health or to the improvement of a function or to modifying or preserving health.*
- **Reduction of disease risk claims** – *Claims relating the consumption of a food or food constituent, in the context of the total diet, to the reduced risk of developing a disease or health-related condition. Risk reduction means significantly altering a major risk factor(s) for a disease or health-related condition.*

Queste tipologie di claims sono state, nel 2006, riprese nel Reg. 1924 della Commissione Europea, intitolato appunto “Health Claims Made on Food”.

La filosofia di questo Regolamento è quella di consentire delle “eccezioni motivate” al divieto, che permane come regola generale, posto agli alimenti di poter fare riferimenti a effetti salutistici.

Queste eccezioni devono seguire un iter autorizzativo (dettagliato nel Reg. 358/2008) che prevede l’esame del dossier contenente le evidenze scientifiche e cliniche dell’efficacia dell’alimento/ingrediente da parte di un panel di EFSA, l’Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare.

Per quanto riguarda la possibilità di comunicare al consumatore europeo le proprietà benefiche dei probiotici, il Reg. 1924/2006 aveva suscitato molte speranze, visto la grande attività di ricerca svolta in Europa, ricerca funzionale allo sviluppo e messa in commercio di molti prodotti, alimenti e integratori, a base di probiotici.

Sorprendentemente, di oltre 200 domande fino ad oggi presentate per l’ottenimento di claims per prodotti contenenti probiotici, nessuna è riuscita a superare il vaglio di EFSA e di queste ben 171 con la seguente motivazione: “*food is not sufficiently characterised for a scientific assessment of this claimed effect and the claim could not therefore be substantiated*” (ec.europa.eu/nuhclaims).

È quindi una non sufficiente o non corretta caratterizzazione dei microrganismi usati¹⁰ a motivare circa il 75% delle valutazioni negative; cosa sorprendente in quanto EFSA nel 2009 richiede una identificazione che ricalca pedissequamente le indicazioni fornite dall’Expert Consultation nel 2001 ed evidentemente ignorate dalle aziende richiedenti l’approvazione di un claim.

Per le altre il motivo della mancata autorizzazione è indicato in questo modo: “*on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated*” ma questo generico giudizio si può suddividere in almeno tre categorie:

- l'effetto sulla salute è accettabile ai sensi della Regolamentazione ma le evidenze portate a supporto non sono sufficienti, molte volte per una carente impostazione dei clinical trials;
- l'effetto sulla salute non è accettabile; ad esempio il riequilibrio del microbiota intestinale, la cui composizione “ideale” da riequilibrare non è ritenuta nota dal Panel EFSA;
- le evidenze presentate sono ottenute utilizzando soggetti in situazioni patologiche; poiché però l'oggetto dell'autorizzazione è un alimento e non un farmaco, queste evidenze non sono accettate d'EFSA come dimostrazione di efficacia in persone sane, come quelle a cui si dovrebbe rivolgere un alimento, sia pure con health claim.

Inoltre il Panel NDA, nel 2009¹⁰ esprime il parere che “incrementare il numero di un qualsiasi gruppo di batteri” come “aumentare i livelli di microflora benefica” non comportino effetti benefici sulla salute; questo tipo di azione è alla base di molti studi sull'efficacia dei probiotici, studi che hanno portato al massimo il livello di consenso scientifico quale espresso nelle meta-analisi, nelle Cochrane reviews e in alcune linee guida di Società Scientifiche Internazionali, quali la World Allergy Organization^{11,12} e l'ESPGHAN.¹³

La principale, anche se non unica, motivazione per questa sostanziale diversità di giudizio fra il mondo accademico e l'Autorità europea si trova nel tipo di soggetti reclutati per gli studi d'efficacia; se patologici (ad esempio trattati con antibiotici per una qualsiasi patologia, anche non intestinale) il Panel EFSA considera i risultati non accettabili, in quanto non fanno riferimento a una popolazione sana, a cui gli alimenti, sia pure con health claim, si devono indirizzare.

Vedremo più avanti che questa rigida interpretazione dello status di alimento non sia condivisa da altri enti regolatori.

Un altro motivo prevalente nella giustificazione dei giudizi negativi è la non rispondenza del disegno del trial clinico agli standard necessari per produrre non un'evidenza scientifica, ma bensì una certezza regolatoria.

Per questo aspetto l'impostazione e il trattamento statistico dei dati assumono una rilevanza maggiore per gli scopi regolatori che per quelli accademici, dove a volte basta rilevare una “tendenza” positiva per concludere positivamente sull'efficacia di un trattamento.

L'unica Opinion di EFSA positiva per le colture batteriche benefiche è quella relativa all'azione idrolitica sul lattosio delle colture batteriche usate per produrre lo yogurt, cioè proprio quel caso eccezionale illustrato nel secondo documento FAO/WHO in cui l'efficacia è dovuta alla morte dei batteri durante il transito intestinale.

Questa Opinion è stata poi recepita e oggi il claim “*Live cultures in yoghurt or fermented milk improve lactose digestion of the product in individuals who have difficulty digesting lactose*” è recepito e utilizzabile.

In conclusione non si può non notare come risulti paradossale che, a fronte di una imponente quantità di ricerca e di sviluppo prodotti svolta prevalentemente in Europa, l'unico claim ammesso sia quello relativo a una proprietà benefica nota fin dagli anni '50 del secolo scorso.

■ Le linee guida EFSA

I problemi affrontati dal settore dei probiotici nell'ottenere health claims sono stati condivisi dalla maggior parte delle tipologie di prodotti con effetti sulla salute che hanno presentato domanda; in buona sostanza sono stati autorizzati claims relativi a vitamine, minerali e comunque ad alimenti e ingredienti le cui azioni positive sono storicamente note.

La rivoluzione copernicana auspicabilmente introducibile dal Reg. 1924 è risultata essere, almeno fino ad ora, una “restaurazione conservatrice” che ha prevalentemente premiato solo il già noto e consolidato.

Questa situazione ha evidenziato come fosse necessario avere delle indicazioni più precise, delle vere e proprie linee guida per supportare le aziende che richiedono l'approvazione dei claims.

Al momento sul sito EFSA sono disponibili nuove linee guida.

D'interesse per questo capitolo le linee guida relative all'intestino e alle funzioni immunitarie. Quelle attualmente in vigore sono del 2011 ma è in corso di ultimazione la stesura della revisione 2015, la cui bozza è già disponibile (Draft Scientific Opinion “Guidance on the scientific requirements for health claims related to the gastro-intestinal tract, the immune system, and defence against pathogenic micro-organisms”).

Lo stato della ricerca alla luce delle nuove Linee Guida EFSA

Viste le novità, le precisazioni e le aperture del nuovo (ancora da pubblicare al momento della stesura di questo capitolo) documento di riferimento dell'EFSA, sembra interessante passare in rassegna lo “stato dell'arte” della ricerca per quanto riguarda alcuni dei claims ammissibili per i probiotici secondo EFSA, con particolare attenzione alle “popolazioni sane” che possono essere arruolate per dimostrare l'efficacia di un probiotico.

Claims sul discomfort gastro-intestinale

Questo tipo di indicazioni sulla salute è d'interesse in quanto vi sono, secondo EFSA, due popolazioni target che possono essere utilizzate:

- adulti: le persone affette da Sindrome da Colon Irritabile (useremo qui l'acronimo IBS dall'inglese *Irritable Bowel Syndrome*)
- età pediatrica: le linee guida propongono come popolazione target i neonati con coliche gassose.

Un esame della letteratura scientifica presente, all'agosto 2015, su PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) sotto le parole chiave IBS & Probiotics dimostra una notevole attività di ricerca, con oltre 300 articoli recensiti; di questi il filtro “clinical trial” ne seleziona 72; i dati essenziali relativi a questi trials sono riportati in **Tabella 2**.

A questa prima analisi quantitativa facciamo ora seguire un esame qualitativo, utilizzando due recenti meta-analisi.

Per quanto riguarda l'uso dei probiotici nell'IBS in pazienti adulti, Didari e coll.¹⁴ analizzano statisticamente i risultati ottenuti su un totale di 1793 pazienti.

Tabella 2. Articoli presenti in PubMed (filtro: clinical trials)

	Articoli/trial clinici...	...di cui effettuati dopo il 2012 con criteri EFSA*	Effetti riscontrati	Note
IBS	313/72	16 di cui 5 con singolo ceppo e 11 con prodotti multi-ceppi	Miglioramenti soprattutto nei trial condotti con prodotti multi-ceppo e nelle forme diarroiche di IBS	Tutti i trial con numero soggetti arruolato non elevato; pochissimi prodotti con più di un lavoro e alcuni risultati contraddittori per lo stesso prodotto
Coliche gassose	75/9	6	Tutte con esito positivo	La grande maggioranza utilizza un singolo ceppo o un suo derivato

* Trial randomizzati, doppio cieco, con placebo, uso criteri Roma III, piena caratterizzazione dei ceppi usati.

Gli effetti valutati erano:

- la riduzione dei dolori addominali
- l'indice globale dei sintomi
- la flatulenza, il meteorismo e la distensione addominale.

Gli autori concludono che i probiotici, quando comparati al placebo, possono ridurre il dolore addominale e migliorare il profilo globale dei sintomi.

Poiché questi effetti sono stati osservati con prodotti probiotici diversi fra loro sia per la composizione in ceppi che per la dose di cellule vitali, si può pensare come questi effetti siano da attribuire a un'azione generale di riequilibrio del microbiota intestinale.

Proprio l'eterogeneità delle preparazioni probiotiche usate, se da una parte è un'indicazione di un'efficacia generalizzata, è però anche un punto di debolezza, in quanto per nessun prodotto si hanno evidenze ottenute con un numero di soggetti trattati elevato.

Per quanto riguarda l'IBS pediatrica la situazione è diversa per quanto riguarda i prodotti probiotici usati ma simile nelle conclusioni.

In una meta analisi pubblicata nel 2013¹⁵ sono stati valutati 5 studi con la forma diarroica dell'IBS e 4 studi concernenti quella caratterizzata dalla stipsi, ma una preparazione è stata usata in 4 trials, andando quindi a costituire un blocco di dati statisticamente rilevante.

La riduzione dei dolori addominali nelle forme diarroiche di IBS è uno dei sintomi che più traggono giovamento dal trattamento con i probiotici in età pediatrica, mentre le forme caratterizzate dalla stipsi sembrano non beneficiare dell'uso di questi prodotti.

Dal punto di vista della ricerca gli Autori concludono che: *“Non vi sono abbastanza dati per concludere che vi sia un particolare probiotico più efficace di altri”,* ma anche *“La nostra systematic review ha dimostrato come i probiotici siano più efficaci del placebo nel trattamento di pazienti con dolori addominali dovuti a malattie gastro-intestinali, in particolare per soggetti affetti da IBS”.*

In un'altra recente review¹⁶ si arriva alle stesse conclusioni, rafforzando quindi, per quanto riguarda il meccanismo d'azione, un riequilibrio delle varie componenti del microbiota intestinale.

Per quanto riguarda le coliche gassose i trials clinici sono stati prevalentemente condotti con un ceppo appartenente alla specie *Lactobacillus reuteri*; questa circostanza ha reso possibile effettuare una meta

analisi¹⁷ sui risultati ceppo specifici, prendendo in considerazione sei studi per un totale di 213 soggetti trattati e di 210 soggetti trattati con placebo.

L'analisi statistica mette in luce l'efficacia di questo ceppo nelle prime tre settimane ma una diminuzione in quarta settimana, osservazione questa rafforzata dai dati dell'unico lavoro che riporta un outcome negativo ma che ha utilizzato soggetti di età maggiore rispetto agli altri lavori.¹⁸ Gli autori concludono che: *"Lactobacillus reuteri possibly increased the effectiveness of treatment for infantile colic and decreased crying time at two to three weeks without causing adverse events"*.

Claims sulle difese immunitarie in situazioni patologiche

Tre le linee di ricerca che, secondo EFSA, possono servire a supportare la richiesta di un claim relativo alla difesa contro agenti patogeni. L'argomento è particolarmente delicato, vista la prossimità con situazioni patologiche che, per la legislazione, devono essere trattate solo con farmaci e per questo motivo si riporta qui il testo originale delle Linee Guida:

- *Studi di intervento sull'uomo mostrano un effetto sui risultati clinici relativi a **infezioni** (ad es. incidenza, gravità e/o la durata dei sintomi).*
- ***Risposte più elevate alla vaccinazione** (come misurato da un aumentato numero di persone che raggiungono livelli protettivi di titoli anticorpali) sono opportune variabili di risultato per la fondatezza scientifica delle indicazioni relative alla difesa immunitaria contro i patogeni.*
- *Attività antibatterica (nell'uomo).*

In letteratura la presenza di articoli relativi alle tre tipologie sopra riportate è numerosa; in **Tabella 3** una sintesi dei clinical trials pubblicati negli ultimi tre anni, tenendo però conto che alcuni trials compaiono sia nella sezione "infezioni" che in quella "attività anti-batterica".

Questa vasta ma eterogenea letteratura è stata oggetto di alcune metanalisi e di Cochrane Reviews.

In particolare ci affideremo qui a queste ultime per tratteggiare lo scenario della ricerca in questo particolare settore. La più recente riguarda le **infezioni delle vie respiratorie superiori** (URTI) e riguarda 12 RCT per un totale di 3720 partecipanti, sia adulti, ragazzi e anziani.¹⁹

L'analisi statistica ha evidenziato un effetto positivo rispetto al placebo nel ridurre del 47% il numero degli episodi di infezioni acute e la loro durata media (1,8 giorni in meno) come pure una riduzione nella prescrizione di antibiotici.

Tabella 3. Articoli e clinical trial relativi all'attività anti-infettiva dei probiotici

	Articoli/trial clinici	Effetti riscontrati	Note
Probiotici e infezioni	2025/366	Divergenti; l'efficacia nella diarrea causata da trattamenti antibiotici sembra legata al tipo di preparazione probiotica usata	La quasi totalità degli studi non potrebbe essere presa in considerazione da EFSA, a causa del reclutamento di soggetti in condizioni patologiche
Probiotici e vaccinazioni	325/39	Tre riportano effetti positivi, due nessun effetto	Tutti i trial effettuati con preparazioni di probiotico diverse fra loro
Attività antibatterica (nell'uomo)	934/139	Molto divergenti; effetti generalmente positivi nel caso di <i>Helicobacter pylori</i>	Nonostante la numerosità degli studi, pochi sono classificabili nel settore "food" rivolgendosi a soggetti in condizioni patologiche (vedi infezione da <i>Helicobacter</i>)

Goldenberg et al.²⁰ hanno analizzato la capacità dei probiotici nel ridurre **l'incidenza delle infezioni da *Clostridium difficile* (CDAD)**: l'analisi di questi autori ha preso in considerazione 23 trials con 4213 partecipanti e i risultati suggeriscono una robusta azione preventiva dei probiotici, che riducono il rischio infettivo del 64%.

La prossima Cochrane che passeremo in rassegna, benché concerna l'uso di probiotici in una popolazione in condizioni patologiche, precisamente la **prevenzione della diarrea acuta pediatrica a seguito di trattamenti antibiotici**, risulta interessante perché gli autori²¹ concludono come vi sia un effetto ceppo-specifico dell'efficacia riscontrata in questa azione preventiva (*Lactobacillus rhamnosus* e *Saccharomyces boulardii*).

Altre analisi Cochrane rafforzano **l'efficacia “anti batterica” dei probiotici**, ma analizzano dati ottenuti con soggetti in condizioni patologiche e quindi non di interesse per questo capitolo.

Claims relativi al benefico cambiamento nella risposta agli allergeni

Queste indicazioni possono essere dimostrate, secondo EFSA, attraverso studi umani che mostrano una diminuzione dell'incidenza, della gravità e/o della durata delle manifestazioni allergiche in soggetti a rischio di reazioni allergiche, ma privi di sintomi di riferimento.

L'argomento raccoglie più di 900 articoli in PubMed di cui 171 clinical trials, ma all'interno di questo filone di ricerca sono moltissimi i vari settori.

La meta-analisi di 5 studi (outcomes di 1477 soggetti) ha dimostrato una riduzione significativa nell'eczema infantile ma gli autori notano una forte eterogeneità fra i vari studi.

È sostanzialmente lo stesso quadro delle sezioni precedenti; **l'indicazione di una azione benefica dei probiotici esiste ma la sua trasformazione in una chiara e netta indicazione d'uso deve ricevere un più forte supporto scientifico, meglio finalizzato alle richieste degli enti regolatori.**

Stato normativa extra Unione Europea

Sembra interessante a questo punto esaminare quanto accade in altre parti del mondo; un recente documento del New Zealand Ministry for Primary Industries²² fornisce un elenco dei Paesi che hanno regolamentato l'uso di health claims: Australia/Nuova Zelanda, Canada, Cina, Unione Europea, Hong Kong; India, Indonesia, Giappone, Malesia, Filippine, Singapore, Svizzera, Taiwan, Thailandia, USA, Vietnam. In molti di questi Paesi si identificano due tipi di claims: quelli sulla “funzionalità” e quelli sulla “riduzione del rischio” di contrarre patologie, acute o croniche.

Contrariamente all'Unione Europea, però, dove esistono solo dei claims pre-approvati per i nutrienti (allegato 1 del Reg. 1924) ma non per gli health claims, la quasi totalità dei Paesi di cui sopra ha una lista di claims sulla salute pre-approvati.

Si tratta di indicazioni sulla salute ritenute corrette, sulla base delle esistenti evidenze scientifiche, il cui uso è autorizzato a condizione che si rispettino alcuni requisiti, in modo sostanzialmente identico ai claims nutrizionali dell'All. 1 del Reg 924/2006.

Ad esempio l'agenzia Health Canada pubblica, nel 2009, un documento guida per i probiotici che,

mentre da un lato adotta un atteggiamento stringente (si veda elenco seguente) per quanto riguarda la definizione di probiotico, include anche indicazioni generiche come potenziali health claims che necessitano di approvazione:

“A probiotic health claim can consist of one of the following examples:

- the term ‘probiotics’ and similar terms or representations;
- with beneficial probiotic cultures;
- contains bacteria that are essential to a healthy system;
- Latin name of a microbial species modified to suggest a health benefit”.

Questa restrizione è però accompagnata da una notevole apertura sulla tipologia di claims pre-approvati “non collegabili a un ceppo specifico”.

Per Health Canada infatti, esistono due tipologie di claims:

- **Disease Risk Reduction or Therapeutic Probiotic Claims** (assimilabili ai claims ex art 14 della legislazione europea) e
- **Probiotic Function Claims** (assimilabili a quelli ex art 13 della legislazione EU)
- a loro volta suddivisi in:
- *Strain-specific claims are claims about the health benefits or effects of specific strains of probiotics.*
- *Non-strain-specific claims are statements about the nature of probiotics. A closed list of non-strain-specific probiotic claims that are acceptable without the need for the manufacturer to conduct a detailed review of the scientific basis for the claim is provided in the Table of Acceptable Non-Strain Specific Claims for Probiotics.*

La seconda tipologia (**Tabella 4**) è veramente innovativa e preconizzatrice di quanto 6 anni dopo verrà pubblicato da un gruppo di esperti.¹

Le quattro diciture si possono usare se il prodotto contiene ceppi appartenenti alle 16 specie batteriche elencate, in base alla letteratura in una quantità non inferiore a 1 miliardo per porzione per ceppo.

Per inciso, questo approccio è molto simile a quello seguito dal Ministero della Salute italiano che, nella revisione del 2013 delle Linee Guida su Probiotici e Prebiotici, fissa la stessa dose per batteri “tradizionalmente usati” e determina una sola indicazione d’uso. “Favorisce l’equilibrio della flora intestinale”, cioè sostanzialmente identica a uno dei claim ammessi da Health Canada.

Anche in uno dei Paesi più vicini a noi come la Svizzera la situazione diverge da quella dell’Unione Europea: infatti, benché fra Unione Europea e Svizzera vi sia, nel settore alimentare, una forte somiglianza legislativa, nel caso dei claims registriamo delle differenze.

Nel 2013, cioè 3 anni dopo aver ritirato la domanda di claim a EFSA, Danone ottiene dalle competenti autorità svizzere il permesso di utilizzare il claim “*Activia contributes to digestive comfort by reducing transit time and bloating.*” Il claim è stato concesso sulla base degli stessi studi clinici che facevano parte del dossier presentato a EFSA.

L’anno dopo sarà il gruppo DuPont-Danisco a ottenere dalle autorità svizzere un claim per un *Bifidobacterium* probiotico.

È motivo di riflessione questa differenza di valutazione di un Paese che pure si riferisce esplicitamente alla legislazione europea (<http://www.blv.admin.ch/>) per quanto riguarda gli *health claims made on food*.

Tabella 4. Claims non ceppo-specifici ammessi in Canada

Latin name (acceptable nomenclature and synonym where applicable)	Acceptable non-strain specific probiotic claim for food
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	Probiotic that naturally forms part of the gut flora
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>animalis</i>	
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> synonym <i>B. lactis</i>	Provides live microorganisms that naturally form part of the gut flora
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	
<i>Bifidobacterium breve</i>	Probiotic that contributes to healthy gut flora
<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> comb. nov.	
<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>longum</i> subsp nov.	Provides live microorganisms that contributes to healthy gut flora
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	
<i>Lactobacillus casei</i>	
<i>Lactobacillus fermentum</i>	
<i>Lactobacillus gasseri</i>	
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	
<i>Lactobacillus paracasei</i>	
<i>Lactobacillus plantarum</i>	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
<i>Lactobacillus salivarius</i>	

■ Conclusioni

Appare evidente, da quanto sopra riportato, la profonda divisione fra le convinzioni del mondo accademico e della ricerca e gli esiti della valutazione ai fini regolatori.

La ricerca da circa 20 anni ritiene quello dei probiotici un settore in cui investire risorse per l'avanzamento delle conoscenze relativamente al rapporto fra salute e batteri, identificando questi ultimi non più nei soli agenti patogeni ma bensì come potenziali mezzi per il mantenimento di un buon stato di salute; accanto a queste linee di ricerca sta pure crescendo un interesse per l'uso dei batteri come veri e propri farmaci.

Dall'altra parte le autorità regolatorie applicano un'elevata dose di prudenza nel valutare l'uso di indicazioni sulla salute da parte degli alimenti; prudenza giustificata dal fatto che, contrariamente al farmaco, l'alimento è di libero accesso al consumatore, senza nessun controllo medico.

Inoltre il settore degli alimenti basa la valutazione della sicurezza principalmente sulla "lunga storia d'uso sicuro" e le innovazioni hanno sempre avuto vita difficile.

Vi è la necessità di una nuova fase della ricerca applicata al settore degli alimenti che aspirino a utilizzare indicazioni sulla salute; ricerche che tengano ben presenti le linee guida degli enti regolatori e che abbiano lo scopo di fornire dati utilizzabili non per l'avanzamento della conoscenza, ma per consolidare i risultati ottenuti con i lavori "pionieristici".

Gli effetti sul mantenimento del benessere individuale a lungo termine e, più ancora, le possibili azioni di tipo quasi farmacologico in molteplici settori, promettono di aprire scenari di notevole impatto sulla salute, a costi tra l'altro notevolmente contenuti. In conclusione, ecco le principali evidenze su cui c'è maggiore consenso scientifico, alla luce attuale delle conoscenze:

- influenzare la composizione del microbiota, mediante la somministrazione di batteri probiotici, può contribuire in modo significativo alla salute e al benessere dell'ospite;
- lo studio dei possibili effetti favorevoli di miscele di ceppi deve essere specifico, e non limitarsi a "sommare" le evidenze relative agli effetti dei vari ceppi miscelati;
- dai dati sperimentali va estrapolata anche la quantità di batteri vivi da somministrare, ed eventualmente gli effetti della matrice in cui essi vengono somministrati; tale somministrazione deve essere prolungata, in alcuni casi per tempi indefiniti;
- nei soggetti sani, alcuni probiotici contribuiscono in modo significativo alla regolarizzazione dell'alvo e alla riduzione del discomfort intestinale;
- alcuni probiotici possono antagonizzare i patogeni intestinali con un'azione di antagonismo diretto (vale a dire: produzione di citochine, defensine e così via), o per esclusione competitiva;
- alcuni probiotici contribuiscono alla prevenzione della diarrea infettiva nei bambini;
- alcuni probiotici sono associati a un globale miglioramento dei disordini funzionali intestinali (gonfiore, fastidio addominale ecc.) tipici della sindrome dell'intestino irritabile;
- alcuni probiotici, probabilmente grazie alla stimolazione di vie dell'immunità aspecifica, sembrano in grado di ridurre la durata e/o la gravità di patologie virali stagionali;
- segnalazioni preliminari, anche se non del tutto univoche, suggeriscono che specifici ceppi di probiotici possano ridurre l'incidenza, o alcuni aspetti dermatologici, delle patologie allergiche nel bambino;
- gli alimenti contenenti probiotici hanno dimostrato la loro sicurezza sia nella popolazione sana sia in soggetti affetti da alcune patologie.

■ Bibliografia

1. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 Aug;11(8):506-14.
2. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization (FAO/WHO). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>
3. Ministero della Salute, Linee Guida Probiotici e Prebiotici, 2013. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf
4. Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, De Vuyst L, Heyndrickx M, Pot B., et al. Microbial characterization of probiotics--advisory report of the Working Group "8651 Probiotics" of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1479-1504.
5. US Pharmacopeia, Microbial Food Cultures including Probiotics. Appendix XV, pag. 1709, First Supplement, FCC 8, December 2012. http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/fcc/appendix_xv-_microbial_food_cultures.pdf
6. Indian Council of Medical Research Task Force. ICMR-DBT guidelines for evaluation of probiotics in food. *Indian J Med Res* 2011;134:22-5; http://icmr.nic.in/guide/PROBIOTICS_GUIDELINES.pdf
7. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al.; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371(9613):651-9. Erratum in: *Lancet* 2008 Apr 12;371(9620):1246.
8. Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, Brykczynski M, Galant K, Zych A, et al. *Lactobacillus rhamnosus* administration causes sepsis in a cardiac surgical patient--is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clin Microbiol Infect* 2011;17(10):1589-92.
9. Guarner F, Perdigon G, Corthier G, Salminen S, Koletzko B,

- Morelli L. Should yoghurt cultures be considered probiotic? *Br J Nutr* 2005 Jun;93(6):783-6.
10. EFSA Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to *Bifidobacterium animalis* Lafti B94 (CBS118.529) and decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms (ID 867) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2009;7(9):1232.
 11. Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, et al; WAO Special Committee on Food Allergy and Nutrition. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. *World Allergy Organ J* 2012 Nov;5(11):148-67.
 12. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University. Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015 Jan 27;8(1):4.
 13. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al.; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(4):531-9.
 14. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015 Mar 14;21(10):3072-84.
 15. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-Kocken JM. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2014 Apr;103(4):365-72.
 16. Guandalini S. Are probiotics or prebiotics useful in pediatric irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease? *Front Med (Lausanne)* 2014 Aug 28;1:23.
 17. Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu XH. The efficacy and safety of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015 Oct 28;10(10).
 18. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ* 2014 Apr 1;348:g2107.
 19. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 3;2:CD006895.
 20. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 May 31;5:CD006095.
 21. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Nov 9;(11):CD004827.
 22. New Zealand Ministry for Primary Industries, Global Regulatory Environment of Health Claims on Foods, MPI Technical Paper No: 2015/16; mpi.govt.nz/document-vault/9307

■ Letture consigliate

- Davidson LE, Fiorino AM, Snyderman DR, Hibberd PL. *Lactobacillus* GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2011 Apr;65(4):501-7.
- Jespersen L, Tarnow I, Eskesen D, Morberg CM, Michelsen B, Bügel S, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Clin Nutr* 2015 Jun;101(6):1188-96.
- Osborn DA, Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006475
- Position Paper italiano sui Probiotici, 2010.
- Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12® and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431® in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2012 Mar;107(6):876-84.
- Schiffman EJ, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donnet-Hughes A. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1995 Mar;78(3):491-7.

Salute della donna: integratori alimentari per il benessere della donna. Apparato riproduttivo, fertilità, gravidanza, menopausa, bellezza

Prof. Vincenzo de Leo, Dott.ssa Valentina Cappelli, Dott.ssa Alessandra Di Sabatino

Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo,
Sezione di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Siena

■ Introduzione

In Italia le donne rappresentano il 51% della popolazione, pari a 30 milioni. La donna di oggi ha uno stile di vita che la espone a fattori di rischio importanti; lo stress, un'alimentazione irregolare, una scarsa attività fisica e il fumo rappresentano i principali elementi che incidono negativamente sulla salute.

Il benessere psicofisico di una persona passa attraverso un equilibrio nell'alimentazione accompagnato da una regolare attività fisica. Nella vita di una donna vi sono diversi periodi in cui il cambiamento fisiologico è particolarmente delicato; è pertanto necessario prestare particolare attenzione a soddisfare le necessità nutrizionali, in modo da mantenere una condizione di benessere generale. I principali cambiamenti che hanno luogo durante la vita di una donna sono rappresentati da un rapido sviluppo in periodo adolescenziale con la comparsa del menarca (prima mestruazione), dalla gravidanza e allattamento, preceduti da una fase di controllo della fertilità mediante l'utilizzo di contraccettivi orali ed infine dalla delicata fase della menopausa.

Gli studi sugli apporti nutrizionali evidenziano spesso nelle donne una carenza cronica di alcuni elementi come il ferro, l'acido folico, il calcio, il magnesio e molte vitamine, sia durante il periodo adolescenziale che in età adulta. La donna che desidera una gravidanza dovrebbe, quindi, prepararsi per tempo a questo importante evento dal momento che l'apporto di integratori alimentari contenenti vitamine e sali minerali è molto più utile per la salute della madre e del nascituro se assunti prima dell'inizio del periodo gestazionale.

Le diete a basso apporto calorico e quelle dimagranti, i disordini alimentari e la scelta di regimi vegetariani rendono le donne ancora più a rischio di squilibri nutrizionali.

Inoltre gli integratori alimentari contenenti specifiche sostanze naturali vengono utilizzati anche per trattare alcuni sintomi quali la dismenorrea e la sindrome premestruale durante la vita fertile ed ancora di più in menopausa, in particolare da quando la terapia ormonale sostitutiva è stata quasi del tutto abbandonata. La somministrazione di sostanze naturali contenenti fitoestrogeni di differente origine vegetale in associazione a sostanze come calcio, vit. D, agnocasto, iperico, per citare alcune

tra le più comuni sostanze utilizzate, è in grado di contrastare in un'alta percentuale di casi i principali sintomi neurovegetativi che colpiscono la donna in questa delicata fase della vita.

L'obiettivo di questo capitolo è quello di esaminare gli aspetti più significativi della vita di una donna e di capire quali sostanze presenti negli integratori risultino più indicate per favorire una condizione di benessere fisiologico.

■ **Adolescenza e post-menarca**

Dal menarca al 19° anno (teenagers)

La pubertà è il periodo di passaggio dall'infanzia all'età adulta e si manifesta con lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e la comparsa del menarca. Durante questo periodo le ragazze tendono ad avere un'alimentazione non equilibrata con ripercussioni negative sulla regolarità del ciclo mestruale, disturbi della sessualità, depressione e minore calcificazione della massa ossea.

L'accrescimento è un periodo molto importante per lo sviluppo dello scheletro. L'osso è una struttura composta da una matrice di collagene, cristalli di idrossiapatite e proteine non collagene.¹ Il contenuto minerale osseo aumenta di 40 volte dalla nascita fino all'età adulta raggiungendo il 90% alla fine dell'adolescenza.² L'accrescimento minerale osseo è influenzato da vari fattori di crescita, in particolare dall'*insulin like growth factor I* (IGF-I), dagli ormoni steroidei, ma anche da fattori ambientali come dieta e attività fisica.

La vit. D, giocando un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo del calcio e del fosforo, ha un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo. La vit. D, o calciferolo, è un ormone liposolubile necessario per l'assorbimento e l'utilizzo del calcio, in quanto in sua assenza solo il 10-15% del calcio viene assorbito.³ Esiste in due forme: vit. D2, o ergocalciferolo, di origine vegetale, e vit. D3, o colecalciferolo, di origine animale.

Esistono solo pochi alimenti che possono rappresentare una fonte di assunzione di vit. D e tra questi il pesce azzurro, il tuorlo d'uovo, le nocciole e alcuni funghi; al contrario, il latte umano non fornisce un'adeguata quantità di vit. D (circa 20 UI/L). Come integratori orali sono utilizzati sia la vit. D2 che la vit. D3. Esistono varie controversie su quale sia la formulazione migliore; una recente meta-analisi ha suggerito che la D3 sia preferibile alla D2, soprattutto se utilizzata nei regimi di assunzione settimanale o mensile,⁴ mentre in un successivo studio, eseguito su 53 neonati di 1 mese, è stato visto un'uguale capacità nell'innalzare i livelli di 25(OH)D.⁵

Nel 2008 l'American Academy of Pediatrics (AAP)⁶ ha pubblicato le raccomandazioni per una corretta supplementazione di vit. D e tali linee guida, recentemente aggiornate,⁷ concordano con quelle formulate dall'Institute of Medicine (IOM),⁸ che ha proposto come dose giornaliera raccomandata (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) 400 UI per i neonati sotto 1 anno di vita e 600 UI per tutto il resto della popolazione pediatrica (1-18 anni). Tale integrazione dovrebbe iniziare nei primi giorni di vita, indipendentemente dal tipo di allattamento adottato. Per quanto riguarda l'integrazione negli adolescenti, vanno tenute in considerazione le variazioni stagionali di esposizione al sole,⁹ per cui ogni Paese dovrebbe considerare la propria situazione locale e promuovere eventualmente una supplementazione durante l'inverno.

Anche il calcio è necessario per l'accrescimento osseo e la sua assunzione durante l'infanzia e l'adolescenza influenza il raggiungimento del picco di massa ossea. Circa il 99% del calcio si trova nello scheletro e l'assorbimento avviene sia passivamente che attivamente attraverso la vitamina D. La dose raccomandata di calcio per i preadolescenti e gli adolescenti dai 9 ai 18 anni è di 1300 mg/die: 240 ml di latte forniscono circa 300 mg di calcio. Altre fonti sono rappresentate dalle verdure a foglia verde, dai legumi, dalle noccioline e dai succhi di frutta. Sebbene un vario numero di studi abbia dimostrato un effetto positivo della supplementazione del calcio sul contenuto minerale osseo,¹⁰⁻¹¹ una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati ha riscontrato che l'integrazione di calcio non ha effetti sulla densità di massa ossea a livello della spina lombare e del collo del femore; un piccolo effetto positivo è stato rilevato sugli arti superiori e sulla massa ossea totale di circa l'1,7%.¹²

Il magnesio è un altro componente importante della massa ossea.¹³⁻¹⁵ Circa la metà di tutto il Mg⁺ contenuto nell'organismo si reperta nell'osso sulla superficie di idrossiapatite.^{16,17} Gioca un ruolo centrale nell'omeostasi dei minerali, nella regolazione della secrezione e azione del paratormone (PTH)^{18,19} e nell'attivazione della vit. D.²⁰ La dose giornaliera raccomandata è di 240 mg/die per le ragazze di 9-13 anni e di 360 mg/die per le ragazze di 14-18 anni.²¹ Esiste un numero limitato di studi che evidenziano come la supplementazione di Mg⁺ diminuisca il turn over osseo e migliori la massa ossea.^{22,23} In un recente studio condotto su ragazze adolescenti tra gli 8 e i 14 anni è stata somministrata una dose di Mg⁺ di 300 mg/die per circa 1 anno, dimostrando non solo che la dose somministrata è sicura e ben tollerata, ma anche un miglioramento del contenuto minerale osseo a livello dell'anca.²⁴

Oltre all'accrescimento osseo e alla salute dello scheletro è importante che le ragazze abbiano una percentuale di grasso sufficiente a garantire una regolarità mestruale. Avere un ciclo regolare vuol dire produrre concentrazioni ormonali ed in particolare di estrogeni in grado di garantire un buon equilibrio psico-fisico. In questa fase è utile un'integrazione di aminoacidi e vitamine del complesso B oltre ai sali minerali. Questo tipo di supplementazione può essere fatta a cicli anche per non dare l'idea a queste adolescenti di essere malate. Un problema opposto, ma che vede proprio in questo periodo il maggior rischio di sviluppo, è quello relativo al sovrappeso e all'insorgenza della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) con relativa insulino-resistenza. A questo tipo di ragazze, oltre a raccomandare una dieta povera di carboidrati semplici e zuccheri raffinati, è utile somministrare integratori contenenti il mio- o d-chiro-inositolo, sostanze note per la loro azione insulino-sensibilizzante.

Queste sostanze sono vitamine del gruppo B e possono essere somministrate da sole o in associazione a particolari fibre come il glucomannano o a sostanze come la monacolina-K, in grado di controllare il metabolismo lipidico e ridurre i livelli di androgeni che in queste ragazze sono i maggiori responsabili dell'insorgenza di acne e irsutismo.^{25,26} Pertanto l'uso di questo tipo di integratori può essere visto da una parte come prevenzione nei soggetti a rischio e anche come presidio terapeutico nelle ragazze che presentano già i sintomi correlabili a questa sindrome.

■ Età fertile

Dismenorrea

La dismenorrea è un disturbo ginecologico comune che interessa circa il 60% delle donne²⁷ e che può essere distinta in primaria o secondaria.²⁸ Si considera dismenorrea primaria il dolore mestruale

senza la presenza di una patologia pelvica. Il dolore è solitamente ciclico, inizia in genere poche ore prima o appena dopo l'insorgenza della mestruazione e dura per 48-72 ore; viene descritto come crampiforme, sovrapubico e può essere accompagnato da un dolore lombosacrale che si irradia lungo la coscia anteriormente.²⁷⁻²⁹ La dismenorrea primaria è causata dalle prostaglandine che provocano la contrazione del miometrio.^{27,30} La dismenorrea, colpendo sia le adolescenti che le donne adulte, rappresenta un importante problema personale e di salute pubblica, causando assenteismo dal lavoro e dalla scuola. Sono state proposte varie possibilità di trattamento tra cui i contraccettivi orali (CO), i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e anche trattamenti non farmacologici come l'esercizio fisico, l'agopuntura, la TENS (*trans-electrical nerve stimulation*) e integratori alimentari a base di vitamine E, B, C, calcio, magnesio da soli o associati a erbe medicinali.³⁰⁻³³

I FANS, come l'ibuprofene ad esempio, sono efficaci nel trattamento della dismenorrea, ma possono essere controindicati in alcune tipologie di pazienti, come ad esempio in chi soffre di ulcera gastrico-intestinale; inoltre questi farmaci hanno vari effetti collaterali tra cui nausea, dispepsia, diarrea.²⁷ Per tali ragioni, negli ultimi anni, l'uso di sostanze naturali alternative è aumentato esponenzialmente. Ne è un esempio la cannella, che è stata recentemente utilizzata per svariate applicazioni in campo medico. In uno studio randomizzato in doppio cieco, in cui venivano somministrati 420 mg di cannella o placebo a 76 studentesse con dismenorrea primaria, è stata rilevata una riduzione significativa dell'intensità del sanguinamento e del dolore pelvico nel gruppo che assumeva cannella.³⁴ Un'altra sostanza naturale utilizzabile è il finocchio (*Foeniculum vulgare* Mill), una pianta umbellifera.³⁵ È stato dimostrato che sia i semi che l'estratto, l'aneto, di questa pianta aumentano l'appetito, hanno proprietà digestive, lassative ed anti-spastiche.³⁶⁻³⁸ Proprio quest'azione anti-spastica è probabilmente alla base della sua efficacia sulla dismenorrea. È stato inoltre visto che l'aneto, unendosi ai recettori per la dopamina, è in grado di ridurre il dolore.³⁹⁻⁴²

Anche la vitamina E può essere utilizzata nel trattamento della dismenorrea primaria, grazie alla sua attività anti-ossidante che sopprime l'ossidazione dell'acido arachidonico, diminuendo quindi la produzione di prostaglandine.⁴³⁻⁴⁵ Uno studio recente ha riportato che l'associazione vit. E/acido mefenamico è in grado di alleviare maggiormente il dolore rispetto all'acido mefenamico da solo.⁴⁶ È stato osservato che anche la vit. E da sola ha un effetto di sollievo dal dolore. In un altro studio in doppio cieco randomizzato veniva confrontata l'efficacia di un'associazione finocchio/vit. E con l'ibuprofene rilevando che il dolore era minore nel gruppo trattato con finocchio e vit. E, rendendo questa combinazione una valida alternativa per le pazienti che non possono fare uso di FANS.⁴⁷

Sindrome premestruale

La sindrome premestruale (PMS) affligge milioni di donne; è stato infatti stimato che l'80-90% delle donne in età riproduttiva ne sia affetta e che il 3-8% di queste lamenti una sintomatologia severa.⁴⁸ Questo disturbo consiste in una serie di sintomi fisici, emotivi e comportamentali come fatica, irritabilità, edema, ansia, tensione mammaria, sbalzi d'umore, depressione, acne, aumentato appetito, cefalea, scarsa concentrazione, sintomi gastrointestinali, vampate.^{49,50} In accordo con i criteri diagnostici proposti dall'American Psychiatric Association (APA), la PMS si diagnostica attraverso la compilazione di un diario, in cui vengono registrati un minimo di 5 sintomi che persistono durante l'ultima settimana della fase luteale fino ai primi 4 giorni del ciclo successivo per almeno 2 cicli consecutivi, tali da interferire con il lavoro o le normali attività giornaliere.⁵¹

Oltre al trattamento farmacologico tradizionale, sono stati proposti trattamenti a base di vitamine, che sono risultati essere sicuri ed efficaci. La vit. B1, che è stata la prima vitamina idrosolubile scoperta, è fondamentale in numerosi processi dell'organismo, quali l'omeostasi e il metabolismo dei carboidrati, e ha un'azione importante sul sistema nervoso centrale e neuromuscolare. Non ha alcun effetto collaterale, sebbene un uso prolungato possa causare cefalea e, a volte, palpitazioni.⁵² La vit. B1 è utilizzata per trattare nausea e vomito ed ha anche un'azione sulla depressione, la fatica, la dismenorrea e i crampi muscolari.⁵³

In uno studio randomizzato in doppio cieco è stato visto che la somministrazione di vit. B1 riduce i sintomi fisici e psichici della PMS rispetto al placebo.⁵⁴ Un altro possibile trattamento proposto è il Mg+, in quanto è stato osservato che i suoi livelli all'interno degli eritrociti e dei leucociti di donne con PMS risultano diminuiti rispetto alle altre donne.⁵⁵ Anche la vit. B6, agendo sulla sintesi delle prostaglandine e degli acidi grassi ed aumentando i livelli di serotonina e dopamina, può avere un ruolo centrale nel trattamento della PMS. Alcuni ricercatori hanno dimostrato come la carenza di vit. B6 diminuisca la dopamina a livello renale e incrementi l'escrezione di sodio, che provoca l'accumulo di liquidi che causa edema e gonfiore. La somministrazione di vitamina B6 dovrebbe quindi ridurre la sintomatologia della PMS.²⁴

Sebbene alcuni studi riportino un'associazione inversa tra i livelli di vit. D e il rischio di depressione,^{56,57} fibromialgia,⁵⁸ dismenorrea⁵⁹ e fibromi uterini,^{60,61} l'utilità della supplementazione con vit. D nella prevenzione e nel trattamento della PMS deve essere ancora chiarita. In uno studio è stato visto che le donne che assumono 400 UI di vit. D al giorno hanno il 40% di rischio in meno di avere una diagnosi di PMS nei 2-4 anni successivi se paragonate alle donne che ne assumono 100 UI/die.⁶²

Iperandrogenismo

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è il più comune disordine endocrino nelle donne in età riproduttiva, presente in più del 18% della popolazione femminile.⁶³ La PCOS è caratterizzata dalla presenza di ovaie micropolicistiche, disfunzioni mestruali, infertilità e iperandrogenismo clinico (irsutismo e/o acne) e/o biochimico (androgeni elevati).⁶⁴ È anche associata ad una maggiore incidenza dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari (CVD), tra cui un aumento della prevalenza di aterosclerosi subclinica, diabete di tipo 2 e dislipidemia.^{65,66} Inoltre è presente una stretta associazione tra obesità, insulino-resistenza e PCOS.⁶⁷⁻⁶⁹ Studi osservazionali hanno trovato delle correlazioni tra i markers di iperandrogenismo e la vit. D.

È stato visto che le donne affette da irsutismo hanno livelli inferiori di 25-OH-D in base al BMI rispetto ai controlli (17 vs 29 ng/ml, rispettivamente)⁷⁰ e che donne con irsutismo e PCOS hanno livelli più bassi rispetto alle donne PCOS senza irsutismo (21,4 vs 26,8 ng/ml, rispettivamente).⁷¹ Nelle donne con PCOS, i livelli di 25-OH-D sono stati associati positivamente con i livelli di SHBG⁷¹⁻⁷³ e negativamente con il grado di irsutismo,^{71,72} il *free androgen index* (FAI),^{72,73} il testosterone totale e il deidroepiandrosterone solfato.⁷⁴

Ci sono pochi studi sull'effetto della supplementazione di vit. D sui markers di iperandrogenismo e si è visto che agiscono sui livelli di testosterone, SHBG e FAI.^{75,76}

Altra possibilità di integrazione è rappresentata dall'inositolo, uno zucchero carbociclico, con proprietà insulino-sensibilizzante. Due diversi stereoisomeri sono attualmente impiegati nel trattamento della

PCOS: il myo-inositolo e il d-chiro-inositolo. Il myo-inositolo è l'isoforma dell'inositolo più abbondantemente rappresentato in natura; da questo, grazie all'azione di un'epimerasi, viene sintetizzato il d-chiro-inositolo. Questa reazione, dipendente dall'insulina, ha luogo prevalentemente nei tessuti insulino-sensibili, quali il fegato e il muscolo. Entrambi gli stereoisomeri presentano in vivo un'azione insulino-simile e infatti il d-chiro-inositolo viene incorporato in un fosfolipide di membrana, l'inositolo-fosfoglicano, coinvolto nella trasduzione del segnale intracellulare dell'insulina.

L'interazione dell'insulina con il suo recettore può attivare questa via di trasduzione alternativa, causando l'idrolisi del fosfolipide e la formazione di messaggeri intracellulari coinvolti nel metabolismo ossidativo anziché non-ossidativo del glucosio. La somministrazione di d-chiro-inositolo in donne con PCOS ha portato a una riduzione dei livelli sierici di testosterone e un miglioramento del tasso di ovulazione e dei parametri metabolici quali pressione arteriosa e trigliceridi.⁷⁷ Questi stessi risultati sono stati confermati in modo indipendente da Gerli et al.⁷⁸ con uno studio doppio cieco, controllato, randomizzato su 283 donne con PCOS, nel quale è stato dimostrato un incremento di circa 2 volte della percentuale di ovulazione nonché dei livelli di colesterolo HDL in donne che hanno assunto d-chiro-inositolo; tali effetti concordano con un miglioramento della sensibilità all'insulina. Risultati simili sono stati ottenuti dopo somministrazione orale di myo-inositolo, precursore del d-chiro-inositolo.^{79,80}

Tenendo conto che il trattamento dei disturbi dermatologici è un ulteriore obiettivo della terapia delle donne affette da PCOS, il myo-inositolo è stato testato per valutare gli effetti sul profilo lipidico e sulla sensibilità all'insulina nelle donne affette da irsutismo.⁸¹ La sua somministrazione in 46 donne irsute ha ridotto in modo significativo sia l'irsutismo che l'iperandrogenismo e migliorato l'anomalo profilo metabolico di queste pazienti. È stata riscontrata una riduzione degli androgeni totali, dell'FSH e dell'LH, con un aumento delle concentrazioni dell'estradiolo.

Queste osservazioni sono in accordo con i comprovati effetti benefici dell'inositolo nel ridurre l'insulino-resistenza, migliorare la funzione ovarica e ridurre l'iperandrogenismo⁸² e le manifestazioni cutanee a esso associate, in maniera sovrapponibile a quelli della metformina.^{83,84} Il myo-inositolo possiede inoltre un'azione positiva nelle donne PCOS-simili sottoposte a tecniche di procreazione assistita⁸⁵ e quando associato alla monacolina riduce i livelli degli androgeni e del profilo lipidico.²⁵

Prevenzione e trattamento della cellulite

Con il termine cellulite ci si riferisce a una locale alterazione del rilievo cutaneo che acquisisce un aspetto a buccia d'arancia. Questa alterazione si forma poiché i lobuli di grasso sporgono fuori dalla struttura di collagene e penetrano nel derma. Questo fenomeno si manifesta principalmente sui fianchi e sulle cosce, ma può estendersi anche ad altre aree, come l'addome. Il problema, che inizia solitamente nel periodo dell'adolescenza, è presente a vari gradi in circa il 90% delle donne.⁸⁶⁻⁸⁸

Sebbene la cellulite sia un fenomeno che coinvolge le cellule adipose, non è tipica della sola obesità in quanto anche le donne con un normale BMI ne possono essere affette, anche se l'essere in sovrappeso può essere un'aggravante. Rappresentano ulteriori fattori di rischio: la predisposizione genetica, alterazioni ormonali, terapie che causano ritenzione di liquidi, stile di vita sedentario, prolungati periodi di immobilità, l'uso abituale di vestiti attillati, fumo, eccesso di alcol, sbagliate abitudini alimentari, stress.⁸⁹ Infine, l'insufficienza venosa, patologie renali, alterazioni metaboliche e disturbi gastrointestinali sono tra i principali disturbi associati con la cellulite.⁸⁹

L'esatta eziologia della cellulite è ancora materia di dibattito, ma la maggioranza degli autori concorda nel coinvolgimento di una ridotta microcircolazione, edema, ipertrofia degli adipociti localizzata, stress ossidativo e un persistente basso grado di infiammazione, combinato ad alterazioni della matrice extracellulare.⁹⁰⁻⁹⁴ Anche l'estensibilità e l'elasticità della pelle risultano alterate.⁹⁵

La patogenesi potrebbe essere innescata da un'attivazione delle metallo-proteinasi (MMPs) indotta dagli ormoni che, indebolendo le pareti capillari e interrompendo l'integrità della matrice extracellulare,⁹⁶ determinerebbero la fuoriuscita di liquido dai vasi, con reclutamento di cellule infiammatorie e ulteriore rilascio di MMPs. Nel tentativo di riparare il danno, la matrice alterata diventa fibrosclerotica,⁹² mentre gli ormoni, stimolando l'attività metabolica degli adipociti, ne aumentano il volume. I lobuli ipertrofici iniziano a esercitare quindi una pressione sui capillari circostanti, aggravando la già fragile e ostacolata circolazione.⁹⁵

Come prevenzione e trattamento della cellulite si utilizzano preparazioni fitoterapiche che hanno un effetto sul tessuto adiposo, sul tessuto connettivo e migliorano la microcircolazione. Possono essere usati per via orale, a livello topico o per via transdermica. Gli ingredienti possono essere la caffeina, il retinolo, la forskolina (*Coleus forskohlii*), il loto (*Nelumbo nucifera*), la carnitina e l'escina. La caffeina, la cui azione dimagrante è confermata in letteratura, è in grado di attivare la lipolisi inibendo l'azione della fosfodiesterasi e aumentando i livelli di adenosina monofosfato negli adipociti.^{87,97} Numerosi studi sottolineano come l'associazione del trattamento con caffeina ad altre preparazioni possa aumentare gli effetti terapeutici. Infatti l'associazione di caffeina e di estratto di *N. nucifera* aumenta i benefici di una dieta equilibrata nel trattamento della cellulite,⁹⁸ mentre l'associazione di caffeina, carnitina, forskolina e retinolo migliora i parametri della cellulite.⁹⁹ Inoltre un'associazione di retinolo, caffeina e ruscogenina aumenta la microcircolazione migliorando quindi l'aspetto a buccia d'arancia.¹⁰⁰ Anche i singoli ingredienti hanno una documentata attività anti-cellulite: infatti il retinolo migliora da solo lo spessore della pelle nelle pazienti con cellulite. L'escina, derivante dall'ippocastano, è un altro ingrediente che ha trovato applicazione come anticellulite, in quanto rafforza i capillari e limita l'edema.^{101,102}

La *Centella asiatica* è un comune ingrediente usato nei cosmetici anti-cellulite e anti-strie. Mentre le metilxantine (caffeina, teobromina, teofillina) hanno un documentato effetto lipolitico, l'estratto di *Centella asiatica* sembra agire normalizzando il metabolismo delle cellule del tessuto connettivo, regolando la microcircolazione e aumentando il metabolismo di lisina e prolina, con conseguente aumento, nel tessuto connettivo, della sintesi di procollagene e mucopolisaccaridi, che di questi aminoacidi sono molto ricchi. Dati in letteratura dimostrano, inoltre, come la centella migliori la nutrizione dei tessuti e stimoli la vascolarizzazione del tessuto connettivo.¹⁰³

Gli effetti benefici del trattamento della cellulite con la *Centella asiatica* sono confermati solo da pochi studi che, oltretutto, non hanno usato criteri standard per valutare il progresso del trattamento e che spesso non hanno un gruppo di controllo interno. Uno studio istopatologico condotto in doppio cieco che coinvolgeva 35 pazienti ha valutato la grandezza degli adipociti nella regione gluteo-femorale e nella regione del deltoide.

A 20 partecipanti allo studio sono stati somministrati 60 mg di estratto di *Centella asiatica* al giorno e ai controlli è stato somministrato del placebo. I risultati dimostrano, nel gruppo che assumeva la centella, una riduzione del diametro degli adipociti in entrambe le regioni studiate, con una predominanza della regione gluteo-femorale, associata a una riduzione della fibrosi tra gli adipociti.¹⁰⁴

Donne che fanno uso di contraccettivi orali

I contraccettivi orali sono i farmaci più usati dalle donne in periodo riproduttivo nei Paesi sviluppati¹⁰⁵ e contengono una combinazione di estrogeni e progestinici. Gli ormoni sessuali interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone e in particolare gli estrogeni incrementano la ritenzione di sodio. Pertanto, l'uso dei CO, causando ritenzione idrica, può promuovere sintomi come edema e aumento di peso corporeo.^{106,107}

Tra i trattamenti naturali che potrebbero aiutare a ridurre questi effetti collaterali c'è la *Centella asiatica*, che contiene una varietà di ingredienti, tra cui asiaticoside (un glucoside triterpenico), brahmoside e brahminoside (entrambi i glicosidi saponina), madecassoside (un glucoside con forti proprietà anti-infiammatorie), l'acido madecassico, tiamina, riboflavina, piridossina, vitamina K, aspartato, glutammato, serina, treonina, alanina, lisina, istidina, magnesio, calcio e sodio.¹⁰⁸ La *Centella asiatica* ha effetti benefici sul sistema venoso; è stato, infatti, dimostrato che la frazione triterpenica della centella è efficace nel migliorare le alterazioni della parete venosa nell'ipertensione venosa cronica e nel proteggere l'endotelio venoso.¹⁰⁹ Inoltre, induce la sintesi del collagene e di altre proteine dei tessuti da parte dei fibroblasti nella parete venosa, e stimola il rimodellamento del collagene intorno alla parete venosa. La *Centella asiatica* è attiva sul microcircolo nella microangiopatia venosa e diabetica e può migliorare segni e sintomi di ipertensione venosa ed edema.¹⁰⁹⁻¹¹¹ In conclusione, le diverse azioni benefiche della centella sul sistema venoso e sul tessuto connettivo la rendono utile per il trattamento dei problemi venosi e della ritenzione di liquidi indotta da CO.

A partire dal 1960, un certo numero di studi ha suggerito che l'uso di contraccettivi orali può avere un impatto negativo sui livelli di folato.¹¹²⁻¹¹⁵ Tra i possibili meccanismi con cui i CO possono interferire con la riduzione dei livelli di folati ci sono sicuramente il malassorbimento di folato, una maggiore escrezione di folati nelle urine e un accelerato metabolismo dei folati attraverso l'induzione di enzimi microsomiali che richiedono acido folico.¹¹⁶ Poiché è stato dimostrato che il ritorno a un livello normale di folati avviene dopo circa 3 mesi dall'interruzione del CO, una supplementazione dietetica con acido folico deve essere presa in considerazione per le donne che pianificano una gravidanza subito dopo la sospensione dei contraccettivi orali. Sebbene siano necessari ulteriori studi per comprendere meglio il rapporto tra uso di CO e livelli di folati, la supplementazione di acido folico nelle donne che usano contraccettivi orali dovrebbe essere valutata.

La vit. B2, detta anche riboflavina, è una vitamina idrosolubile presente sia nei tessuti animali che in quelli vegetali,¹¹⁷ essenziale in quanto coinvolta in processi chiave del metabolismo, quali la crescita cellulare e la produzione di energia. In particolare, sotto forma di flavina mononucleotide (FMN) e flavina adenina dinucleotide (FAD), la vit. B2 è fondamentale per una serie di reazioni che coinvolgono carboidrati, aminoacidi e lipidi, nonché nella conversione di acido folico e vit. B6 nella loro forma attiva.^{117,118} Alcuni studi hanno dimostrato che la carenza di riboflavina è comune nelle donne in età fertile e di un livello socioeconomico basso, e che l'uso di contraccettivi orali aggrava tale deficit.¹¹⁹ Uno studio successivo ha dimostrato che gli integratori vitaminici inducono un significativo miglioramento nelle carenze preesistenti di vit. B2 in donne che sono in trattamento con CO a basso dosaggio.¹²⁰ Complessivamente, questi risultati suggeriscono che la supplementazione di vit. B2 nelle donne che assumono contraccettivi orali può essere importante soprattutto nelle aree geografiche dove la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi è comune.¹²¹

La vit. B6 è una vitamina idrosolubile presente in molti alimenti. Con il termine vit. B6 si indicano sei composti coinvolti in numerose funzioni fisiologiche; infatti partecipano a più di 100 reazioni enzimatiche, principalmente nel metabolismo delle proteine.¹²² La vit. B6 ha inoltre un ruolo chiave nella biosintesi dei neurotrasmettitori; per esempio, è necessaria per la conversione del triptofano in niacina e serotonina. Di conseguenza, una carenza di vit. B6 può causare bassi livelli di serotonina e/o alterazione della conversione del triptofano in niacina. La vit. B6 è importante per mantenere livelli normali di omocisteina; inoltre, è coinvolta nella gluconeogenesi, nella glicogenolisi e nella formazione dell'emoglobina.¹²³ È stato riportato che l'uso di CO diminuisce i livelli di vit. B6; poiché bassi livelli di vit. B6 sono associati ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso e arterioso (TE), è possibile ipotizzare che l'uso di CO aumenti il rischio di TE.¹²⁴ Complessivamente, i risultati più recenti sui CO a basso dosaggio confermano i dati precedenti e suggeriscono che la supplementazione può essere necessaria per mantenere adeguati livelli di vitamina B6 nelle donne che assumono CO.¹²⁵

La vit. B12 (nota anche come cobalamina) è un nutriente essenziale che svolge un ruolo significativo nel metabolismo cellulare, soprattutto nella sintesi e regolazione del DNA, ma anche nella sintesi e produzione di energia dagli acidi grassi. Numerosi studi hanno evidenziato bassi livelli sierici di vit. B12 in donne che usano contraccettivi orali, rispetto a controlli.¹²⁶⁻¹²⁹ Anche se vi è una stretta correlazione tra folati e vit. B12, i meccanismi che determinano bassi livelli sierici di vit. B12 in pazienti che usano CO sembrano essere diversi da quelli che causano bassi livelli sierici di folato; infatti la terapia con folati non corregge i bassi livelli sierici di vit. B12 nelle donne che usano CO.^{129,130} I meccanismi attraverso i quali i livelli sierici di vit. B12 sono ridotti non sono completamente compresi.

La vit. C è una vitamina solubile in acqua che agisce come cofattore in una serie di reazioni metaboliche che includono la sintesi del collagene, di carnitina e catecolamine e nel metabolismo della tirosina; è anche coinvolta nel mantenimento degli ioni metallici (quali ferro e rame) nelle loro forme ridotte e serve come "spazzino" per radicali liberi. La carenza di questa vitamina porta a una varietà di anomalie cliniche che includono scorbuto, scarsa guarigione delle ferite, instabilità vasomotoria e del tessuto connettivo. Si è visto che i livelli di vit. C nelle piastrine e nei leucociti sono ridotti in pazienti che usano contraccettivi orali, in particolare quelli contenenti estrogeni; pertanto è stato ipotizzato che l'estrogeno aumenti il metabolismo della vit. C.¹³¹⁻¹³⁴ È stato suggerito che la variazione dei livelli ematici è la conseguenza di un'alterazione dell'assorbimento tissutale che provoca cambiamenti nella distribuzione della vitamina.¹²¹ Altri autori hanno evidenziato come un adeguato apporto dietetico di acido ascorbico garantisca il mantenimento di normali livelli di acido ascorbico anche in donne che assumono CO per periodi da sei mesi a sette anni. Tuttavia, la situazione potrebbe essere diversa per i pazienti che hanno una dieta povera, abitudini malsane o una patologia di malassorbimento.¹³⁵

La vit. E fa parte di un gruppo di potenti antiossidanti liposolubili. Buone fonti alimentari di vitamina E sono gli oli vegetali e le margarine. La vit. E si trova anche in frutta e verdura, cereali, noci, semi e cereali fortificati. Alcuni autori¹³⁶ hanno dimostrato che i contraccettivi orali combinati diminuiscono i livelli di tocoferoli nel plasma e, di conseguenza, hanno proposto che le donne che assumono questi farmaci facciano un'integrazione di vit. E.

Gravidanza

Periodo pregravidico

Il concepimento, l'impianto e lo sviluppo iniziale della gravidanza, ma anche lo sviluppo placentare, richiedono energia e micronutrienti, tra cui le vitamine, sebbene ad oggi le dosi esatte di questa supplementazione non siano state chiaramente definite (**Figura 1**).

La malnutrizione è determinata da un inadeguato apporto di sostanze nutritive fondamentali presenti in una dieta corretta; questo può voler dire scarso apporto di macro- e micronutrienti (magrezza patologica), eccessivo apporto di nutrienti (obesità), eccessivo apporto di sostanze inappropriate (alcolismo).

Per questo la malnutrizione rappresenta un argomento di sanità pubblica di interesse mondiale, soprattutto per le popolazioni comprendenti gruppi vulnerabili quali i bambini, gli anziani e le donne in gravidanza e in allattamento. È fondamentale sapere che il giusto apporto di micro- e macronutrienti preserva da patologie quali il parto pretermine e il basso peso alla nascita, e supporta la salute della donna durante la gestazione. I micronutrienti sembrano avere effetto sulla gravidanza tramite la loro influenza su enzimi, trascrizione e trasduzione del segnale.¹³⁷

Negli anni passati studi clinici hanno dimostrato come l'uso di multivitaminici in epoca preconcezionale fosse protettivo nei confronti di patologie gravidiche quali la preeclampsia,^{138,139} i rallentamenti di crescita e il parto pretermine,^{140,141} ipotizzando che potessero agire proprio sullo sviluppo e la funzione placentare;^{142,143} questo perché è stato dimostrato che le morti fetali in utero nella maggior parte dei casi riconoscono come causa eziologica una disfunzione placentare nelle sue fasi iniziali di sviluppo.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

L'utilizzo di folato, da solo o contenuto in un multivitaminico, è raccomandato prima e nelle fasi iniziali della gravidanza, principalmente per il suo chiaro ruolo nella prevenzione dei difetti del tubo neurale.^{147,148} Per questo è molto importante da parte del ginecologo ricordare alla donna, ad ogni visita in età fertile,

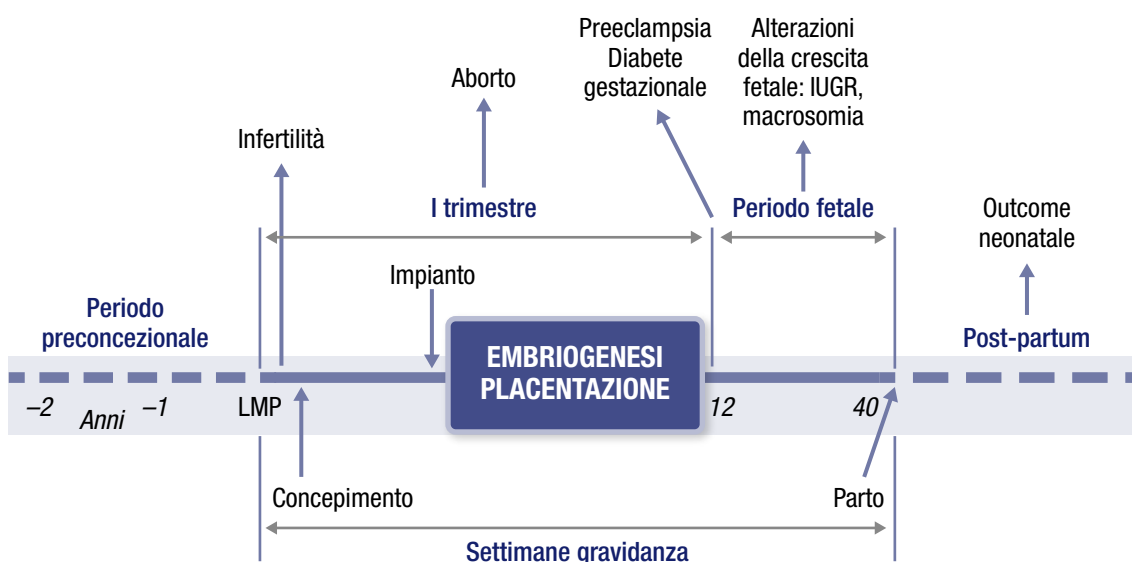


Figura 1. Influenza delle vitamine nelle varie fasi della vita femminile: dal periodo preconcezionale fino al post-partum.

l'importanza di assumere acido folico quando esprime il desiderio di intraprendere una gravidanza. È inoltre importante ricordare di seguire una dieta variata e ricca di nutrienti contenenti questa sostanza.

Nonostante quanto detto l'utilizzo di multivitaminici, ma non di folato, in epoca preconcezionale risulta ancora controverso e sono numerosi gli studi in letteratura che cercano di focalizzare l'attenzione proprio su questo aspetto¹⁴⁹ (**Tabella 1**).

Durante la gravidanza

Esistono in commercio numerosi integratori che, in varia misura e modalità, vengono prescritti alla donna in gravidanza senza che sia stata fatta una valutazione dell'effettivo fabbisogno, in modo da correlarlo con le sostanze presenti nel prodotto. Particolare attenzione dovrebbe essere data all'anamnesi della donna prima dell'inizio della maternità. Conoscere le caratteristiche del ciclo mestruale, se irregolare in termini di quantità e durata, la familiarità verso alcune patologie dismetaboliche quali diabete di tipo 2 o ipotiroidismo, lo stato della pressione arteriosa, il peso corporeo con il suo BMI, aiuta a personalizzare la prescrizione di un integratore rispetto a un altro, in modo da correggere condizioni deficitarie (anemia sideropenica, elettroliti sotto i limiti della norma, pH urinario basso) e nello stesso tempo a rispondere alle domande di prevenzione di patologie neonatali e gravidiche da parte delle donne. Cosa e quali dosi deve contenere un integratore per rispondere al meglio al fabbisogno aumentato di una donna in stato di gravidanza?

Per quanto riguarda le vitamine, è importante ricordare che è possibile trovarle in piccole quantità in molti cibi e che sono necessarie per le regolari funzioni metaboliche poiché intervengono in molte reazioni enzimatiche. Tra le varie vitamine assumono particolare rilievo quelle del complesso B, le vit. A e D, l'acido folico o vit. B9. L'acido folico è sufficiente come promotore della formazione dei globuli rossi, come regolatore di un normale sviluppo del feto e delle cellule nervose, a patto che venga somministrato in concentrazioni adeguate, che non dovrebbero essere inferiori a 400 mcg.

Nelle donne non anemiche, inoltre, è raccomandato l'utilizzo intermittente di folato e ferro al fine di prevenire lo sviluppo di anemia in gravidanza e migliorare l'outcome della gravidanza stessa.

Tabella 1. Principali funzioni dei micronutrienti nel periodo periconcezionale

Micronutriente	Funzione
Folato	Implicato nella replicazione del DNA (ciclo cellulare)
Vit. B12	Conversione di omocisteina in metionina come cofattore della metionina sintetasi
Vit. B6	Metabolismo di aminoacidi, lipidi, e glicogeno come coenzima; implicato in gluconeogenesi e biosintesi di neurotrasmettitori
Vit. A	Crescita e differenziazione di cellule e tessuti
Antiossidanti	Protezione contro i radicali liberi dell'ossigeno
Ferro	Ematopoiesi, metabolismo di acidi nucleici, trasportatore di ossigeno ai tessuti tramite emoglobina, trasporto di elettroni nelle cellule, parte integrante di sistemi enzimatici
Zinco	Funzione catalitica, strutturale e regolatoria come cofattore di numerosi enzimi
Rame	Neurotrasmettitore, difesa contro radicali liberi, interviene nella maturazione dei neuropeptidi, fosforilazione ossidativa

È stimato che il 41,8% delle donne gravide di tutto il mondo sia anemico.¹⁵⁰ Di queste, circa la metà ha un'anemia da carenza di ferro,¹⁵¹ mentre nell'altro 50% le cause di anemia sono da ricercarsi in stati carenziali di folato, vitamina B12 o vitamina A, infezioni croniche e disturbi ad esse correlati.

Le vitamine del complesso B (B1, B2, B6) sono utili per la formazione dei globuli rossi, per le funzioni cerebrali e come coenzimi nelle varie reazioni metaboliche della vit. B1, che possiede anche un'azione polimerizzante e vasodilatatrice.

Riguardo la vit. A, essa risulta utile nel promuovere la crescita delle ossa e lo sviluppo dentale e possiede azioni preventive nei confronti dei disturbi visivi. Naturalmente sono importanti le concentrazioni di vit. A presenti nei vari integratori: concentrazioni di 3500 UI esplicano al massimo le loro potenzialità senza essere teratogene. Recentemente è stato ipotizzato un ruolo preventivo della vit. A nei riguardi della formazione e crescita dei fibromi uterini. Il meccanismo d'azione si basa su un'attività antiestrogenica a livello della cellula miometriale. Essendo la gravidanza un importante stimolo per la crescita dei miomi uterini, la supplementazione di vit. A sin dalla prima fase della gravidanza può risultare utile nel controllare la crescita dei miomi impedendo che raggiungano dimensioni tali da poter compromettere l'outcome della gravidanza.

Il contenuto in minerali di un integratore da somministrare in gravidanza rappresenta un punto di forza, in quanto minerali come calcio, magnesio, fosforo e zinco rappresentano elementi indispensabili per la formazione dello scheletro fetale e per il mantenimento dell'integrità di quello materno. Il magnesio, inoltre, possiede azioni antiacide, rinforza lo smalto dei denti, ha azione stimolante sulla funzione muscolare e nervosa e normalizza il ritmo cardiaco. Lo zinco, oltre a promuovere una crescita regolare del feto, in associazione alle vit. C ed E, esercita una spiccata azione antiossidante in grado di avere effetti preventivi nei confronti della preeclampsia.

Poiché le donne affette da obesità e diabete gestazionale risultano più a rischio di malformazioni a carico del feto dovute all'eccessivo passaggio placentare di nutrienti che si rilevano embriotossici mediante processi di stress ossidativi, l'azione antiossidante degli integratori sembrerebbe essere utile anche in donne obese in stato di gravidanza. Un preparato multivitaminico ad azione antiossidante potrebbe prevenire tali malformazioni in associazione a una dieta ipocalorica. Non va trascurato l'apporto del ferro, che in concentrazioni adeguate – come 30 mg – e soprattutto se somministrato dall'inizio della gravidanza previene e cura l'anemia sideropenica dovuta a una dieta carente o a un aumentato fabbisogno. A queste dosi è in grado di stimolare la produzione di emoglobina da parte del midollo osseo.

In ultimo, ma non per importanza, un cenno sulla dieta. Purtroppo anche in Italia, come sempre di più nel mondo industrializzato, gli stili di vita hanno portato ad allontanarsi dalla dieta mediterranea, riducendo il consumo di frutta, verdura e pesce in favore di carboidrati semplici e lipidi saturi. Questo cambiamento può avere un effetto negativo anche sul rischio di apporti sub-ottimali di alcuni minerali e vitamine che, come abbiamo visto, sono essenziali per il fabbisogno di madre e feto.

Per quanto riguarda la frutta e la verdura, è importante considerare i processi di distribuzione, conservazione e trasformazione degli alimenti, comuni nei Paesi industrializzati, ma che possono ridurre significativamente il contenuto di alcune vitamine, soprattutto quelle più sensibili a calore e luce come folati e vitamine del gruppo B. In merito al pesce, è consigliabile consumare due porzioni di pesce a settimana, includendo le varietà più ricche di LC-PUFA omega-3 (pesce azzurro). Si ritiene così di poter apportare il giusto quantitativo di DHA, senza superare il livello accettabile

di contaminanti. Va poi sottolineato che alcune categorie di donne sono più a rischio di carenze nutrizionali; le obese, ad esempio, hanno un rischio aumentato di deficit di vitamina D, le fumatrici hanno spesso livelli più bassi di DHA nel latte materno e le donne che seguono una dieta vegetariana/vegana invece sono esposte a un maggior rischio di carenza di vitamine B12, D e calcio. Per questo andrebbe individuata un'attività di screening per ogni paziente, allo scopo di identificare possibili stati carenziali alimentari.

Post-partum

Una volta avvenuto il parto, alla donna in puerperio viene generalmente prescritto un prodotto a base di ferro per consentire un più rapido ripristino dei normali livelli di emoglobina, per un periodo limitato di circa 20-30 giorni. Si ritiene che continuare ad assumere un integratore come quello preso durante la gravidanza aiuti la donna nella produzione e qualità del latte, prevenendo nello stesso tempo il rischio di astenia e stanchezza tipico dei primi mesi del post-partum.

Il neonato si affida sulla disponibilità di vit. A nel latte materno per formare i suoi depositi, mantenere una crescita rapida e armoniosa e sviluppare il suo sistema immunitario, in quanto la vit. A possiede una scarsa capacità di passare la placenta.^{152,153} Il colostro contiene concentrazioni di vit. A e di beta-carotene più elevate rispetto al latte.^{154,155}

Anche i tempi di ingestione del colostro sembrano giocare un ruolo nell'efficienza dell'assorbimento intestinale della vit. A. Si ipotizza che, durante l'allattamento, una grande percentuale della vit. A della dieta è diretta alla ghiandola mammaria anziché al fegato, al contrario di quanto avviene al di fuori dell'allattamento.¹⁵⁶

Una lieve diminuzione dei livelli circolanti materni di vit. A si realizza di solito alla fine della gravidanza. Tale diminuzione è probabilmente la conseguenza di una maggiore diffusione della vit. A dal sangue alla ghiandola mammaria (probabilmente a causa di un aumento dei recettori mammari per RBP-retinolo) per consentire la formazione di colostro.

Come nel caso della vit. A, i livelli circolanti di vit. E alla nascita sono molto bassi. Di conseguenza l'assunzione di vit. E attraverso il latte è di massima importanza per fornire al neonato un'adeguata difesa antiossidante e per stimolare lo sviluppo del suo sistema immunitario.^{157,158} L'anemia emolitica nel neonato, per esempio, dovuta alla perossidazione lipidica nelle membrane eritrocitarie, è uno dei sintomi della carenza di vit. E nelle fasi iniziali della vita. La membrana eritrocitaria dei neonati, infatti, è particolarmente suscettibile al danno ossidativo.

Il notevole aumento del contenuto di vit. E nei tessuti del corpo neonatale e in particolare nel fegato dopo la nascita è attribuito all'ingestione di colostro e di latte. Sono necessari alcuni giorni dopo la nascita per raggiungere livelli sierici di vit. E paragonabili a quelli degli adulti.¹⁵⁹ Il colesterolo LDL ha un ruolo cruciale per il metabolismo del colesterolo e della vit. E.

Contrariamente al trasferimento placentare, il trasferimento attraverso colostro e latte può essere aumentato tramite una maggiore ingestione di vit. E da parte della madre.¹⁶⁰ Per tutto quello che si è detto il fabbisogno di queste vitamine tende ad aumentare durante la gravidanza e l'allattamento.

Menopausa

Perimenopausa

Gli estrogeni, durante la vita fertile, hanno un ruolo fondamentale nel modificare la sintesi, la liberazione e il metabolismo di numerosi neurotrasmettitori, tra i quali la dopamina e la melatonina, che sono responsabili della modulazione dei sistemi ipotalamico e limbico. Risulta quindi evidente che il decremento dei livelli di estrogeni a partire dal periodo peri-menopausale fino alla menopausa conclamata si accompagna a un'alterata funzione di molti sistemi della donna, in particolare la termoregolazione e la stabilità vasomotoria.^{161,162}

Alcuni fattori legati alla menopausa influenzano inoltre la percezione di qualità della vita da parte della paziente (**Tabella 2**). Alcuni sono sintomi tipici della carenza estrogenica, come i sintomi vasomotori o/e i disturbi del sonno, i disturbi del trofismo urogenitale quali irritazione, secchezza vaginale, disturbi della minzione; altri disturbi psicologici ed emotivi, quali ansia, irritabilità, umore depresso, ridotta capacità di concentrazione, senso di fatica ecc., non sono invece esclusivamente riconducibili alla carenza estrogenica. Le modificazioni dell'immagine corporea, con l'atrofia cutanea, l'aumento ponderale e la distribuzione addominale del grasso corporeo, di tipo androide, sono in parte legate alla carenza di estrogeni e possono avere ripercussioni negative nella vita sociale e interpersonale delle donne.

In questo contesto la medicina ha saputo proporre negli ultimi anni nuovi strumenti di indagine e conoscenza, non più limitati solo alla rilevazione dei segni fisici e di laboratorio (valutazione oggettiva), ma anche indagini più ampie atte a valutare lo stato soggettivo di salute della donna che aiutino a stimare meglio i potenziali benefici di terapie sostitutive. L'indice di Kupperman è quello che ancora oggi viene preso come riferimento per valutare lo stato basale della donna e l'efficacia dei vari trattamenti.¹⁶³ Negli ultimi anni si sono affermati come terapie i fitoestrogeni, sostanze che oltre a rappresentare una buona alternativa alla terapia ormonale sostitutiva si sono dimostrate in grado di esercitare una spiccata attività antiossidante e antinfiammatoria.

Gli integratori che oltre ai fitoestrogeni contengono vit. D e calcio sono indicati nella prevenzione dell'osteoporosi poiché, grazie alla loro azione combinata, sono in grado di aumentare l'assorbimento di calcio a livello intestinale e quindi favorirne l'apposizione a livello dell'osso, rendendolo meno fragile.

Negli anni sono state messe in commercio numerose associazioni tra fitoestrogeni e sostanze vitaminiche e sali minerali. Recentemente l'attenzione delle aziende farmaceutiche si è focalizzata su alcune sostanze

che contrastino quanto più possibile i disturbi neurovegetativi delle donne in peri- e post-menopausa.

Tabella 2. Fattori legati alla menopausa che influenzano la qualità della vita

Sintomi vasomotori e disturbi del sonno
Disturbi psicologici ed emotivi
Disturbi urogenitali e sessuali
Modificazione dell'immagine corporea
Osteoporosi: mal di schiena, fratture
Malattie cardiovascolari
Malattia di Alzheimer

Tra le sostanze naturali più valutate meritano particolare menzione magnolia, lattobacilli, vit. D e calcio, che vanno ad agire proprio sui disturbi che le donne lamentano più frequentemente.¹⁶⁴ Sostanze quali vitamina D e calcio sono molto conosciute per le loro attività sull'osso e quindi nella prevenzione di osteopenia e poi, nel tempo, osteoporosi.

Un sintomo fastidioso che spesso si associa alle vampate in un gran numero di donne è rappresentato da uno stato d'ansia che spesso induce un profondo stato di prostrazione psicologica; questa condizione è spesso correlata anche a un senso di stanchezza e astenia, con un peggioramento della qualità del riposo e una diminuzione delle ore effettive di sonno.

Per quanto riguarda questo sintomo sono ben conosciute le spiccate proprietà anti-ansigene dell'estratto di magnolia,¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ che ha virtù tranquillanti e rasserenanti senza però provocare sonnolenza nelle ore diurne, e che soprattutto risulta privo di quegli effetti collaterali che caratterizzano gli ansiolitici. I principali principi attivi sono il magnolio e l'honokiolo che hanno capacità modulanti sui recettori GABA-A del sistema limbico cerebrale, ovvero il centro deputato alle emozioni e ai sentimenti. Questo spiega come questa sostanza sia in grado di avere effetti benefici sulle alterazioni del ritmo sonno-veglia, tramite azioni calmante, miorilassante e riequilibrante.

Poiché durante la post-menopausa l'aumento di peso rappresenta una condizione clinica che interessa molte donne, e nella maggior parte dei casi è legato all'ansia, questo circolo vizioso si trasforma in un maggior senso di fame con predilezione per i cibi contenenti carboidrati e zuccheri semplici che danno un senso di appagamento psico-fisico.

Per questo tipo di comportamento non sono stati riportati effetti collaterali rilevanti e l'utilizzo di sostanze naturali come i fitoestrogeni rappresenta un ottimo rimedio, che peraltro non interferisce in maniera negativa con l'apparato genitale e con il rischio di sviluppare un tumore mammario.

Post-menopausa

Se già in perimenopausa si rende necessaria l'integrazione di vit. D e calcio al fine di contrastare il rischio di sviluppare osteoporosi e conseguentemente il rischio di fratture, una delle più importanti sequele a lungo termine della menopausa, questa integrazione risulta ancor più utile durante la post-menopausa.

È proprio durante la menopausa che, dopo una prima fase di ipoestrogenismo in cui la mucosa vaginale non ne risente, il decremento cronico dei livelli estrogenici riduce il trofismo e peggiora la qualità della vita di relazione. Sotto il profilo anatomico l'aspetto più importante è la riduzione della superficie della mucosa, che si traduce in una riduzione del calibro e un accorciamento della vagina stessa; scompaiono i forni, si riducono nettamente le pieghe, la superficie diventa liscia e anelastica. Sotto il profilo citologico, le cellule vaginali sfaldano in numero nettamente inferiore e sono quasi del tutto prive di glicogeno, la fragilità della mucosa vaginale induce la formazione di piccole lacerazioni da cui si portano in cavità vaginale eritrociti, leucociti e proteine da essudato; tutto questo si traduce in un ambiente particolarmente recettivo a una varietà di patogeni che spesso conducono a vaginiti acute, ma che possono anche cronicizzarsi. In tali condizioni è evidente l'importanza di un intervento che tenda a ricreare il substrato ottimale e questo avviene in modo certo cercando di ristabilire il trofismo vaginale, tipico della maturità sessuale femminile; è infatti proprio questo il principio fondamentale che deve muovere il ginecologo nei confronti di una donna anziana.

A questo scopo è noto come la terapia locale a base di estrogeni sia funzionale per recuperare il trofismo vaginale, ma questa terapia a base di ormoni non è facile da far utilizzare alle donne e per questo sono state messe a punto soluzioni più naturali. È stato studiato l'utilizzo della vit. D come promotore della differenziazione e proliferazione dei cheratinociti a livello dell'epidermide e in letteratura sono riportati molti studi che mostrano come la vit. D, presente in preparati con lubrificanti vaginali, abbia un effetto

protettivo sull'atrofia in post-menopausa e un'azione antiapoptotica e antifibrotica sulle cellule della mucosa vaginale. Una buona efficacia è anche presente nei preparati a base di fitoestrogeni di soia in associazione a vari tipi di vitamine.¹⁶³

Inoltre, recentemente, sono stati messi a punto preparati a base di lattobacilli da soli, come il *Lactobacillus plantarum*, o in associazione con lattoferrina in grado di ripristinare un equilibrio in termini di flora vaginale con significativi miglioramenti dei sintomi e prevenzione degli stessi. Il problema è quello legato al tempo di somministrazione, che richiede lunghi periodi per ripristinare il danno locale e pertanto sarebbe più utile somministrarli come prevenzione.

■ Bibliografia

1. Abrams SA. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):604S-607S.
2. Bailey DA, Martin AD, McKay MA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2000;15:2245-50.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
4. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith C, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-64.
5. Gallo S, Phan A, Vanstone CA, Rodd C, Weiler HA. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breast-fed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3months. *J Nutr* 2013;143:148-53.
6. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.
7. American Academy of Pediatrics. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Pediatrics* 2012;130:1424.
8. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to review dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press: Washington, DC, 2011.
9. Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-Finestone LS. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 dietary reference intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr* 2011;94:128-35.
10. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327(2):82-7.
11. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993;270(7):841-4.
12. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD006944.
13. Boskey AL, Rimnac CM, Bansal M, Federman M, Lian J, Boyan BD. Effect of short-term hypomagnesemia on the chemical and mechanical properties of rat bone. *J Orthop Res* 1992;10:774-83.
14. Cohen L. Recent data on magnesium and osteoporosis. *Magnes Res* 1988;1:85-7.
15. Carpenter TO. Disturbances of vitamin D metabolism and action during clinical and experimental magnesium deficiency. *Magnes Res* 1988;1:131-9.
16. Anast CS, Gardner DW. Magnesium metabolism. In: Disorders of mineral metabolism, Vol. III. Academic Press: San Diego, 1981, p. 423.
17. Wallach S. Magnesium exchangeability and bioavailability in magnesium deficiency. In: Altura BM, Durlach J, Seelig MS (eds). *Magnesium in cellular processes and medicine*. Karger: Basel, 1985, p. 27.
18. Anast CS, Mohs JM, Kaplan SI, Burns TW. Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency. *Science* 1972;177:606-8.
19. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5:209-24.
20. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, Endres DB, Niimi H, Horst RL, et al. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:933-40.
21. Office of News and Public Information. Dietary references intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. National Academy Press: Washington, DC, 1997.

22. Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1993;6:155-63.
23. Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporosis Int* 1996;6:453-61.
24. Ebrahimi E, Shiva Khayati Motlagh, Sima Nemati, Zohreh Tavakoli. Effects of magnesium and vitamin b6 on the severity of premenstrual syndrome symptoms. *J Caring Sci* 2012;1(4):183-9.
25. Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of the myo-inositol-monocolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women. *Minerva Ginecol* 2013;65(1):89-97.
26. De Leo V, Tosti C, Cappelli V, Morgante G, Cianci EA. Combination inositol and glucomannan in PCOS patients. *Minerva Ginecol* 2014;66(6):527-33.
27. Jonathan S, Berek MD. *Novak's Gynecology*, 15th ed. Williams and Wilkins: Philadelphia, 2012, pp. 481-3.
28. Berek G. *Novak's Gynecology*, 13th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2003, pp. 393-5.
29. Berek Y. *Novak's Gynecology*, 14th ed. Wilkins Company: Philadelphia, 2007, pp. 516-9.
30. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2005, p. 473.
31. Thomas E, Andreoli-Charles CY, Carpenter Robert C, Criggs-Joseph Loscalzo. *Cecil Essentials Medicine*, 6th ed. Saunders: Philadelphia, 2004, pp. 651-2.
32. Barnard N, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95(2):245-50.
33. Hejazi SH, Amin GH, Mahmoudi M, Movaghar M. Comparison of herbal and chemical drugs on primary dysmenorrhea. *J Nurs Midwifery Shahid Beheshti Univ Med Sci* 2002;12(42):54.
34. Jaafarpour M, Hatefi M, Najafi F, Khajavikhan J, Khani A. The effect of cinnamon on menstrual bleeding and systemic symptoms with primary dysmenorrhea. *Iran Red Crescent Med J* 2015;17(4):e27032.
35. Mir HH. *Application of plants in prevention and treatment of disease - vol. 2*, 2nd ed. Tehran Islamic culture press, 1996, pp. 234-8.
36. Zargari A. *Herbal remedies - vol. 2*, 5th ed. Tehran University press; Tehran, Iran, 1991, pp. 553-6.
37. Valenth ZH. *Herbal remedies, Treatment by plants*. Tehran Rah Kamalco, 2002, p. 247.
38. Ahmadi L, Baher Niz Z, Barazande Kamkar M, Rezaii M, Sefid Kon F, Sharifi A, et al. *Iran herbal and aromatic remedies*, Forest research center, 1st ed. Alavi Publisher: Iran, 2001, p. 13.
39. Khorshidi N. Clinical effects of essential oil on primary dysmenorrhea. *Iran J Pharmacist Skill* 2003;2:89-93.
40. Alexandrovich I. The effect of Fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile. *Altern Ther Health Med* 2003;9:58.
41. Ostad SN, Soodi M, Sariffzadeh M, Khoshidi N, Marzban H. The effect of fennel essenial oil on uterine contraction as a model for dysmenorrheal, pharmacology and toxicology study. *J Ethnopharmacol* 2001;76:299-304.
42. Fleming T. *PDR for Herbal medicines*, 2nd ed. Montrale Medical Economics Company, 2000, pp. 302-4.
43. Wu D, Mura C, Beharka AA, Han SN, Paulson KE, Hwang D, et al. Age-associated increase in PGE 2 synthesis and COX activity in murin macrophages is reversed by vitamin E. *Am J Physiol* 1998;275:C661-8.
44. Ellattar TM, Lin HS. Effect of vitamin C and vitamin e on prostaglandin synthesis by fibroblasts and squamous carcinoma cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992;47:253-7.
45. Ziaei S, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamgholy T. A randomized placebo controlled trial to determine the effect of Vitamin E in treatment of primary dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:1181-3.
46. Iaghmaei M, Mir Teimouri M, Mokhtari M, Mohammadi M. Comparison of Mefenamic acid/Vitamin E and Mefenamic acid effect on primary dysmenorrhea. *Iran J Fertil Steril* 2005;6:187-93.
47. Nasehi M, Fahimeh Sehhatie, Vahid Zamanzadeh, Abbase Delazar, Yousef Javadzadeh, Bahman Mohammady Chongheralu. Comparison of the effectiveness of combination of fennel extract/vitamin E with ibuprofen on the pain intensity in students with primary dysmenorrhea. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2013;18(5):355-35.
48. Khajehei M, Abdali K, Parsanezhad ME, Tabatabaee HR. Effect of treatment with dydrogesterone or calcium plus vitamin D on the severity of premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):158-61.
49. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005, pp. 531-46.
50. Berek JS. *Novak's Gynecology*, 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2011.
51. Gharekhani P, Sadatian SA. *Cardinal manifestations & management of diseases (CMMD)*, 2nd ed. Nour Danesh Publication: Iran, 2005, pp. 125-45.
52. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318(7195):1375-1381. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7195.1375>
53. McCormick DB. Thiamin. In: Shils ME, Young VR (eds). *Modern nutrition in health and disease*, 6th ed. Lea & Febiger: Philadelphia, PA, 1988, pp. 355-61.

54. Abdollahifard S, Rahmanian Koshkaki A, Moazamiyanfar R. The effects of vitamin B1 on ameliorating the premenstrual syndrome symptoms. *Glob J Health Sci* 2014;29;6:144-53.
55. Salamat S, Ismail KM, Brien OS. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2008;18(2):29-32.
56. Bertone-Johnson ER: Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 2009;67:481-92.
57. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26:551-4.
58. Bertone-Johnson et al. *BMC Women's Health* 2014, Page 9 of 10 <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/14/56>
59. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 2012;172:366-7.
60. Paffoni A, Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L, et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:e1374-e1378.
61. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 2013;24:447-53.
62. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1246-52.
63. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. () The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-51.
64. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
65. Talbot EO, Zborowski JV, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol* 2004;56:27-39.
66. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:232-9.
67. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
68. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. () Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2586-93.
69. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006;65:137-45.
70. Glinborg D, Andersen M, Hagen C, et al. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clin Endocrinol* 2005;62:683-91.
71. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):575-82.
72. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:577-83.
73. Li HWR, Brereton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2011;60:1475-81.
74. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:559-63.
75. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:234-8.
76. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2011;34:757-63.
77. Nestler E, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of d-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.
78. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebocontrolled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;7:151-9.
79. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:347-54.
80. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myoinositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:700-3.
81. Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online* 2008;17:579-82.
82. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund Jr RE, Apridonidze T, Luomo MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2006;29(2):300-5.
83. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitiser agents

- alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:275-80.
84. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21:1387-99.
 85. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril* 2011;95:2642-4.
 86. Emanuele E, Bertona M, Geroldi D. A multilocus candidate approach identifies ACE and HIF1A as susceptibility genes for cellulite. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(8):930-5.
 87. Rawlings AV. Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci* 2006;28(3):175-90.
 88. Mirrashed F, Sharp JC, Krause V, Morgan J, Tomanek B. Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. *Skin Res Technol* 2004;10(3):161-8.
 89. Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(4):251-62.
 90. Kruglikov I. The pathophysiology of cellulite: can the puzzle eventually be solved? *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2012;2(1):1-7.
 91. Terranova F, Berardesca E, Maibach H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. *Int J Cosmet Sci* 2006;28(3):157-67.
 92. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):361-70.
 93. Hexsel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for cellulite. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(3):167-70.
 94. de la Casa Almeida M, Suarez Serrano C, Rebollo Roldán J, Jiménez Rejano JJ. Cellulite's aetiology: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(3):273-8.
 95. Draelos ZD. The disease of cellulite. *J Cosmet Dermatol* 2005;4(4):221-2.
 96. Pugliese PT. The pathogenesis of cellulite: a new concept. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(2):140-2.
 97. Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C, Bottino D, Bouskela E. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(2):102-7.
 98. Escudier B, Fanchon C, Labrousse E, Pellae M. Benefit of a topical slimming cream in conjunction with dietary advice. *Int J Cosmet Sci* 2011;33(4):334-7.
 99. Roure R, Oddos T, Rossi A, Vial F, Bertin C. Evaluation of the efficacy of a topical cosmetic slimming product combining tetrahydroxypropyl ethylenediamine, caffeine, carnitine, forskolin and retinol, In vitro, ex vivo and in vivo studies. *Int J Cosmet Sci* 2011;33(6):1-8.
 100. Bertin C, Zunino H, Pittet JC, et al. A double-blind evaluation of the activity of an anti-cellulite product containing retinol, caffeine, and ruscogenine by a combination of several non-invasive methods. *J Cosmet Sci* 2001;52(4):199-210.
 101. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res* 2001;44(3):183-93.
 102. Incandela L, Belcaro G, Nicolaides AN, Geroulakos G, Cesarone MR, De Sanctis MT. Microcirculation after standardized application of Essaven gel on normal skin – a placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 2001;52 Suppl 3:S5-S10.
 103. de Godoy JM, de Godoy Mde F. Treatment of cellulite based on the hypothesis of a novel physiopathology. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011;4:55-9.
 104. Al-Bader T, Byrne A, Gillbro J, et al. Effect of cosmetic ingredients as anticellulite agents: synergistic action of actives with in vitro and in vivo efficacy. *J Cosmet Dermatol* 2012;11(1):17-26.
 105. Brunton LI, Blumenthal Dk, Murri N, Dandan Rh, Knollmann Bc. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, XII ed. New York, 2011.
 106. Oelkers W. Antimineralocorticoid activity of a novel oral contraceptive containing drospirenone, a unique progestogen resembling natural progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7(Suppl 3):19-26; discussion 42-13.
 107. Smals Ag. Fluid retention with oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:476-8.
 108. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 2000;7:427-48.
 109. Incandela L, Cesarone Mr, Cacchio M, De Sanctis Mt, Santavenere C, D'Auro MG, Bucci M, Belcaro G. Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. *Angiology* 2001;52(Suppl 2):S9-13.
 110. De Sanctis MT, Belcaro G, Incandela L, Cesarone MR, Griffin M, Ippolito E, Cacchio M. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Angiology* 2001;52(Suppl 2):S55-59.
 111. Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT, Incandela L, Cacchio M, Bavera P, et al. Effects of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Angiology* 2001;52(Suppl 2):S15-8.

112. Trowbridge M Jr, Wadsworth RC, Moffitt E. Malabsorption associated with gluten enteropathy, do oral contraceptives interfere with folate metabolism? *J Maine Med Assoc* 1968;59:240-2.
113. Paton A. Oral contraceptives and folate deficiency. *Lancet* 1969;1:418.
114. Ryser JE, Farquet JJ, Petite J. Megaloblastic anemia due to folic acid deficiency in a young woman on oral contraceptives. *Acta Haematol* 1971;45:319-24.
115. Whitehead N, Reyner F, Lindenbaum J. Megaloblastic changes in the cervical epithelium. Association with oral contraceptive therapy and reversal with folic acid. *JAMA* 1973;226:1421-4.
116. Shojania AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J* 1982;126:244-7.
117. Brody T. Riboflavin. In: *Nutritional biochemistry*. Academic Press: San Diego, 1999.
118. WHO. World Health Organization: Vitamin and mineral requirements in Human nutrition. WHO Library; 1998.
119. Briggs M. Letter: Oral contraceptives and vitamin nutrition. *Lancet* 1974;1:1234-5.
120. Bamji MS, Prema K, Jacob CM, Rani M, Samyukta D. Vitamin supplements to Indian women using low dosage oral contraceptives. *Contraception* 1985;32:405-16.
121. Thorp VJ. Effect of oral contraceptive agents on vitamin and mineral requirements. *J Am Diet Assoc* 1980;76:581-84.
122. McCormick DB. Vitamin B6. In: Bowman BA, Russell RM (eds). *Present knowledge in nutrition - Vol. I*. International Life Sciences Institute: Washington, D.C., 2006. pp. 269-77.
123. Mackey A, Davis S, Gregory J. Vitamin B6. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds). *Modern nutrition in health and disease*. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, 2005.
124. Lussana F, Zighetti MI, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res* 2003;112:37-41.
125. Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B(6), and vitamin B(1)(2) status. *Nutr Rev* 2011;69:572-83.
126. Wertalik LF, Metz EN, Lobuglio AF, Balcerzak SP. Decreased serum B 12 levels with oral contraceptive use. *JAMA* 1972;221:1371-4.
127. Sutterlin MW, Bussen SS, Rieger L, Dietl J, Steck T. Serum folate and Vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OC) containing 20 microg ethinyl estradiol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:57-61.
128. Riedel B, Bjorke Monsen AL, Ueland PM, Schneede J. Effects of oral contraceptives and hormone replacement therapy on markers of cobalamin status. *Clin Chem* 2005;51:778-81.
129. Shojania AM, Wylie B. The effect of oral contraceptives on vitamin B12 metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:129-34.
130. Shojania AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J* 1982;126:244-7.
131. Veninga KS. Effects of oral contraceptives on vitamins B6, B12, C, and folacin. *J Nurse Midwifery* 1984;29:386-90.
132. Matsui MS, Rozovski SJ. Drug-nutrient interaction. *Clin Ther* 1982;4:423-40.
133. Webb JL. Nutritional effects of oral contraceptive use: a review. *J Reprod Med* 1980;25:150-6.
134. WHO. *Advances in Methods on Fertility Regulation*. World Health Organization, 1975.
135. Hudiburgh NK, Milner AN. Influence of oral contraceptives on ascorbic acid and triglyceride status. *J Am Diet Assoc* 1979;75:19-22.
136. Briggs M. Letter: vitamin E status and oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1975;28:436.
137. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update* 2010;16:80-95.
138. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2006;164:470-77.
139. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reprod Health* 2014;11 S3.
140. Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. Association of periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births. *Am J Epidemiol* 2007;166:296-303.
141. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2011;94:906-12.
142. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol* 2010;54:303-12.
143. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000;157:2111-22.
144. Jauniaux E, Van Oppenraaij RH, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:452-7.

145. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004;292:2249-54.
146. Zhang J, Klebanoff MA. Small-for-gestational-age infants and risk of fetal death in subsequent pregnancies. *N Engl J Med* 2004;350:754-56.
147. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman, 2nd edn. RCOG Press: London, 2008.
148. Tinker SC, Cogswell ME, Devine O, Berry RJ. Folic acid intake among U.S. women aged 15–44 years, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Am J Prev Med* 2010;38:534-42.
149. Nohr EA, Olsen J, Bech Bh, Bodnar LM, Olsen SF and Catov JM. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol* 2014;43:174-84.
150. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf, accessed 7 June 2011).
151. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf, accessed 7 June 2011).
152. Kiely M, Cogan PF, Kearney PJ, Morrissey PA. Concentrations of tocopherols and carotenoids in maternal and cord blood plasma. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:711-5.
153. Sapin V, Chaïb S, Blanchon L, Alexandre-Gouabau MC, Lémery D, Charbonne F, et al. Esterification of vitamin A by the human placenta involves villous mesenchymal fibroblasts. *Pediatr Res* 2000;48:565-72.
154. Zanker IA, Hammon HM, Blum JW. Beta-carotene, retinol and alpha-tocopherol status in calves fed the first colostrum at 0-2, 6-7, 12-13 or 24-25 hours after birth. *Int J Vitam Nutr Res* 2000;70:305-10.
155. Schweigert FJ, Bathe K, Chen F, Büscher U, Dudenhausen JW. Effect of the stage of lactation in humans on carotenoid levels in milk, blood plasma and plasma lipoprotein fractions. *Eur J Nutr* 2004;43:39-44.
156. Ross AC, Pasatiempo AM, Green MH. Chylomicron margination, lipolysis, and vitamin A uptake in the lactating rat mammary gland: implications for milk retinoid content. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004;229:46-55.
157. Nemec M, Butler G, Hidioglou M, Farnworth ER & Nielsen K. Effects of supplementing gilts' diets with different levels of vitamin E and different fats on the humoral and cellular immunity of gilts and their progeny. *J Anim Sci* 1994;72:665-76.
158. Rajaraman V, Nonnecke BJ, Horst RL. Effects of replacement of native fat in colostrum and milk with coconut oil on fat-soluble vitamins in serum and immune function in calves. *J Dairy Sci* 1997;80:2380-90.
159. Swanson KS, Merchen NR, Erdman JW Jr, Drackley JK, Orias F, Douglas GN, Huhn JC. Technical note: a technique for multiple liver biopsies in neonatal calves. *J Anim Sci* 2000;78:2459-63.
160. Léger CL, Dumontier C, Fouret G, Boulot P, Descomps B. A short-term supplementation of pregnant women before delivery does not improve significantly the vitamin E status of neonates--low efficiency of the vitamin E placental transfer. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:293-9.
161. Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause* 1999;6:282-9.
162. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:52-86.
163. Genazzani AR, Gambacciani M. Premenopausa e Menopausa. Fisiopatologia, clinica e terapia. CIC Edizioni internazionali: Roma, 2000.
164. Mucci M, Carraro C, Mancino P, Monti M, Papadia LS, Volpini G, Benvenuti C. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. *Minerva Ginecol* 2006;58(4):323-34.
165. Alexeev M, Grosenbaugh DK, Mott DD, Fisher JL. The natural products magnolol and honokiol are positive allosteric modulators of both synaptic and extra-synaptic GABA(A) receptors. *Neuropharmacology* 2012;62(8):2507-14.
166. Kalman DS, Feldman S, Feldman R, Schwartz HI, Krieger DR, Garrison R. Effect of a proprietary Magnolia and Phellodendron extract on stress levels in healthy women: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutr J* 2008 Apr 21;7:11.
167. Seo JJ, Lee SH, Lee YS, Kwon BM, Ma Y, Hwang BY, et al. Anxiolytic-like effects of obovatol isolated from Magnolia obovata: involvement of GABA/benzodiazepine receptors complex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31(7):1363-9.

Invecchiare in salute: le alterazioni metaboliche legate all'invecchiamento e che concorrono ad aumentare i rischi dell'insorgere delle principali patologie ad esso correlate

Prof. Benvenuto Cestaro*, Dott.ssa Elvira Pistolesi**

* Direttore della Scuola di Specialità in Scienza dell'Alimentazione, Università degli Studi di Milano

** Docente della Scuola di Specialità in Scienza dell'Alimentazione, Università degli Studi di Milano

La conoscenza e lo studio dei meccanismi molecolari preposti al processo fisiopatologico dell'invecchiamento e delle molte patologie dismetaboliche ad esso correlate (obesità, diabete, ipertensione, dislipidemie, tumori, Alzheimer, Parkinson, depressione e/o stress ecc.) hanno sempre affascinato ed attratto gli interessi sia dei ricercatori sia della popolazione in generale se non altro per un'inconscia, ma comprensibile aspirazione ad aumentare sempre di più le nostre aspettative di vita e, dato ancor più importante, la qualità della vita stessa col progredire degli anni.

In altre parole e più semplicemente: mantenere il più a lungo possibile lo stato di buona salute.

L'invecchiamento è quell'insieme di mutamenti non dovuti a malattia, che intervengono negli individui dopo la nascita, che sono più o meno comuni a tutti i membri di una specie e che riproducono la capacità di adattamento agli stress ambientali e in definitiva la "capacità di sopravvivere".

L'invecchiamento è un processo irreversibile correlato all'assetto genetico che comporta di per sé un incremento alla suscettibilità individuale di malattia; è un processo fisiologico ben distinto e spesso contrapposto alla malattia acquisita (occasionale, evitabile, curabile o prevenibile, legata prevalentemente a fattori "estrinseci" ambientali quali l'alimentazione, lo stile di vita ecc.) e, quindi, all'invecchiamento patologico. Di fatto, si può sintetizzare dicendo che invecchiamento e malattia, pur essendo processi fra loro nettamente distinti, spesso si compendiano sinergicamente nell'induzione del danno organico, dato che la senescenza è spesso in grado di aumentare la sensibilità alla malattia e che i deficit funzionali e strutturali conseguenti a patologie dismetaboliche sono un'aggravante costante dei processi dell'invecchiamento propriamente detto.

I processi involutivi dell'invecchiamento molto spesso si instaurano sin dalla nascita. Un esempio fra i più eclatanti: il sistema nervoso centrale è composto all'origine da circa cento miliardi di neuroni, che si riducono al 50% alla morte di un individuo di 75-80 anni non affetto da patologie cerebrali. Il dato, però, più significativo è che la perdita avviene in modo pressoché costante sin dai primi periodi di vita.¹

Da un punto di vista biochimico le evidenze in assoluto inconfutabili e sulle quali si sono concentrate le attenzioni e gli studi della più parte dei ricercatori sono l'aumento dei processi perossidativi e

dell'inflammation silente nel corso degli anni e questo, in tutte le cellule dei nostri tessuti, verrebbe a determinare una sorta di spirale di eventi metabolici tra loro concatenati che ci portano ad invecchiare (vedi oltre **Figura 1**).^{2,3}

Numerose sono le teorie sull'invecchiamento che concorrono a spiegare, tra gli altri, gli eventi metabolici che ci portano ad invecchiare; tutte sono concordi, però, nell'identificare una alterazione nella capacità cellulare di riparazione dei danni insorti, di resistenza agli eventi avversi e nella replicazione cellulare.

Una delle teorie di maggiore interesse vede nel danno ossidativo una concausa della progressiva perdita della funzionalità cellulare che si verifica nel corso dell'invecchiamento ed in molti stati cronico-degenerativi ad esso correlati (ad es. diabete, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari, aterosclerosi, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson ecc.).⁴

Fattori ossidanti sono ad esempio i radicali liberi, specie chimiche ossidanti con un solo elettrone sull'orbitale più esterno anziché due. Essi presentano un'elevata reattività ed instabilità chimica, pronti a reagire con svariate molecole con cui vengono in contatto alle quali sottraggono o cedono un elettrone nel tentativo di acquisire stabilità; tali molecole diventano instabili (radicali) a loro volta, innescando, in tal modo, reazioni di instabilità che si propagano a catena. I più noti sono i radicali liberi dell'ossigeno (ROS), ma ricordiamo anche quelli dell'azoto (ad es. ossido nitrico [NO]) e del carbonio (intermedi della perossidazione lipidica).

I radicali liberi dell'ossigeno (ROS) sono prodotti costantemente in modo fisiologico nelle cellule, soprattutto nel mitocondrio, organello cellulare dove l'ossigeno viene utilizzato nei processi metabolici (ossidazione) per produrre energia. Non tutto l'ossigeno viene consumato per fare energia, ma in parte viene utilizzato per la formazione dei ROS, molecole che contengono uno o più atomi di ossigeno. Grazie al sistema di protezione antiossidante del nostro organismo, i ROS vengono stabilizzati ed inattivati; in caso contrario, la loro reattività chimica potrebbe danneggiare tutti i tipi di macromolecole cellulari con cui vengono a contatto (lipidi, proteine, acidi nucleici, anche con successive mutazioni e delezioni del DNA nucleare e mitocondriale), dando luogo alla formazione, ad esempio, di molecole dannose quali i perossidi. Una delle reazioni a catena più studiate dei radicali liberi è la perossidazione degli acidi grassi o perossidazione lipidica. L'acido grasso attaccato da un radicale libero diviene esso stesso un radicale, da cui nasce a sua volta un acido grasso perossidato e nuovi radicali liberi che amplificano la reazione.⁵ Il primo effetto della perossidazione lipidica è l'ossidazione delle lipoproteine a livello plasmatico ed il danneggiamento delle membrane biologiche, con conseguenti effetti dannosi che si evidenziano tipicamente nel corso dell'invecchiamento e nell'eziopatogenesi di tantissime malattie cronico-degenerative.

Si parla di stress ossidativo quando si viene a creare uno squilibrio tra sostanze ossidanti e sostanze antiossidanti di protezione presenti nel nostro organismo, con eccesso delle sostanze ossidanti.

Lo stress ossidativo può essere dovuto a un aumento della velocità con cui vengono prodotti i ROS e/o ad un declino dei sistemi di difesa antiossidante.

La produzione dei ROS può essere accelerata da diversi fattori quali l'inquinamento atmosferico, la scorretta alimentazione, il fumo, l'esposizione a radiazioni ionizzanti e a prodotti chimici, l'attività fisica intensa, la sedentarietà, i traumatismi, le infezioni, le intossicazioni ecc. Nel corso degli anni, e questo in tutte le cellule dei nostri tessuti, si assiste all'aumento dei processi perossidativi e dell'inflammation silente.⁶

Strettamente correlato allo stress ossidativo, è stato riconosciuto di recente dal mondo scientifico il fenomeno dell'inflammation silente.

Indipendentemente dal tipo di causa scatenante, l'inflammation è il primo mezzo di difesa che l'organismo mette in atto per inattivare un agente esterno (virus, batteri, allergeni ambientali ecc.) e limitare il danno tissutale; ciò tramite l'attivazione del sistema immunitario.

L'inflammation silente, tipica concausa dell'invecchiamento, è un particolare stato infiammatorio di bassa intensità ma cronico, prolungato nel tempo, che rimane asintomatico anche per decenni e che può portare a un esaurimento del sistema immunitario. Nell'inflammation silente vi sono reazioni biochimiche caotiche che determinano, nei tessuti interessati, il rilascio di nuovi radicali liberi che, a loro volta, promuovono nuovamente il processo infiammatorio, innescandosi, così, una propagazione dell'inflammation e dello stress ossidativo. Tale processo infiammatorio è associato a un costante aumento di molecole pro-infiammatorie nel nostro organismo. Alla base ci sono abitudini alimentari, stili di vita inadeguati, inquinamento ambientale, pesticidi, erbicidi, stress, fattori che conducono, anche, a uno squilibrio ormonale che determinerà il propagarsi dell'inflammation tramite il torrente circolatorio a livello sistemico con l'instaurarsi di malattie croniche, come diabete, tumori, patologie cardiovascolari e neurodegenerative.

La longevità dipenderebbe, quindi, oltre che da una predisposizione costituzionale, anche dalla adeguata alimentazione e dal corretto stile di vita che possono controllare l'inflammation silente oltre che dall'efficienza dei sistemi di protezione antiossidante.

La diminuita efficienza mitocondriale (il motore della cellula) nella produzione dell'energia vitale (ATP) e nella regolazione dell'omeostasi e nel mantenimento dei livelli adeguati delle difese antiossidanti

Il maggior produttore di ROS è il mitocondrio, organello intracellulare che rappresenta il vero e proprio motore della cellula; esso contiene tutti gli enzimi delle principali vie metaboliche energetiche e antiossidanti: la catena respiratoria, il ciclo di Krebs, la β -ossidazione ecc.

Il mitocondrio è responsabile della biosintesi di molecole ad elevato contenuto energetico, ed in particolare dell'ATP (adenosintrifosfato), energia vitale necessaria per i diversi processi della cellula: metabolici, strutturali, di riparazione, di replicazione ecc. Il processo di produzione di energia (ATP) è un processo che necessita di ossigeno; non tutto l'ossigeno a disposizione viene consumato, ma circa l'1-4% dell'ossigeno sfugge al processo energetico e si trasforma in radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Il mitocondrio ha, inoltre, anche il ruolo primario di rigenerare le vitamine antiossidanti, mantenendo elevate, in tal modo, le difese antiossidanti che proteggono il mitocondrio stesso e le cellule di tutti i nostri tessuti dagli attacchi dei radicali liberi.^{7,8}

Con il passare degli anni, anche a causa della perossidazione e dell'inflammation tipiche dell'invecchiamento, i mitocondri diventano meno efficienti e meno numerosi.

A livello mitocondriale si innesca quindi un circolo vizioso nel quale il mitocondrio stesso, a seguito dei ripetuti danni ossidativi indotti dai radicali liberi da esso stesso prodotti, produce ulteriori ROS portando ad una progressiva distruzione cellulare. Diminuiscono, così, nel corso del tempo sia la funzione di produzione di energia (biosintesi di ATP) che quella di rigenerazione delle vitamine antiossidanti.

La diminuita efficienza nella sintesi delle macromolecole funzionali e strutturali di tutti gli organi

La minor efficienza mitocondriale, determinando una minore produzione di energia, porta di conseguenza anche un rallentamento delle biosintesi (ATP-energia-dipendenti) delle macromolecole strutturali e funzionali delle nostre cellule (ad es. le proteine, gli acidi nucleici, i lipidi complessi delle membrane cellulari ecc.) (**Figura 1**).

La ridotta disponibilità di queste macromolecole fa sì che non ci sia più una “manutenzione” accurata della “macchina-uomo”, con una pronta sostituzione delle componenti denaturate e non più funzionanti, riducendosi nel tempo l’efficienza cellulare e dell’organismo in toto. È risaputo come le proteine siano le depositarie di tutte le principali funzioni vitali. Nel caso in cui, ad esempio, la cellula venisse a perdere la funzione metabolica vitale di una proteina, per non invecchiare (invecchiamento = progressiva perdita di funzioni vitali) deve immediatamente sostituirla; la demolizione della proteina denaturata nei suoi aminoacidi e il loro riutilizzo per la sua ricostruzione sono processi che richiedono, però, parecchia energia!

Un esempio, tra i tanti, di inefficiente produzione energetica è il caso di un pancreas ipoenergetico che viene a produrre una quantità ridotta di enzimi digestivi proteolitici, atti a digerire le proteine alimentari nell’intestino: non vengono, così, liberati nell’intestino tutti i singoli aminoacidi di cui sono composte le proteine. Per di più, gli aminoacidi, per essere assorbiti attraverso le membrane intestinali, necessitano di “trasportatori” specifici di membrana che sono glicoproteine ATP-dipendenti; perciò, è anche possibile che in un intestino ipoenergetico sia meno efficiente anche l’attività di questi “trasportatori” deputati all’assorbimento degli aminoacidi.⁹

Analogo all’assorbimento degli aminoacidi è l’assorbimento delle vitamine idrosolubili e di molti minerali: anch’esso è un sistema di trasporto attivo energia-dipendente; quindi, è possibile che in un intestino ipoenergetico sia meno efficiente anche l’attività di questi carrier di trasporto intestinali per l’assorbimento di vitamine e minerali.⁹⁻¹¹

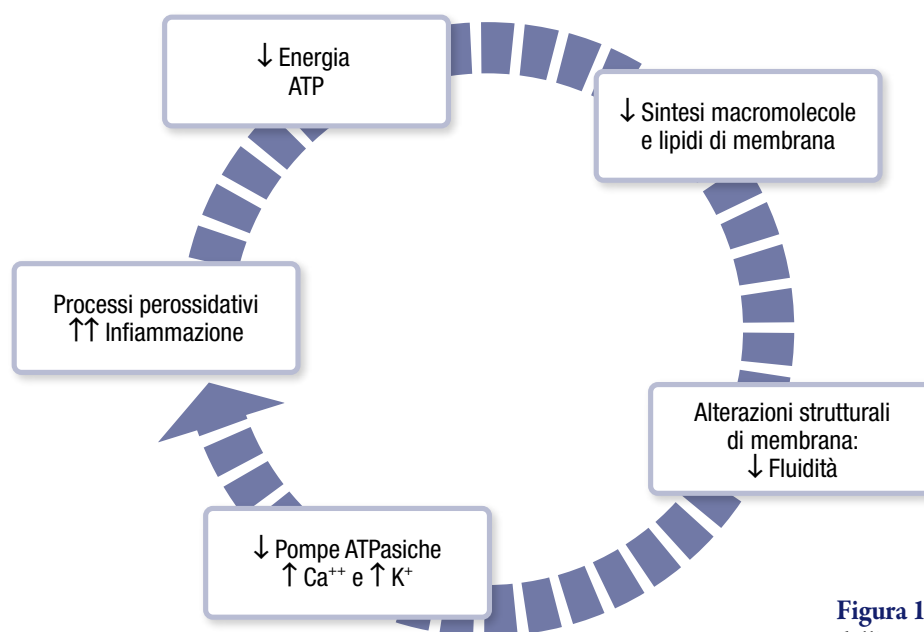


Figura 1. Spirale dell'invecchiamento.

In condizioni di ridotta sintesi proteica, anche proteine strutturali quali, ad esempio, la zonulina e l'occludina possono essere espresse in quantità inferiori: tali proteine, deputate a congiungere e compattare fra loro le cellule dell'epitelio intestinale, rendono le pareti intestinali impermeabili all'ingresso dei patogeni. La diminuita disponibilità di zonulina e occludina potrebbe promuovere un aumento della permeabilità intestinale, ad esempio alle endotossine batteriche, con conseguente aumento dell'inflammation silente endotossina-dipendente nell'intestino stesso; da qui, quindi, le endotossine assorbite, trasportate dalle lipoproteine plasmatiche, possono determinare il propagarsi dell'inflammation silente a livello sistemico in tutti i tessuti.¹²

L'alterata “fluidità” delle membrane cellulari

Un tipico esempio di manutenzione inefficiente, di rallentamento dei processi riparativi a carico delle macromolecole strutturali e funzionali compromesse, conseguente alla diminuita efficienza mitocondriale, è rappresentato anche dall'alterazione della composizione strutturale della membrana cellulare con un progressivo suo “irrigidimento”. La *membrana cellulare* presenta una specifica composizione in lipidi e proteine, tra di loro legati, che ne condiziona la corretta fluidità, elemento essenziale che conferisce ad essa una permeabilità selettiva al passaggio di acqua, minerali, metaboliti ecc. Viceversa, una maggiore rigidità di membrana è causa della modificazione dell'interazione fra lipidi e proteine presenti in essa, con conseguente alterazione delle sue attività funzionali, quali le attività enzimatiche e il trasporto ionico.¹³

L'alterazione dell'integrità della membrana plasmatica può promuovere un aumento della permeabilità agli ioni, ad esempio al calcio (Ca^{++}), con conseguente distruzione irreversibile della cellula per attivazione dei processi proteolitici di digestione proteica.

La “fluidità” (irrigidimento) delle membrane è, quindi, un vero e proprio “orologio biologico” che determina il reale grado di invecchiamento metabolico-funzionale e non solo anagrafico del nostro organismo. Il 60-70% delle proteine (n.b. quelle liposolubili) è legato (inserito) nel doppio strato lipidico delle membrane cellulari: la progressiva perdita di fluidità della complessa matrice lipidica diminuisce il “grado di libertà” (cioè la possibilità di movimento) delle proteine liposolubili di membrana con conseguente progressivo decadimento di tutte le funzioni biologiche da esse svolte quali ad esempio: a) la quasi totalità delle reazioni biochimiche enzima-dipendenti; b) l'attività di tutti i recettori (proteici) per gli ormoni ed i neurotrasmettitori; c) i carrier proteici (trasportatori indispensabili per l'assorbimento di amino acidi, acidi grassi polinsaturi, vitamine, minerali ecc.); d) le proteine strutturali (esempi tra i tanti: la zonulina e l'occludina, già citate in precedenza) responsabili della permeabilità intestinale.¹⁴

I fosfolipidi polinsaturi (aventi acidi grassi con più di 1 doppio legame tra due carboni adiacenti) intervengono ad aumentare la fluidità di membrana, oltre che nell'attivazione degli enzimi legati alla membrana stessa.

La minor efficienza mitocondriale, causando anche una minore efficienza delle difese antiossidanti e un aumento della inflammation silente, determina un aumento della perossidazione degli acidi grassi polinsaturi di membrana con la conseguente perdita dei fosfolipidi polinsaturi e “irrigidimento” di membrana.¹⁵

Sicuramente il rapporto tra acidi grassi saturi, mono e polinsaturi dei fosfolipidi di membrana, è legato alla loro introduzione con la dieta.¹⁶

Gli acidi grassi saturi (senza doppi legami), presenti soprattutto negli alimenti di origine animale (le carni, in particolare quelle rosse, il latte e suoi derivati: burro e formaggi), tendono ad irrigidire, mentre i monoinsaturi (1 doppio legame), ad esempio l'acido oleico di cui è ricco l'olio di oliva, e soprattutto i polinsaturi tendono a fluidificare la matrice lipidica dei fosfolipidi di membrana. In particolare, tra i polinsaturi, il pesce ed alcune alghe sono gli unici alimenti atti ad apportare gli omega-3 a più elevato grado di insaturazione: l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA); gli oli vegetali quali soia, mais, riso, noci ecc. apportano gli acidi grassi essenziali ac. linoleico (omega-6) e ac. alfa-linolenico (omega-3). La fluidità dipende, quindi, anche dall'indice di insaturazione degli acidi grassi che la compongono ed in particolare dal rapporto omega-6/omega-3 il cui valore ottimale è di 4:1.^{17,18}

Anche i livelli del colesterolo di membrana sono importanti: il colesterolo, se in eccesso nelle membrane (oltre il 25% dei lipidi totali delle stesse), è il principale responsabile, insieme ai già citati acidi grassi animali, del progressivo irrigidimento della membrana cellulare. L'eccesso di colesterolo, comunque, è dovuto soprattutto ad un'eccessiva sintesi endogena di colesterolo più che al suo apporto con gli alimenti. Occorre sottolineare che anche una riduzione del colesterolo di membrana è altrettanto dannosa quanto l'eccesso, poiché le membrane troppo fluide sono incapaci di svolgere al meglio il loro ruolo di controllo e regolazione del passaggio dell'acqua e dell'eliminazione delle scorie metaboliche dei diversi nutrienti.¹⁹

Con l'avanzare dell'età, con la riduzione del metabolismo, si assiste anche ad un aumento dei processi di glicazione proteica, dovuto all'incremento della concentrazione endocellulare di carboidrati semplici (glucosio, fruttosio, ribosio ecc., soprattutto nelle loro forme fosforilate). In queste condizioni è maggiore la probabilità che ci siano casuali "sfortunati scontri" tra una proteina ed un carboidrato con la creazione di legami forti (covalenti) fra le due molecole. Se la glicazione avviene nell'intorno del sito attivo di un enzima o di un recettore o di un trasportatore (di aminoacidi e/o di vitamine) questa proteina funzionale può essere inattivata irreversibilmente.²⁰ La cellula verrebbe a perdere, così, la funzione metabolica vitale della proteina e, per non invecchiare, deve immediatamente sostituire la proteina denaturata utilizzando notevole energia! Un bel guaio per una cellula senescente e ipoenergetica. Inoltre, la glicazione delle proteine di membrana aumenta la perossidabilità delle proteine e degli acidi grassi polinsaturi dei fosfolipidi di membrana; la glicazione è, quindi, un altro fattore implicato nella riduzione della fluidità di membrana.^{21,22}

L'aumento della forza ionica Ca^{2+} e K^{+} dipendente nel citosol cellulare

Un'ulteriore conseguenza della perdita di fluidità delle membrane riguarda le pompe ATP-asiche del Ca^{2+} e del K^{+} . Queste pompe sono tra gli enzimi di membrana quelle che consumano la maggior quantità di energia: circa il 20-25% di tutto l'ATP prodotto. Il lavoro continuo di queste pompe assicura il mantenimento delle concentrazioni ottimali del calcio (Ca^{2+}) e del potassio (K^{+}) endocellulari. La minor efficienza delle pompe è alla base dell'aumento della concentrazione di Ca^{2+} e K^{+} nel citosol delle cellule senescenti²³⁻²⁵ con conseguenti complessi deragliamenti metabolici che comportano:

- un aumento dei processi perossidativi;
- un calo degli acidi grassi polinsaturi dei fosfolipidi di membrana;
- un'attivazione ulteriore dell'infiammazione silente;
- una diminuita disponibilità endocellulare di proteine ed acidi nucleici per una loro aumentata distruzione (catabolismo) e diminuita sintesi (anabolismo).

Infatti, l'aumento del Ca^{2+} promuove, fra i tanti, anche l'attività degli enzimi endocellulari atti a catabolizzare le proteine e gli acidi nucleici; mentre, al contrario, l'aumento del K^{+} diminuisce l'efficienza degli enzimi atti a sintetizzare le nuove proteine e gli acidi nucleici. In altre parole si assiste a una minor efficienza del turnover delle proteine (e degli acidi nucleici che ne regolano la sintesi).

Si chiude e si cortocircuita in tal modo una spirale di danni strutturali e funzionali a carico delle cellule e dei tessuti che, come evidenziato nella Figura 1, parte dalla diminuita efficienza energetica del mitocondrio nel sintetizzare l'ATP (causata dall'aumento dei processi di perossidazione e dall'infiammazione silente) e ad essa ritorna amplificata attraverso le tappe degenerative della diminuita velocità di sintesi delle macromolecole (proteine, acidi nucleici, lipidi complessi di membrana ecc.), della perdita di fluidità delle membrane cellulari, dell'aumento del Ca^{2+} e del K^{+} endocellulare e dell'accrescimento della endotossinemia plasmatica e tissutale (infiammazione silente).

L'innesco di questa spirale se non più controllato può, in tempi più o meno lunghi, portare ad una diminuzione sempre maggiore di efficienza metabolica e ad una perdita dello stato di buona salute più precoce nei diversi tessuti danneggiati.^{2,3}

Le alterazioni dell'asse brain-gut-microbiota e il conseguente aumento della permeabilità intestinale e dell'infiammazione silente

Di recente l'attenzione di moltissimi ricercatori è stata attratta dall'importante ruolo del microbiota intestinale (insieme dei microrganismi che fisiologicamente vivono nel nostro intestino) e degli agenti patogeni microbici nel concorrere alla suscettibilità alla malattia e all'invecchiamento.

Anche la componente genetica del microbiota (microbioma), che questo complesso di coinquilini aggiunge al nostro corpo, influirebbe in maniera determinante sullo stato di salute, o viceversa sullo stato di infiammazione e di malattia, anche al di fuori del tratto gastrointestinale; il microbioma, infatti, sembra provvedere a importanti funzioni biologiche e metaboliche. Le caratteristiche individuali del microbiota si instaurano molto precocemente durante la vita. Infatti, entro i 3 anni di vita, in funzione dell'alimentazione attuata, dei farmaci assunti e di altri fattori che possono modulare il microbiota, esso si stabilizza (e risulta essere simile a quello dell'adulto) determinando una specie di imprinting metabolico che può essere responsabile, ad esempio, di una maggiore suscettibilità all'obesità, alla resistenza periferica all'insulina e a danni del sistema nervoso centrale. La variabilità individuale di questi microrganismi è notevole anche tra i soggetti sani e nel corso di tutta la vita può essere influenzata da tantissimi fattori quali l'età, la alimentazione, lo stile di vita, la presenza di patologie, i farmaci assunti (ad es. antibiotici) ecc. L'omeostasi e la buona salute del microbiota sono indispensabili al controllo della permeabilità intestinale responsabile sia dell'assorbimento di acqua, minerali, nutrienti, sia della difesa nei confronti di patogeni (microrganismi, tossine, antigeni potenziali).

Infatti, un aumento della permeabilità intestinale (PI), tipica dell'invecchiamento, è associato a:

- un'alimentazione non adeguata (qualità dei cibi, diete iperglicemicizzanti e/o iperlipidiche, insufficiente apporto di aminoacidi essenziali e/o di vitamine e/o di minerali, eccesso di bevande alcoliche ecc.);
- un esercizio fisico eccessivo o la sedentarietà;
- fumo, stati depressivi e/o di stress, eccessiva esposizione ai raggi UV o a inquinanti, uso prolungato e/o eccessivo di antibiotici, antidolorifici ed antiaggreganti.

L'aumento della PI, oltre ad alterare l'assorbimento di acqua e nutrienti, permetterebbe ad agenti patogeni, antigeni e a tossine esogene che arrivano nel lume intestinale, di superare la barriera intestinale permettendo la propagazione dell'inflammation silente e dello stress ossidativo dalla mucosa intestinale a livello sistemico.

In particolare, il cambiamento quali-quantitativo della composizione del microbiota, con la conseguente deviata funzionalità, determinerebbe un aumento della produzione e/o assorbimento dei liposaccaridi (LPS) microbici (componenti della parete batterica). Il conseguente aumento dei LPS plasmatici che ne deriva (endotossinemia metabolica) contribuirebbe a innescare l'inflammation silente a livello intestinale che si verrebbe poi a propagare a livello sistemico con la possibilità di insorgenza di stati dismetabolici quali l'obesità, l'insulino-resistenza, malattie autoimmunitarie ecc.

L'aumento della PI, quindi, precederebbe l'esordio dell'inflammation silente e della malattia.^{26,27}

Un aumento della permeabilità intestinale, tipica dell'invecchiamento, correla anche con le principali patologie dismetaboliche (obesità, sindrome metabolica, tumori, Alzheimer, Parkinson ecc.), con disturbi digestivi e/o di assorbimento dei principali nutrienti e con intolleranze e/o allergie alimentari.

Recenti ricerche hanno messo in evidenza l'importanza del microbiota nelle interazioni tra l'intestino e il sistema nervoso. Il microbiota interagirebbe con il sistema nervoso centrale (SNC) in modo bidirezionale con segnali diretti dal microbiota al SNC e dal SNC al microbiota: questi segnali sarebbero neuronali, endocrini, immunitari, umorali. Si viene, così, a creare un asse brain-gut-microbiota in grado di legare i centri cognitivi ed emozionali del cervello con l'intestino.²⁸ Nella pratica clinica, infatti, ci sono evidenze di associazione tra disbiosi e disordini del SNC (quali ad esempio autismo, ansia, depressione) e disordini funzionali gastrointestinali. Il microbiota influenzerebbe anche la fisiologia del SNC, regolando il rilascio di neurotrasmettitori, di fattori neurotrofici tramite la produzione di numerosi metaboliti biologicamente attivi non del tutto conosciuti.

Ad esempio, un microbiota efficiente è in grado di fermentare le fibre alimentari producendo gli acidi grassi a catena corta (AGCC: acetato, propionato e butirrato). Gli AGCC, tramite l'attivazione di recettori intestinali, promuoverebbero la sintesi di endocannabinoidi-antagonisti (E-ant: oleoiletanolamina, palmitoiletanolamina, stearoiletanolamina ecc.) a livello intestinale che tramite il circolo sanguigno verrebbero trasportati in altri tessuti tra cui il cervello.²⁹

Tali molecole sarebbero in grado di modulare sia la permeabilità intestinale sia la permeabilità della barriera emato-encefalica, bloccando il passaggio delle endotossine batteriche (probabilmente inducendo la produzione di proteine sigillanti quali la occludina e la zonulina).^{30,31} In tal modo verrebbe contrastata la propagazione dell'inflammation silente a livello cerebrale, una delle più probabili concause dell'Alzheimer, del Parkinson e di molte altre patologie degenerative del sistema nervoso centrale!

Un'adeguata alimentazione ed un corretto stile di vita sono, quindi, fondamentali nel modulare la funzionalità della flora batterica intestinale con effetto protettivo nei confronti dell'inflammation silente, dei disordini metabolici e delle patologie cronico-degenerative ad essa correlati e, quindi, dell'invecchiamento patologico.³²

■ Conclusioni

Facendo seguito alle argomentazioni scientifiche e ai razionali alla base della spirale dell'invecchiamento esposti sopra, vediamo di trarre qualche utile consiglio sullo stile di vita, le abitudini alimentari e la adeguata supplementazione che possono contribuire a mantenere uno stato di buona salute ed a realizzare un invecchiamento fisiologico.

Ridurre l'infiammazione silente ed i processi perossidativi

Abbiamo visto come l'infiammazione silente, strettamente connessa allo stress ossidativo, sia una concausa importante dell'invecchiamento ed alla base di malattie croniche quali il diabete, l'obesità, i tumori, le patologie cardiovascolari, neurodegenerative ecc. Un corretto stile di vita che comporti una adeguata attività fisica giornaliera ed una restrizione calorica moderata con una alimentazione corretta anche nella qualità dei nutrienti assunti, è alla base del controllo di questa insidiosa infiammazione così come dei processi perossidativi ad essa strettamente collegati.

Una dieta antinfiammatoria prevede una riduzione dell'assunzione di alimenti pro-infiammatori quali gli acidi grassi idrogenati (prodotti da forno, di pasticceria, prodotti da fast food, margarina ecc.), gli acidi grassi saturi (le carni, in particolare quelle rosse, il latte e suoi derivati: burro e formaggi) e gli acidi grassi omega-6 (da cui deriva l'acido arachidonico). Vanno privilegiati quelli monoinsaturi (ad es. olio di oliva) e soprattutto gli acidi grassi polinsaturi omega-3. Degli omega-3, vanno preferiti quelli a più elevato grado di insaturazione: l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA). L'EPA e il DHA abbiamo visto in precedenza promuovere una corretta fluidità di membrana ma essi svolgono anche una importante azione antinfiammatoria (promuovendo la formazione di molecole antinfiammatorie) e di protezione cardiovascolare.

Il DHA avrebbe, inoltre, un effetto trofico a livello cerebrale. Per contro, gli alimenti ricchi in acido arachidonico (AA) (ad es. carni rosse, grasse, frattaglie) portano alla formazione di molecole favorenti l'infiammazione. Il rapporto ideale nella comune alimentazione omega-6/omega-3 è di 4:1. Nel plasma il rapporto ideale omega-6/omega-3 secondo l'OMS è espresso da $AA/EPA = 4:1$ e $AA/DHA = 2:1$. Come per le vitamine, la cottura dei cibi a base di pesce a temperature elevate determina la perossidazione dei grassi di questi alimenti con la quasi completa perdita del loro contenuto in EPA e DHA; per di più, i pesci di allevamento hanno una notevole riduzione del contenuto in omega-3. Per tali motivi, spesso si rende necessaria una loro integrazione (fish oil, algal oil, olio di krill).

Anche il colesterolo, se in eccesso, è responsabile del progressivo irrigidimento della membrana cellulare. Occorre ridurre l'introduzione di cibi ricchi di colesterolo (carne, soprattutto quelle rosse, uova, il latte ed i suoi derivati). Anche le farine integrali e ricche di fibre sono sempre da preferire alle farine 00 raffinate: le fibre alimentari sequestrano nell'intestino il colesterolo e i sali biliari. Inoltre, le fibre alimentari fermentate dal microbiota intestinale con produzione di acidi grassi a catena corta (ac. acetico, propionico e butirrico) sono in grado di rallentare la sintesi endogena del colesterolo. L'eccesso di colesterolo, comunque, è dovuto soprattutto ad un'eccessiva sintesi endogena del colesterolo più che al suo apporto con gli alimenti.

Una supplementazione con integratori contenenti: a) inibitori naturali degli enzimi deputati alla sintesi endogena del colesterolo (ad es. il riso rosso fermentato, le catechine del the verde, le proantocianine

dell'uva ecc.) e/o b) molecole cannabinoide-antagoniste, quali la oleoil-etanolamina (OEA) e la palmitoil-etanolamina (PEA), nonché più complesse miscele contenenti due o più di questi composti naturali, si stanno rivelando di grande efficacia nel prevenire e/o coadiuvare il trattamento di questi stati dislipidemici.³³

Per quanto riguarda l'assunzione di alimenti con alto potere antiossidante (frutta nera, rossa, verdure tipo spinaci, cavoletti di Bruxelles ecc.), occorre specificare che tale loro proprietà è stata dimostrata in vitro; in vivo i risultati sono, invece, spesso contraddittori e non risolutivi. Per quanto riguarda, però, i polifenoli (curcuminoidi, resveratrolo, quercitina, catechine, pro-antocianine ecc.) introdotti con alimenti quali frutta, verdure e spezie, di recente è stato dimostrato come il microbiota possa fermentarli trasformandoli in composti fenolici di basso peso molecolare (ad esempio: ac. fenilacetico, ac. fenilpropionico ecc.). Questi composti sono facilmente assorbiti e sono dotati di elevate proprietà antiossidanti grazie alla loro capacità di attivare i recettori PPARs (*peroxisome proliferator activated receptors*).³⁴

Anche un intervento dietetico anti-glicante, atto a ridurre il più possibile l'assunzione e la produzione di AGE (*advanced glycation end-products*) è un approccio atto a **controllare l'infiammazione silente, lo stress ossidativo ed a prevenire le malattie croniche correlate, ad esempio la sindrome metabolica ed il diabete di tipo 2.**^{35,36}

Il termine AGE si riferisce a una serie di composti chimici prodotti quando gli zuccheri si legano con proteine (glicazione avanzata). Gli AGE, come visto in precedenza, si possono formare per via endogena in seguito all'incremento della concentrazione endocellulare di carboidrati semplici (glucosio, fruttosio, ribosio ecc., soprattutto le loro forme fosforilate) secondaria al picco glicemico plasmatico. Ciò accade soprattutto in seguito all'assunzione di zuccheri ad alto indice glicemico assorbiti velocemente. A tale picco glicemico l'organismo contrappone un picco insulinico per permettere agli zuccheri in eccesso di penetrare dal circolo sanguigno nelle cellule. Nel tempo, queste stimolazioni iperglicemiche ripetute più volte al giorno, soprattutto se lontano dai pasti principali, possono comportare l'insorgere dello stato di resistenza periferica all'insulina che predispone a future, gravi patologie quali obesità, diabete (di tipo 2), dislipidemie, ipertensione, arteriosclerosi, tumori ecc.

Oggi con la dieta consumiamo più AGE di quanto accadeva anni fa. Si trovano per esempio sulle superfici dorate o abbrustolite di cibi fritti o grigliati, oppure sul pane tostato. Alcune aziende alimentari trasformano eccessivamente alcuni alimenti o aggiungono AGE artificiali per esaltare il sapore (ad es. nei prodotti da forno, nei derivati del latte ecc.).

Pertanto, una dieta antiglicante deve ridurre l'assunzione di zuccheri semplici ad alto indice glicemico (ad es. merendine, soft drink) ed incrementare i carboidrati integrali. Infatti, le fibre o le farine integrali sono in grado di ridurre l'impatto glicemico dei cibi, al contrario delle farine 00 contenute nei cibi raffinati (pane, pasta, riso e fecola di patate ecc.).

Anche l'utilizzo di spezie, ricche di sostanze antiglicanti (curcuma, rosmarino, origano, zenzero) può essere utile così come la cottura dei cibi a bassa temperatura.

Importante è, anche, aumentare l'esercizio fisico: esso contribuisce ad aumentare i consumi totali e la velocità di utilizzo metabolico dei carboidrati, riducendo i rischi di picchi glicemici troppo elevati e frequenti. Naturalmente l'entità dell'impegno fisico deve essere adeguata alla preparazione e alle carat-

teristiche soggettive di ciascuno di noi. Si è evidenziato, ad esempio, che un'adeguata attività fisica è in grado di ridurre la permeabilità intestinale e l'infiammazione silente, mentre, al contrario, un'attività fisica esagerata sortisce l'effetto contrario!

Si può anche ricorrere all'uso di nuovi integratori in grado di ridurre i processi di glicazione e/o di contrastare l'insorgere dell'insulino-resistenza. Numerosi studi hanno dimostrato che molti polifenoli naturali (ad esempio quelli di alcune specie di spezie mediterranee) hanno la capacità di ridurre "in vitro" i processi di glicazione proteica. Nel nostro laboratorio abbiamo testato molte di queste spezie e abbiamo ottenuto risultati davvero interessanti.³⁷⁻³⁹ La più attiva è risultata una frazione di polifenoli ottenuta da un estratto idro-alcolico di origano. Un'altra serie di composti naturali con proprietà anti-glicazione sono risultati 2 aminoacidi (il triptofano e l'istidina) e una serie di peptidi che li contengono.

I peptidi intestinali GPL-1 e GPL-2 (GLP, *glucagon-like-peptide*) sono in grado, se increti in quantità fisiologiche corrette, di prevenire l'insulino-resistenza e l'iperglicemia alla base dei processi di glicazione. La somministrazione di endocannabinoidi-antagonisti naturali (meglio se in forma di fosfolipide precursore: NOFE) si è dimostrata in grado di normalizzare i livelli plasmatici di GLP-1 e GLP-2 che normalmente tendono a diminuire con l'età, drammaticamente nei diabetici di tipo 2, ma significativamente anche nelle persone sane.⁴⁰⁻⁴²

L'approccio dietetico antinfiammatorio e anti-glicante è fondamentale anche per il mantenimento della salute del microbiota; utile l'assunzione di yogurt, lattici fermentati, fibre alimentari. Ricordiamo come il microbiota possa essere influenzato durante tutta la vita dalla dieta, dallo stile di vita, dall'età, dall'assunzione di farmaci, di prebiotici e probiotici.

Mantenere l'efficienza mitocondriale

Mantenere il mitocondrio in efficienza è sicuramente alla base di qualsiasi approccio atto a mantenere uno stato di buona salute; ciò per ottimizzare la produzione di energia vitale (ATP) e per mantenere elevate le nostre difese antiossidanti. Sicuramente un approccio volto a ridurre l'infiammazione silente e i processi perossidativi sortisce anche un beneficio nel mantenere in salute il mitocondrio.

Vale la pena di menzionare due nuovi meccanismi molecolari di grande interesse e di recente scoperta atti a conservare più a lungo l'efficienza del motore mitocondriale.

Un primo meccanismo è relativo alla presenza esclusivamente nel mitocondrio di un particolare fosfolipide, la cardiolipina, che circonda gli enzimi della catena respiratoria e ne regola la funzionalità.⁴³ I quattro acidi grassi delle cardiolipine sono tutti uguali e sono molecole di acido linoleico. Con il passare del tempo la disponibilità di cardiolipina può essere inadeguata, così come può verificarsi che siano presenti cardiolipine anomale. Le nostre cellule provvedono immediatamente a riparare il danno mitocondriale utilizzando nuove molecole di acido linoleico, laddove ce ne sia biodisponibilità. Un adeguato apporto nutrizionale di nuovi integratori che apportino acido linoleico, cardiolipine e/o specifici fosfolipidi precursori delle cardiolipine si sta rivelando di estrema utilità nel prevenire e/o riparare questi danni mitocondriali.⁴⁴

Il secondo meccanismo riguarda la capacità del mitocondrio (in condizioni di sofferenza e stress metabolico conseguente ad un aumento del Ca²⁺) di attivare due enzimi di norma silenti in grado di biosintetizzare una nuova classe di composti con attività cannabinoide antagonista: le N-acil-etanolamine

ed in particolare la oleoil-etanolamina (OEA) e la palmitoil-etanolamina (PEA). OEA e PEA per la loro azione antiossidante, antinfiammatoria e di controllo dei canali del Ca^{2+} sono in grado prevenire ulteriori danni al mitocondrio in “sofferenza”.^{45,46} Un adeguato apporto nutrizionale con nuovi integratori che apportino quantità adeguate di questi endocannabinoidi-antagonisti, meglio se sotto forma dei loro fosfolipidi precursori (N-oleoil-fosfatidiletanolamina [NOFE] ed N-palmitoil-fosfatidiletanolamina [NPFE]) si sta dimostrando di grande utilità ed efficacia nel mantenere in buona salute il “motore mitocondriale”.^{47,48}

Un fattore fondamentale nel mantenere l'efficienza mitocondriale è sicuramente un adeguato turnover delle proteine in grado di assicurare la continua presenza di tutti gli enzimi delle vie metaboliche mitocondriali e la loro sostituzione quando usurati. Ricordiamo, comunque, che le proteine sono le depositarie di tutte le funzioni vitali dell'organismo e indispensabili al mantenimento del trofismo di tutti i tessuti.

Le proteine di origine animale hanno composizione in aminoacidi di elevato valore biologico (contengono tutti gli aminoacidi essenziali e nelle proporzioni richieste dal metabolismo proteico umano) e sono altamente digeribili. Sono presenti in quantità elevata nella carne, nel pesce, nelle uova, nel latte e derivati. L'adeguato rapporto tra proteine animali e vegetali nell'alimentazione può essere considerato di 1:1.

Nel corso degli anni si assiste ad una ridotta biodisponibilità energetica che limita la digestione e l'assorbimento intestinale delle proteine. Sicuramente è di utilità ricorrere ad alimenti (e/o integratori) ricchi in proteine pre-idrolizzate a basso peso molecolare di più facile digeribilità: latte e prodotti lattiero-caseari fermentati, bolliti di carni, pollame, pesce ecc.

Per il corretto funzionamento dei metabolismi mitocondriali è indispensabile anche un'ottimale biodisponibilità sia delle principali vitamine del gruppo B sia di quelle antiossidanti che a vario titolo sono coinvolte e che proprio dal mitocondrio vengono rigenerate e rese nuovamente disponibili.^{7,8}

Nelle popolazioni del mondo occidentale, nonostante l'abbondanza del cibo, spesso la più parte della popolazione sana può essere in carenza di micronutrienti essenziali (vitamine e/o minerali) tale da rendere necessaria una integrazione. Le cause possono essere riconducibili alla perdita di vitamine e minerali nella preparazione e conservazione degli alimenti, nell'impiego di pesticidi ed erbicidi, nell'utilizzo di additivi. Qualunque sia il tipo di cottura dei cibi (in acqua, a pressione, al forno, al vapore, la frittura, il forno a microonde ecc.) le perdite vitaminiche sono sempre ingenti. Allo stesso modo la cottura dei cibi a base di carne e pesce a temperature alte determina la perossidazione dei grassi di questi alimenti con la quasi completa perdita del contenuto in vitamine.

Queste perdite sono in parte ridotte se il cibo a base di carne o pesce è consumato con aggiunta di verdure colorate! La frutta e le verdure, ma anche i vini (specialmente quelli rossi), la birra, il tè e il caffè apportano alla dieta i polifenoli, molti dei quali sono in grado di ridurre il rischio dello scatenarsi delle reazioni di perossidazione lipidica.⁴⁹

La biodisponibilità delle vitamine, cioè il loro assorbimento, è legata anche alla corretta fluidità delle membrane dell'epitelio intestinale e al corretto grado di permeabilità intestinale. A questo proposito uno studio condotto su soggetti sani, ma in sovrappeso (non obesi) e sottoposti ad una dieta bilanciata ed ipocalorica, ha messo in evidenza come un'integrazione della dieta con una preparazione a base di endocannabinoidi-antagonisti naturali (le già citate NOE e NPE, nella loro forma di precursori

fosfolipidici NOFE ed NPEA) si è rivelata in grado di ridurre l'infiammazione silente intestinale e di aumentare l'assorbimento e la biodisponibilità di vitamine e minerali.

Ulteriori, buoni risultati sono ovviamente prevedibili e si sono evidenziati con l'uso di adeguati integratori in grado di aumentare la produzione intestinale di ATP: acidi grassi a catena corta (meglio se in forma di sali di glutammina) stanno fornendo risultati molto promettenti al riguardo. Infine in questi casi è anche utile il ricorso a integratori di enzimi di origine animale e/o vegetale che sinergizzano l'azione degli enzimi endogeni "carenti". Mantenere l'efficienza mitocondriale, grazie alla produzione di ATP, significa anche mantenere l'efficienza delle pompe Ca^{2+} e K^{+} ATPasiche prevenendo così i danni da eccesso di Ca^{2+} e K^{+} citoplasmatici.⁵⁰

Da quanto sopra esposto, le nuove conoscenze ci aiutano a perseguire un "invecchiamento in salute" predisponendo innovativi adeguamenti dell'alimentazione e dello stile di vita coadiuvati, se necessario, da un'opportuna supplementazione con nutraceutici.

■ Bibliografia

1. Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, Goldman DP. Heterogeneity in healthy aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(6):640-9.
2. Cazzola R, Cestaro B. Invecchiamento, stress ossidativo e danni potenziali: alterato rapporto tra acidi grassi n-6 e n-3 e cancerogenesi. In: Gentile MG (ed). *Nutrizione clinica e patologie correlate*. Fidenza: Mattioli, 2007, pp. 43-52.
3. Cestaro B et al. Implicazioni dello stress ossidativo nell'eziopatogenesi dell'invecchiamento. *G Gerontol* 2006;54:S19-S23.
4. Schieber M, Chandel NS. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Curr Biol* 2014;24:R453-62.
5. Simic M. Oxygen radicals in biology and medicine. *Basic Life Science* 2013; vol.49. Edited by M.G. Simic, K.A. Taylor, J.F.Ward and C. von Sonntag. Plenum Press. New York and London.
6. Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol* 2014;29:23-8.
7. May JM, Li L, Qu ZC, Cobb CE. Mitochondrial recycling of ascorbic acid as a mechanism for regenerating cellular ascorbate. *Biofactors* 2007;30(1):35-48.
8. Prigione A, Adjaye J. A mitochondrial strategy for safeguarding the reprogrammed genome. *Cell Regen* 2014;3:5.
9. Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 2008;88(1):249-86.
10. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J* 2011 August 1;437(3):357-72.
11. Said HM, Kumar C. Intestinal absorption of vitamins. *Curr Opin Gastroenterol* 1999 Mar;15(2):172-6.
12. Levels JH, Abraham PR, van den Ende A, van Deventer SJ. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun* 2001 May;69(5):2821-8.
13. Sutherland E, Dixon BS, Leffert HL, Skally H, Zaccaro L, Simon FR. Biochemical localization of hepatic surface-membrane Na^{+} , K^{+} -ATPase activity depends on membrane lipid fluidity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8673-7.
14. Biological Membrane. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Biological_membrane.
15. Chen JJ, Yu BP. Alterations in mitochondrial membrane fluidity by lipid peroxidation products. *Free Radic Biol Med* 1994 Nov;17(5):411-8.
16. Berlin E, Bhathena SJ, Judd JT, Nair PP, Jones DY, Taylor PR. Dietary fat and hormonal effect on erythrocyte membrane fluidity and lipid composition in adult women. *Metabolism* 1989;38(8):790-6.
17. Kobayashi N, Barnard RJ, Henning SM, Elashoff D, Reddy ST, Cohen P, et al. Effect of altering dietary omega-6/omega-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2. *Clin Cancer Res* 2006;12(15):4662-9.
18. Colin A, Reggers J, Castronovo V, Anseau M. Lipids, depression and suicide. *Encephale* 2003;29(Pt1):49-58.
19. Membrane Fluidity. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/membrane_fluidity.
20. Advanced glycation end-product Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Advanced_glycation_end-product.
21. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt JV. Proteyn glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radic Biol Med* 1991;10(5):339-52.
22. Scalbert P, Birlouez-Aragon I. Relationship between lens protein glycation and membrane structure in human cataract. *Exp Eye Res* 1993;56(3):335-40.

23. Fedirko N, et al. Role of Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase in diabetes-induced alterations in calcium homeostasis in input neurons of the nociceptive system. *Neurophysiology* 2004;36(3):169-173.
24. Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Relevance of the plasma membrane calcium-ATPase in the homeostasis of calcium in the fetal liver. *Organogenesis* 2014;10(4):333-9.
25. Martinez-Zaguilán R, Wesson DEI. Regulation of endoplasmic reticulum-Ca-ATPase by glycolysis in eukaryotic cells. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22(5-6):318-35.
26. Quigley EM. Leaky gut-concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32(2):74-9.
27. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol* 2012;46 Suppl:S12-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826ae849.
28. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2016;158:52-62.
29. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010 Jul;6:392.
30. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, Clemente MG, Tripathi A, Cucca F, et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes* 2006;55(5):1443-9.
31. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(10):1096-100.
32. Nagpal R, Kumar M, Yadav AK, Hemalatha R, Yadav H, Marotta F, et al. Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation. *Benef Microbes* 2016;7(2):181-94.
33. Dati in corso di pubblicazione.
34. Nordlund E, Aura AM, Mattila I, Kössö T, Rouau X, Poutanen K. Formation of phenolic microbial metabolites and short-chain fatty acids from rye, wheat, and oat bran and their fractions in the metabolical in vitro colon model. *J Agric Food Chem* 2012;60(33):8134-45.
35. Yamagishi S, Matsui T. Pathologic role of dietary advanced glycation end products in cardiometabolic disorders, and therapeutic intervention. *Nutrition* 2016;32(2):157-65.
36. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8:415-26.
37. Cervato C, Carabelli M, Gervasio S, Cittera A, Cazzola R, Cestaro B. Antioxidant properties of oregano (*origanum vulgare*) leaf extracts. *J Food Biochem* 2000;24:453-65.
38. Cazzola R, Camerotto C, Cestaro B. Anti-oxidant, anti-glycant, and inhibitory activity against α -amylase and α -glucosidase of selected spices and culinary herbs. *Int J Food Sci Nutr* 2011;62:175-84.
39. Cazzola R, Cestaro B. Antioxidant spices and herbs used in diabetes. In: Preedy VR (ed.). *Diabetes: oxidative stress and dietary antioxidants*. Academic Press, San Diego, 2014, pp 89-97.
40. Lauffer LM, Jakubov R, Brubaker PL. GPR119 is essential for oleoylethanolamide-induced glucagon-like peptide-1 secretion from the intestinal enteroendocrine L-cell. *Diabetes* 2009;58(5):1058-66.
41. Cazzola R. N-Oleil-Fosfatidil-Etanolamina: un mediatore endogeno della sazietà. *ADI Magazine* 2008;4:329-30.
42. Rondanelli M. NOPE nel controllo del senso di sazietà. *ADI Magazine* 2008;4:331-4.
43. Shen Z, Ye C, McCain K, Greenberg ML. The role of cardiolipin in cardiovascular health. *Biomed Res Int* 2015;2015:891707.
44. Dati in corso di pubblicazione.
45. Wasilewski M, Wojtczak L. Effects of N-acylethanolamines on the respiratory chain and production of reactive oxygen species in heart mitochondria. *FEBS Lett* 2005 Aug 29;579(21):4724-8.
46. Wasilewski M, Wieckowski MR, Dymkowska D, Wojtczak L. Effects of N-acylethanolamines on mitochondrial energetics and permeability transition. *Biochim Biophys Acta* 2004 Jul 9;1657(2-3):151-63.
47. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Mozzoni M, Perna S, Cazzola R, et al. Mild Cognitive Impairment in elderly and supplementation with omega-3 fatty acids, melatonin and tryptophan: a review. *AGRO-Food Industry Hi-Tech* 2011;22(4):23-24.
48. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Mozzoni M, Antonello N, Cazzola R. Effect of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci* 2012;15:46-54.
49. Cazzola R, Cestaro B. Red wine polyphenols protect n-3 more than n-6 polyunsaturated fatty acid from lipid peroxidation. *Food Research International* 2011;44(9):3065-71.
50. Santo-Domingo J, Wiederkehr A, De Marchi U. Modulation of the matrix redox signaling by mitochondrial Ca^{2+} . *World J Biol Chem* 2015;6(4):310-23.

Integratori e loro ruolo nella fisiologia dell'invecchiamento cerebrale

Prof. Giovanni Scapagnini*, Dott. Sergio Davinelli**

* Associato di Biochimica Clinica, Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso

** Ricercatore, Dipartimento Scienze per la Salute, Università degli Studi del Molise

■ Cervello e invecchiamento

Il cervello è l'organo del corpo che invecchia più velocemente e in maniera più significativa rispetto a tutti gli altri tessuti dell'organismo.¹ Il motivo di questo fenomeno è intrinsecamente legato alla biochimica e alla funzione cerebrale. Infatti i neuroni, le cellule principali di cui è composto il cervello, sono post-mitotici, cioè non si duplicano né si rigenerano (lo fanno solo in aree limitate, mediante la neurogenesi, che però incide molto poco in termini di replacement). Di conseguenza, una volta morte, non vengono sostituite da nuove cellule. Inoltre, occorre ricordare che il cervello è una struttura ad alto metabolismo energetico. Infatti, il cervello utilizza grandi quantitativi di ossigeno (1/3 dell'ossigeno che respiriamo è usato dal cervello) e, quindi, produce molti radicali liberi, sostanze altamente reattive, in grado di procurare danni irreversibili a livello cellulare. Le membrane cellulari dei neuroni sono, inoltre, caratterizzate da un'alta concentrazione di acidi grassi polinsaturi, che rappresentano un substrato ideale per il danno ossidativo. Il cervello in alcune aree presenta poi un'alta concentrazione di ferro e rame, metalli che sono in grado di catalizzare la produzione di forme radicaliche molto dannose (reazione di Fenton). Inoltre, e questo rappresenta quasi un paradosso, il cervello ha una bassissima concentrazione di antiossidanti endogeni (proteici e non). Ad esempio i livelli di glutathione, di superossidodismutasi e di catalasi sono circa 1/5 rispetto a quelli del fegato. Di fatto, quindi, il cervello è per sua natura estremamente esposto allo stress ossidativo e di conseguenza invecchia più precocemente di altri tessuti.² È possibile attraverso adeguate strategie nutraceutiche supportare adeguatamente la fisiologia cerebrale, promuovere un mantenimento delle funzioni cognitive nel tempo, ridurre i danni ossidativi a livello neuronale ed evitare così un invecchiamento patologico del nostro cervello? Si tratta di un argomento estremamente rilevante, soprattutto nell'ottica di prevenire l'instaurarsi di patologie neurodegenerative collegate all'invecchiamento, che negli ultimi anni stanno aumentando in modo preoccupante a livello globale.

■ Declino cognitivo, difese naturali e dieta

Negli ultimi anni le patologie neurodegenerative, e in particolare la malattia di Alzheimer (AD), stanno aumentando in maniera esponenziale nei Paesi industrializzati, e anche in quelli in via di sviluppo. Gli ultimi dati presentati dall'Alzheimer Association parlano di una triplicazione dei casi di Alzheimer da

oggi al 2050, e per quella data si prospetta che nel mondo occidentale un anziano su tre sarà affetto da Alzheimer. Si tratta di numeri enormi, insostenibili per qualsiasi sistema sanitario.³

In quest'ottica, trovare delle sostanze che aumentino le difese naturali del cervello, rallentando la morte dei neuroni e prevenendo l'insorgenza di patologie cognitive, rappresenta sempre più un'emergenza socio-sanitaria. Tutte le ultime evidenze, risultanti dalle analisi di gruppi di popolazione con fattori genetici di rischio e da soggetti clinicamente normali, suggeriscono che il processo fisiopatologico dell'Alzheimer cominci in realtà molti anni prima della diagnosi clinica di deficit cognitivo, indicando la possibilità della definizione concettuale di un continuum nella progressione della patologia e determinando al contempo un'opportunità critica per interventi potenziali con approcci preventivi e molecole in grado di intervenire modificando il percorso e decorso della patologia.⁴

Tra le variabili ambientali, la dieta rappresenta sicuramente quella maggiormente in grado di influenzare il nostro stato di salute e la qualità dell'invecchiamento, e questo sembra essere vero anche per il cervello. Recentemente il World Dementia Council (WDC) ha richiesto all'Alzheimer Association di valutare e sviluppare un documento di consenso sui fattori di rischio modificabili per il declino cognitivo e la demenza. L'Alzheimer Association ha concluso che oltre alla regolare attività fisica, al controllo dei fattori di rischio cardiovascolari e al continuo "allenamento" mentale, un elemento critico nel ridurre il rischio di sviluppare deficit cognitivi e demenza durante l'invecchiamento, è giocato dalla dieta, identificando nello specifico la dieta mediterranea come la migliore strategia nutrizionale per mantenere una corretta funzione cerebrale.⁵ Numerosi studi epidemiologici, osservazionali e, recentemente, anche solidi studi di intervento hanno sottolineato l'importanza di alcuni composti contenuti nel cibo nel supportare una corretta fisiologia cerebrale e nel condizionare i processi cognitivi e il tono dell'umore.⁶ Il ruolo di nutrienti essenziali, di composti non essenziali e addirittura di non nutrienti derivati dalla dieta e l'uso di sostanze nutraceutiche in grado di interferire positivamente su infiammazione e stress sono, quindi, sempre più visti come una potenziale strategia preventiva nei confronti delle patologie neurodegenerative e dell'invecchiamento cerebrale in generale.⁷

Da un punto di vista nutrizionale, la principale risorsa energetica del cervello dipende dai livelli di glucosio disponibile e su questa base l'EFSA ha attribuito un parere favorevole all'indicazione relativa ai carboidrati glicemici (fonte di glucosio) di favorire le normali funzioni cerebrali.⁸ Oltre al glucosio, benzina da cui dipendono le funzioni cerebrali, molti altri nutrienti essenziali risultano fondamentali per una corretta fisiologia neuronale, come ad esempio la maggior parte delle vitamine, e in particolare quelle del gruppo B.

■ Le vitamine

In generale, il cervello è particolarmente sensibile a carenze vitaminiche, e in particolare alcune vitamine del gruppo B svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento della fisiologia cerebrale. La vitamina B6 aiuta a modulare la sintesi di neurotrasmettitori come serotonina e norepinefrina ed è anche coinvolta nella formazione della guaina che riveste le fibre nervose. La vitamina B12 interviene nella regolazione delle funzioni e del trofismo neuronale e un suo deficit è causa di perdita di memoria e concentrazione, disturbi dell'umore e demenza.⁹ Vitamine B6 e B12 svolgono, inoltre, azioni protettive contrastando la formazione di radicali liberi e regolando positivamente il metabolismo dell'omocisteina, il cui accumulo

impedisce lo svolgimento delle funzioni neuronali.¹⁰ L'acido pantotenico, altra vitamina del gruppo B, fondamentale per la formazione di acetil coenzima A e per numerose reazioni biochimiche, tra cui la sintesi dei neurotrasmettitori, ha ottenuto dall'EFSA l'indicazione legata al mantenimento delle normali prestazioni mentali.¹¹

■ Acidi grassi poliinsaturi

Anche gli acidi grassi poliinsaturi essenziali, e in particolare gli omega-3, che originariamente sembravano influenzare il cervello solo attraverso i loro effetti sulla fisiologia cardiovascolare, stanno guadagnando una sempre maggiore attenzione da parte del mondo medico-scientifico per le loro molteplici azioni dirette sul sistema nervoso. L'acido docosaesaenoico (DHA), un omega-3 a catena lunga, è l'acido grasso insaturo più abbondante tra quelli presenti nelle membrane cellulari dei neuroni (circa il 40% dei fosfolipidi neuronali contiene DHA). Livelli adeguati di DHA sono associati a un corretto sviluppo cerebrale nella vita fetale e il DHA svolge, anche in età adulta, un ruolo fondamentale nella trasmissione dell'impulso nervoso.¹² La biochimica umana non è in grado di sintetizzare questo nutriente in maniera efficiente e, quindi, la corretta composizione lipidica del nostro cervello dipende dall'assunzione con la dieta di DHA, o dei suoi precursori omega-3 a catena più corta. Sulla base di tali considerazioni, l'EFSA ha approvato un'indicazione salutistica del DHA specifica per il supporto della corretta fisiologia cerebrale, a un dosaggio giornaliero di 250 mg,¹³ e per il contributo a un normale sviluppo cerebrale nell'infanzia (100 mg da 0 a 24 mesi, 250 dai 2 anni in poi).¹⁴ La possibilità che gli omega-3, e in particolare il DHA, siano in grado di stimolare i processi cognitivi e la memoria, e in generale di preservare un corretto funzionamento del cervello anche nell'adulto, è supportata da numerose osservazioni epidemiologiche e da studi sperimentali e clinici. In modelli sperimentali animali, ad esempio, è stato ampiamente dimostrato che una carenza di omega-3 nella dieta comporta lo sviluppo di deficit cognitivi e un grave peggioramento delle funzioni di apprendimento e memoria.

Nell'uomo una dieta deficitaria in omega-3 è stata associata a un aumentato rischio di sviluppare declino cognitivo e numerosi disordini mentali, inclusi AD, dislessia, demenza, depressione, disturbi bipolari e schizofrenia.^{15,16} Alcuni dei meccanismi alla base dell'azione positiva degli omega-3 sulle funzioni cognitive sono stati recentemente identificati.¹⁷ Ad esempio, una supplementazione alimentare di DHA è stata dimostrata essere in grado di elevare i livelli cerebrali di un fondamentale fattore di crescita neuronale, il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Il BDNF svolge un ruolo importante nella plasticità neuronale, nella formazione di sinapsi e nell'attecchimento di nuovi neuroni derivanti dalla neurogenesi. Gli omega-3 sono inoltre in grado di attivare a livello cerebrale diverse vie metaboliche capaci di modulare l'espressione di altri fattori cellulari in grado di facilitare la trasmissione nervosa e supportare il fenomeno della *long term potentiation*, meccanismo sinaptico direttamente collegato ai fenomeni di memoria e apprendimento. Numerosi studi suggeriscono un'importante funzione di protezione da parte degli omega-3 anche in numerose patologie neurodegenerative, dall'Alzheimer alla sclerosi laterale amiotrofica.¹⁸ Studi recenti ipotizzano infatti un ruolo importante svolto dal DHA nella protezione dei neuroni dallo stress ossidativo e nell'inibizione della sintesi di geni proinfiammatori e proapoptotici, sia nel cervello che nella retina. In tal senso si è scoperto che tra i metaboliti del DHA, molecole attive nel loro complesso chiamate docosanoidi, ve n'è una, la neuroprotettina D1, dotata di potenti attività

antiossidanti, antiapoptotiche e in grado di inibire la cascata infiammatoria. Partendo da queste evidenze alcuni studi hanno dimostrato la capacità del DHA e della neuroprotettina D1 di proteggere il nostro cervello dall'invecchiamento patologico e dalle malattie neurodegenerative.¹⁹

In studi clinici randomizzati, la supplementazione con DHA (con dosaggi tra 250 mg e 2 g die) è risultata positivamente associata a un miglioramento delle funzioni cognitive in soggetti sani ma anziani. Al contrario, la supplementazione con DHA in soggetti affetti da mild cognitive impairment (MCI) e AD non ha rallentato il declino cognitivo.²⁰⁻²² Tuttavia, in un recente studio condotto su soggetti affetti da demenza, la supplementazione con omega-3 ha, invece, dimostrato una significativa efficacia nel preservare le funzioni cognitive e addirittura preservare il volume cerebrale nei soggetti alzheimeriani.²³ Sulla base degli studi clinici finora condotti, comunque, non risulta che l'assunzione di omega-3 in soggetti già affetti da Alzheimer comporti un beneficio significativo sulla sintomatologia cognitiva.²⁴

■ Fosfolipidi

I fosfolipidi sono i mattoni molecolari alla base della struttura delle membrane cellulari e rappresentano siti dinamici delle funzioni di segnale e della maggior parte dei processi vitali delle cellule. Sono costituiti da una molecola di glicerolo, due acidi grassi e da un gruppo fosforico collegato a una molecola da cui dipende il gruppo di appartenenza dei fosfolipidi. Nel cervello i principali fosfolipidi sono la fosfatidilcolina (PC) e la fosfatidilserina (PS).

La colina

L'elemento che caratterizza la fosfatidilcolina è la colina, una amina quaternaria, presente negli alimenti e attivamente sintetizzata nel nostro organismo. La colina ha una serie di importanti funzioni nella regolazione della struttura e della funzione delle membrane neuronali, essendo un precursore della fosfatidilcolina, e della sfingomielina (componente della mielina nelle cellule nervose). La colina è poi anche acetilata nei neuroni colinergici, per formare l'acetilcolina, il neurotrasmettitore chiave nei processi di memoria e apprendimento. Nonostante la capacità del nostro organismo di sintetizzare la colina "de novo", le richieste di questa sostanza spesso superano la capacità di produzione, e quindi, sebbene non si tratti di un nutriente essenziale, siamo obbligati ad assumerne un adeguato quantitativo dalla dieta.

La colina è presente nel cibo soprattutto come fosfatidilcolina, come colina libera o come citicolina. L'assunzione di colina con la dieta è stata stimata tra i 300 i 1000 mg die. I cibi con la maggior presenza di colina sono le uova, il fegato, la soia, la carne di maiale. Sebbene non ci siano evidenze che associno una carenza alimentare di colina allo sviluppo di deficit cognitivi, è invece possibile che i livelli di assunzione con la dieta possano favorire la fisiologia dei processi cognitivi. Uno studio condotto su 1391 persone adulte/anziane non affette da demenza, ad esempio, ha dimostrato una correlazione positiva tra livelli di assunzione di colina con la dieta e le funzioni mnemoniche.²⁵ Lo stesso studio ha anche evidenziato una correlazione tra assunzione di colina e dimensioni della materia-bianca cerebrale. Recentemente la citicolina, un intermedio della sintesi dei fosfolipidi, ha ottenuto l'approvazione EFSA come novel food, a dosaggio di 500 mg die,²⁶ e in quanto fonte di colina viene proposto come supplementazione per il supporto delle funzioni cognitive. L'assorbimento della citicolina è elevato e i suoi metaboliti si distribuiscono rapidamente in vari tessuti, incluso il cervello. Oltre a fornire colina, la citicolina fornisce

citidina, che viene parzialmente trasformata in uridina, ambedue nucleosidi (componenti degli acidi ribonucleici [RNA]), con un ruolo sull'efficienza cerebrale non ancora chiaramente definito. Sebbene, ben prima di ottenere lo status di novel food, la citicolina sia stata abbondantemente sperimentata in termini di effetti sulla fisiologia cerebrale, a oggi sono ancora esigui gli studi che dimostrano una sua chiara efficacia nel favorire o preservare i processi cognitivi nell'uomo.

La fosfatidilserina

La fosfatidilserina (PS) è il principale fosfolipide acidico dell'organismo e si trova particolarmente concentrato nel cervello, costituendo circa il 15% dei fosfolipidi della corteccia celebrale. La PS è localizzata nello strato interno (citoplasmatico) della membrana cellulare, dove è parte integrante di meccanismi molecolari legati alla modulazione e all'attivazione di fondamentali vie di segnale. In tal senso la PS supporta numerose funzioni cellulari particolarmente importanti per il cervello, incluse l'integrità della membrana mitocondriale per la produzione di energia, la depolarizzazione delle membrane neuronali, il rilascio presinaptico dei neurotrasmettitori, le attività recettoriali postsinaptiche, l'attivazione della protein chinasi C (una molecola cruciale per la fisiologia dei processi cognitivi, memoria e apprendimento).

Da un punto di vista nutrizionale la PS si trova in diversi alimenti di origine sia vegetale che animale, e presenta una diversa composizione in termini di acidi grassi in funzione della fonte di origine. In particolare, quella derivata dalla lecitina di soia è particolarmente ricca in acidi grassi mono- e poliinsaturi, quella da fonti animali (un tempo derivata da cervello bovino) di grassi saturi, quella da fonti marine, come il krill, ricca in omega-3. È stato dimostrato che la supplementazione con PS è in grado di migliorare le funzioni cognitive in modelli sperimentali animali. Anche nell'uomo un'integrazione con PS di soia è risultata favorire le funzioni cognitive in soggetti anziani e affetti da lieve grado di demenza,²⁷ ridurre gli effetti deleteri dello stress psicogeno²⁸ e migliorare le performance mentali durante test di calcolo in giovani atleti dopo esercizio fisico. In uno studio randomizzato in doppio cieco, soggetti tra i 50 e i 69 anni di età con lievi deficit mnemonici hanno ottenuto benefici significativi dopo 6 mesi di integrazione con PS di soia.²⁹ Altri studi condotti con PS derivata da organismi marini e quindi ricca in omega-3, principalmente DHA, hanno ottenuto risultati significativi in termini di miglioramento delle funzioni cognitive. In particolare due studi clinici condotti su soggetti anziani affetti da deficit cognitivi lievi hanno dimostrato significativi miglioramenti relativi alle funzioni mnemoniche con un trattamento giornaliero di 300 mg di PS contenente omega-3.^{30,31} Comunque ad oggi mancano evidenze scientifiche in grado di dimostrare una diretta correlazione della PS assunta oralmente e un aumento della sua concentrazione o del suo trasporto a livello cerebrale. I fosfolipidi assunti con la dieta (PS, così come PC) sono idrolizzati durante la digestione e quindi non assorbiti intatti. Quanta PS sia quindi realmente assimilata e trasportata al cervello resta un elemento sconosciuto.

L-acetil carnitina (LAC)

Tra i composti endogeni non essenziali in grado di influenzare le funzioni cognitive e la fisiologia cerebrale un posto di rilievo appartiene alla L-acetil carnitina (LAC). La L-acetil carnitina è l'acetilestere dell'aminoacido carnitina ed è un elemento importante nel metabolismo energetico del cervello, come di altri tessuti.³² Nelle cellule la LAC trasporta gli acidi grassi dal citoplasma ai mitocondri, dove vengono trasformati in ATP attraverso la fosforilazione ossidativa. La LAC è normalmente prodotta dalla nostra

biochimica a partire dagli aminoacidi lisina e metionina, e la sua sintesi è molto attiva nel cervello. La LAC è assimilabile anche attraverso il cibo e la supplementazione è stata proposta negli ultimi anni come un nutraceutico ad azione neuroprotettiva, grazie alla sua capacità di migliorare, a livello cerebrale, il metabolismo e la funzione mitocondriale. In modelli animali la supplementazione con LAC migliora la trasmissione sinaptica e le capacità di apprendimento e memoria.³³

In modelli murini di Alzheimer, la LAC migliora le funzioni colinergiche, migliora le capacità antiossidanti e protegge il cervello dalla neurotossicità della beta-amiloide.³⁴ Sono numerosi gli studi clinici sull'efficacia dell'uso della LAC nei disturbi cognitivi, nell'MCI e nella demenza. In generale, la durata del trattamento investigato in questi trial va da un minimo di 3 mesi a un massimo di un anno con dosaggi usati che variano da 1 a 3 g die.³⁵ Sebbene molti studi dimostrino un'efficacia significativa del trattamento con LAC nei confronti del placebo,³⁶ altri studi sono meno conclusivi sulla reale capacità di questo composto di migliorare i deficit cognitivi. Alcune ricerche sembrano però sostenere una capacità della LAC, da sola o associata a vitamine, di rallentare il declino cognitivo in soggetti affetti da demenza lieve o moderata.³⁷ Sebbene l'efficacia della LAC non sia stata definitivamente dimostrata, come sottolineato dalla mancanza di un claim approvato da EFSA, resta un notevole interesse nei confronti di questa molecola in termini di supporto nutrizionale alla fisiologia del cervello e soprattutto in termini di prevenzione delle patologie neurodegenerative.

Numerose sostanze “non nutrienti”, contenute in alimenti comuni o cibi particolari, sono state oggetto di ricerche sperimentali e cliniche, in quanto potenzialmente efficaci nel promuovere aspetti della fisiologia e della funzione cerebrale.

Tra le sostanze più interessanti vi sono alcuni appartenenti alla famiglia dei polifenoli quali le antocianine e le procianidine del mirtillo, le catechine del tè, i flavanoli del cacao, il resveratrolo e la curcumina, il pigmento giallo che dà il colore al curry.³⁸

■ La curcumina

Una delle sostanze maggiormente studiate in termini di neuroprotezione è la curcumina,³⁹ in quanto, a livello scientifico, sono note da anni le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti di questa molecola. Sia il danno ossidativo che i processi infiammatori sono particolarmente elevati nei cervelli dei pazienti affetti da Alzheimer, suggerendo una possibile utilità di una terapia a lungo termine con un composto in grado di modulare efficacemente questi fenomeni.⁴⁰

Ricerche sviluppate nel nostro e in altri laboratori hanno evidenziato negli ultimi anni le rilevanti capacità neuroprotettive della curcumina in vari modelli sperimentali di morte neuronale.⁴¹ I nostri studi hanno inoltre identificato alcuni tra i principali meccanismi biologici alla base di questa proprietà terapeutica dei polifenoli. Queste sostanze infatti sono in grado di attivare una famiglia di geni difensivi (tra cui l'enzima eme-ossigenasi 1 e gli enzimi detossificanti di tipo II), collegati alla risposta cellulare allo stress e in grado di potenziare la vitalità cellulare e di proteggere il neurone dai danni indotti dallo stress ossidativo. L'innescò di tale risposta difensiva è legato alla specifica capacità di alcuni polifenoli di attivare un fattore di trascrizione fondamentale per la sopravvivenza cellulare allo stress, l'Nrf2, e parallelamente inibire l'Nfk-B, un segnale fondamentale nell'innescare i processi infiammatori e di morte programmata.⁴²

La curcumina, oltre alle sue capacità di controllare infiammazione e stress ossidativo, è in grado di ridurre l'aggregazione della beta-amiloide, il peptide amorfo legato alla patogenesi dell'AD.^{43,44} In tal senso la curcumina, in modelli animali di AD (topo transgenico), si è dimostrata efficace nel ridurre le placche di beta-amiloide, i livelli di proteine ossidate e i danni cerebrali ad essi associati.⁴⁵ Un interessante lavoro in vivo, eseguito con microscopia multifotonica, ha dimostrato l'abilità della curcumina di attraversare la barriera ematoencefalica e distruggere le placche di beta-amiloide.⁴⁶ Queste scoperte trovano riscontri anche in recenti studi epidemiologici che dimostrano che in India, dove si fa ampio uso di curry e la curcumina è quotidianamente utilizzata nella dieta come spezia predominante, sia l'Alzheimer che il Parkinson hanno un'incidenza bassissima rispetto ad altre parti del mondo (circa 7 volte in meno degli USA).⁴⁷

Un recente studio ha poi evidenziato come nella popolazione asiatica i mangiatori di curry mantengano in vecchiaia buone funzioni mnemoniche e cognitive e si ammalino meno di Alzheimer rispetto alle persone che non usano il curry nella dieta.⁴⁸ Sulla base delle suggestioni epidemiologiche e di una notevole mole di lavori sperimentali su cellule e su animali, si è passati negli ultimi anni alla valutazione della curcumina anche in trial clinici randomizzati, mirati a dimostrare la possibile efficacia di tale composto, nella prevenzione e cura di vari aspetti di patologie degenerative dell'invecchiamento a origine infiammatoria o/e da danno ossidativo.⁴⁹ Uno dei principali limiti dell'utilizzo della curcumina è comunque legato alla sua scarsa biodisponibilità.⁵⁰ Tale limite è stato affrontato attraverso diversi approcci mirati a migliorare assorbimento e cinetica, e che permetteranno a breve di valutare in maniera adeguata l'efficacia della curcumina in termini di neuroprotezione sull'uomo.⁵¹

■ Le epicatechine

Altri polifenoli sono invece dotati di discreta biodisponibilità, e tra questi i flavanoli contenuti nei semi della fava di *Theobroma cacao* (la parte della pianta usata per la produzione del cacao), in particolar modo i monomeri epicatechine e catechine sono sempre più oggetto di studio per le loro capacità di interferire positivamente sulla fisiologia cerebrale. Le epicatechine del cacao hanno già ottenuto un'indicazione salutistica approvata da EFSA riguardo l'effetto benefico sulla circolazione sanguigna. Dati sperimentali hanno poi evidenziato la capacità di questi composti di ridurre il danno ossidativo, sostenere il normale tono dell'umore e migliorare le capacità mnemoniche. Numerosi studi controllati condotti sull'uomo hanno dimostrato che alimenti contenenti adeguate concentrazioni di flavanoli del cacao possono rallentare il calo mnemonico legato all'età e aumentare le funzionalità fisiologiche di aree cerebrali deputate alla prontezza mentale e formazione di nuovi ricordi.^{52,53}

Un recente studio clinico randomizzato condotto su anziani sani ha dimostrato che l'assunzione per 3 mesi di cacao contenente alti livelli di epicatechine, non solo migliora le performance mnemonico-cognitive, ma attiva in maniera specifica le funzioni metaboliche dell'area cerebrale, il giro dentato dell'ippocampo, deputato all'acquisizione di nuove informazioni.⁵⁴

■ L'omotaurina

Un altro nutraceutico particolarmente interessante nel trattamento e nella prevenzione delle patologie neurodegenerative è l'omotaurina, un derivato aminoacidico solfonato presente in alcune specie di

alghe marine. Possiede specifiche proprietà neuroprotettive che interferiscono e contrastano l'effetto neurotossico della proteina beta-amiloide nelle aree cerebrali deputate al corretto funzionamento della memoria. In questo modo l'omotaurina ritarda il deterioramento delle funzioni cognitive favorendo la capacità di conservare le informazioni nel tempo.⁵⁵

L'efficacia e l'effetto dell'omotaurina sulla progressione dell'AD sono poi stati investigati in un ampio studio di fase III in pazienti con AD lieve-moderata esaminati per un periodo di 18 mesi. Lo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, con disegno a bracci paralleli, è stato condotto in 67 Centri negli USA e in Canada (ALPHASE). In totale, hanno preso parte allo studio 1052 pazienti con diagnosi di Alzheimer di severità lieve-moderata. Questo studio ha mostrato trend di riduzione del declino cognitivo misurato con ADAS-cog e una significativa diminuzione, dose-dipendente, della perdita di volume ippocampale in pazienti trattati con omotaurina.⁵⁶

■ Conclusione

Oltre ai principi fin qui brevemente accennati, è necessario sottolineare che molte ulteriori sostanze nutraceutiche sono state esplorate per valutarne l'efficacia nel migliorare aspetti della fisiologia cerebrale. Ad esempio, alcuni aminoacidi, in grado di modulare metabolismo o sintesi dei principali neurotrasmettitori, sono stati sperimentati per la loro potenziale capacità di supportare il tono dell'umore e ridurre il rischio di sviluppare stati di ansia o depressione; nonostante risultati promettenti, la valutazione di tali sostanze in soggetti sani, come per molte altre sostanze fin qui descritte, ha sortito effetti parziali non permettendo di stabilire in maniera unanime una significativa efficacia causa/effetto in termini di salute cerebrale.

I limiti della possibilità di valutare l'efficacia di una sostanza nutrizionale sul cervello sono spesso intrinseci allo studio stesso, essendo il cervello un tessuto difficile da esaminare in termini di biomarcatori attendibili e, soprattutto per quanto riguarda prevenzione di malattie neurodegenerative e comportamentali, richiedendo tali studi tempi di valutazione lunghissimi e un numero di partecipanti molto elevato.

Un esempio recente di un approccio sperimentale adeguato è il COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS), condotto dalla Harvard Medical School, che sta arruolando ben 18.000 persone in US per valutare in uno studio randomizzato in doppio cieco, della durata di 5 anni, l'effetto sulla salute cardiaca e cerebrale dei flavanoli del cacao. Si tratta di uno studio enorme e che probabilmente darà risposte delucidative, ma difficilmente potrà rappresentare un modello da seguire per i costi estremamente rilevanti per sostenerlo.

In conclusione, ricordiamo che recentemente EFSA ha pubblicato le Linee Guida per valutare l'efficacia di sostanze nutrizionali o derivate dal cibo sulle funzioni cerebrali, incluse quelle psicologiche.⁵⁷ Sebbene tale documento non rappresenti, per stessa ammissione dell'EFSA, una guida esaustiva degli approcci per valutare in maniera attendibile il rapporto causa/effetto di una sostanza sulle funzioni cerebrali, è sicuramente un notevole passo avanti per impostare studi nutrizionali significativi in tale area.

■ Bibliografia

1. Calabrese V, Scapagnini G, Giuffrida Stella AM, Bates TE, Clark JB. Mitochondrial involvement in brain function and dysfunction: relevance to aging, neurodegenerative disorders and longevity. *Neurochem Res* 2001;26(6):739-64.
2. Knight JA. The biochemistry of aging. *Adv Clin Chem* 2000;35:1-2.
3. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 2013;80(19):1778-83.
4. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280-92.
5. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015;11(6):718-26.
6. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175(7):1094-103.
7. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(7):568-78.
8. EFSA Journal 2011;9(6):2226, 13 pp.
9. Krause D, Roupas P. Effect of vitamin intake on cognitive decline in older adults: evaluation of the evidence. *J Nutr Health Aging* 2015;19:745-53.
10. Cheng D, Kong H, Pang W, Yang H, Lu H, Huang C, Jiang Y. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci* 2014 Jun 18. [Epub ahead of print].
11. EFSA Journal 2010;8(10):1758.
12. Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001;40:1-94.
13. EFSA Journal 2010;8(10):1734, 27 pp.
14. EFSA Journal 2014;12(10):3840, 8 pp.
15. Heude B, Ducimetiere P, Berr C, Study EVA. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes—The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:803-8.
16. Beydoun MA, Kaufman JS, Satia JA, Rosamond W, Folsom AR. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1103-11.
17. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(12):771-85.
18. Thomas J, Thomas CJ, Radcliffe J, Itsiopoulos C. Omega-3 fatty acids in early prevention of inflammatory neurodegenerative disease: a focus on Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2015;2015:172801.
19. Stark DT, Bazan NG. Neuroprotectin D1 induces neuronal survival and downregulation of amyloidogenic processing in Alzheimer's disease cellular models. *Mol Neurobiol* 2011;43(2):131-8.
20. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N, Jr, Stedman M, Investigators M. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010;6:456-64.
21. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-8.
22. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903-11.
23. Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement* 2015;1:226-35.
24. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Apr 11;4.
25. Poly C, Massaro JM, Seshadri S, Wolf PA, Cho E, Krall E, et al. The relation of dietary choline to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the Framingham Offspring Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011;94(6):1584-91.
26. EFSA Journal 2013;11(10):3421.
27. Delwaide PJ, Gyselynck-Mambourg AM, Hurllet A, Yliff M. Double blind randomized controlled study of phosphatidylserine in senile demented patients. *Acta Neurol Scand* 1986;73:136-40.
28. Baumeister J, Barthel T, Geiss KR, Weiss M. Influence of phosphatidylserine on cognitive performance and cortical activity after induced stress. *Nutr Neurosci* 2008;11:103-10.
29. Kato-Kataoka A, Sakai M, Ebina R, Nonaka C. Soybean derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints. *J Clin Biochem Nutr* 2010;47:246-55.
30. Richter Y, Herzog Y, Cohen T, Steinhart Y. The effect of phosphatidylserine-containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Intervent Aging* 2010;5:313-6.

31. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing ω 3 fatty acids may improve memory abilities in non-demented elderly with memory complaints: A double-blind placebo-controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:467-74.
32. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res* 2010;49:61-75.
33. Barnes CA, Markowska AL, Ingram DK, Kametani H, Spangler EL, Lemken VJ, Olton DS. Acetyl-L-carnitine. 2: Effects on learning and memory performance of aged rats in simple and complex mazes. *Neurobiol Aging* 1990;11:499-506.
34. Calabrese V, Colombrita C, Sultana R, Scapagnini G, Calvani M, Butterfield DA, Stella AM. Redox modulation of heat shock protein expression by acetylcarnitine in aging brain: relationship to antioxidant status and mitochondrial function. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(3-4):404-16.
35. Hudson S, Tabet N. Acetyl-L-carnitine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003158.
36. Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:61-71.
37. Remington R, Chan A, Paskavitz J, Shea TB. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for moderate-stage to later-stage Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2009;24:27-33.
38. Davinelli S, Maes M, Corbi G, Zarrelli A, Willcox DC, Scapagnini G. Dietary phytochemicals and neuro-inflammation: from mechanistic insights to translational challenges. *Immun Ageing*. 2016 Apr 14;13:16.
39. Scapagnini G, Caruso C, Calabrese V. Therapeutic potential of dietary polyphenols against brain ageing and neurodegenerative disorders. In: *Bio-farms for nutraceuticals: functional food and safety control by biosensors*. Ed. Landes Bioscience, 2011.
40. Candore G, Bulati M, Caruso C, Castiglia L, Colonna-Romano G, Di Bona D, et al. Inflammation, cytokines, immune response, APOE and cholesterol, oxidative stress in Alzheimer's disease: Therapeutics implications. *Rejuvenation Res* 2010;13(2-3):301-13.
41. Scapagnini G, Colombrita C, Amadio M, D'Agata V, Arcelli E, Sapienza M, et al. Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(3-4):395-403.
42. Scapagnini G, Vasto S, Abraham NG, Caruso C, Zella D, Galvano G. Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 2011;44(2):192-201.
43. Baum L, Ng A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *J Alzheimers Dis* 2004;6(4):367-77.
44. Cole GM, Teter B, Frautschy SA. Neuroprotective effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:197-212.
45. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci* 2001;21(21):8370-7.
46. Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, Hyman BT, Bacskai BJ. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem* 2007;102(4):1095-104.
47. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology* 2001;57:985-9.
48. Ng TP, Chiam PC, Lee T, Chua HC, Lim L, Kua EH. Curry consumption and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol* 2006;164(9):898-9.
49. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008;75:7870809.
50. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004;10:6847-54.
51. Davinelli S, Sapere N, Zella D, Bracale R, Intrieri M, Scapagnini G. Pleiotropic protective effects of phytochemicals in Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:386527.
52. Sorond FA, Hurwitz S, Salat DH, Greve DN, Fisher ND. Neurovascular coupling, cerebral white matter integrity, and response to cocoa in older people. *Neurology* 2013;81:904-9.
53. Scholey AB, French SJ, Morris PJ, Kennedy DO, Milne AL, Haskell CF. Consumption of cocoa flavanols results in acute improvements in mood and cognitive performance during sustained mental effort. *J Psychopharmacol* 2010;24:1505-14.
54. Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, Yeung LK, Suzuki W, Schroeter H, Wall M, Sloan RP, Small SA. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat Neurosci* 2014;17(12):1798-803.
55. Caltagirone C, Ferrannini L, Marchionni N, Nappi G, Scapagnini G, Trabucchi M. The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review. *Aging Clin Exp Res* 2012;24(6):580-7.
56. Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH, Saumier D, Duong A, Haine D, et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of dr. Sergio Davinelli the MRI sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health Aging* 2009;13:550-7.
57. EFSA Journal 2012;10(7):2816.

Le malattie cardiovascolari: un'epidemia moderna cui siamo evoluzionisticamente impreparati

Dott. Andrea Poli

Presidente Nutrition Foundation of Italy, Milano

Le malattie cardiovascolari su base aterosclerotica (essenzialmente le malattie coronariche come l'infarto di cuore e le malattie cerebrovascolari come l'ictus cerebrale) rappresentano nel mondo moderno, e specie nei Paesi industrializzati come l'Italia, la principale causa di invalidità e di morte. Si tratta di malattie a genesi tipicamente multifattoriale, alla cui comparsa contribuiscono molte condizioni (note come "fattori di rischio") che la ricerca epidemiologica e clinica ha contribuito a identificare con buona chiarezza negli ultimi anni. Alcuni di questi fattori di rischio (ipercolesterolemia, ipertensione, sovrappeso) sono molto diffusi tra gli adulti, con prevalenze che spesso sono dell'ordine del 50% o più della popolazione totale.¹

Ci si potrebbe chiedere quali siano i motivi di questa amplissima diffusione di condizioni che comportano rischi per la salute molto elevati (le malattie cardiovascolari sono fatali, al primo esordio, nel 30-50% dei casi) e che comportano costi sanitari e sociali pure estremamente elevati (cosa di non minore rilevanza, nelle società moderne).

Con ogni probabilità la spiegazione è relativamente semplice: queste patologie colpiscono, nella grande maggioranza dei casi, individui oltre i 50-60 anni di età; in una fase della vita, quindi, nella quale le persone colpite hanno già avuto "tempo" per generare e crescere (rendendoli autonomi) i figli. Si tratta quindi di malattie che non rappresentano un reale rischio per la continuazione della specie (la generazione successiva è "garantita"); e questo probabilmente spiega perché la nostra specie sia relativamente poco dotata di meccanismi di protezione dalla loro comparsa. Molti dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra l'altro, possono rappresentare addirittura "fattori di protezione" nei primi decenni della vita (specie se si pensa alle condizioni di vita dei nostri progenitori di qualche decina o centinaia di migliaia di anni addietro): è quindi comprensibile come tali condizioni siano state "protette" e non "combattute" dai meccanismi dell'evoluzione descritta da Darwin. Una maggiore aggregazione piastrinica (che attualmente rappresenta un evidente fattore di rischio per la trombosi, e quindi per tutte le malattie cardiovascolari) rappresentava probabilmente in passato un fattore di protezione dal rischio di emorragie gravi o potenzialmente fatali; valori moderatamente elevati della pressione arteriosa (che oggi consideriamo un grave fattore di rischio cardiovascolare) potevano consentire, anche nelle giornate più calde e umide, una maggiore efficienza fisica e muscolare; la presenza di sovrappeso (e quindi di una certa quantità di grasso di deposito) poteva rappresentare un fattore di protezione durante periodi di carestia o durante gli inverni glaciali.

Queste condizioni, ora divenute "fattori di rischio" a causa del marcatissimo aumento della speranza di vita tipico delle società moderne, ma "fattori protettivi" in un passato non troppo lontano e quindi evo-

luzionisticamente protette, rappresentano un ambito tipico di intervento “attivo” del singolo soggetto, o della società: che deve farsi carico di una “zavorra genetica” che non svolge quindi più una funzione di supporto, ma piuttosto di grave danno potenziale, e deve quindi controllare, per periodi anche molto lunghi (anni o decenni) queste condizioni spesso del tutto asintomatiche e prive di un efficiente controllo da parte dell’organismo. Questi interventi potranno in molti casi limitarsi a correzioni dello stile di vita (e in particolare dell’alimentazione e dell’attività fisica), ma dovranno includere, in un numero crescente di casi, anche l’uso di integratori mirati e, ove opportuno, di farmaci specifici.²

La prevenzione delle malattie cardiovascolari, tipiche dell’età avanzata (la grande maggioranza degli eventi sia cardio che cerebrovascolari colpisce infatti, come si ricordava, ben oltre i sessant’anni di età, e nella popolazione femminile in genere oltre i settant’anni) pone quindi la specifica necessità di controllare, mediante interventi appropriati, i fattori di rischio nel corso dell’età adulta, per evitare la comparsa di eventi che, una volta manifestati, comportano spesso una riduzione significativa della qualità di vita del soggetto colpito e un aumento del carico di lavoro e dei costi per i suoi caregivers.

In questo contesto, le osservazioni epidemiologiche ed i grandi studi di intervento hanno ben documentato l’importanza della frazione della colesterolemia legata alle lipoproteine a bassa densità (LDL) nel determinare il rischio di eventi coronarici come infarto, e l’efficacia della riduzione dei livelli plasmatici di tali lipoproteine nella riduzione del rischio stesso. Molte evidenze suggeriscono infatti che ogni riduzione della colesterolemia legata alle LDL, nell’intero range delle età sinora considerate (ed anche quindi in età geriatrica – si vedano ad esempio i risultati dello studio PROSPER o delle subanalisi di studi quali l’HPS), con qualunque intervento ottenuta, induca nel tempo una riduzione di pari ampiezza percentuale del rischio coronarico e, più in generale, cardiovascolare.³

Numerosi integratori alimentari sono dotati di una documentata efficacia su tale parametro, ed è quindi ragionevole assumere (pur in assenza, per la maggior parte di questi prodotti, di studi di intervento controllati) che un loro uso protratto nel tempo consentirà di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti che li assumono. Verrà discusso, al proposito, l’effetto dei fitosteroli, degli integratori a base di “riso rosso fermentato”, del beta-glucano e della berberina.

■ I fitosteroli

I *fitosteroli*, o steroli vegetali, sono composti con una struttura molecolare molto simile a quella del colesterolo (da cui differiscono solamente per la catena laterale), presenti in quantità variabili in tutti gli alimenti di origine vegetale.⁴ I fitosteroli competono con i meccanismi intestinali di assorbimento del colesterolo, sostituendosi “molecola per molecola” al colesterolo stesso nella formazione delle micelle miste che vengono poi internalizzate nella cellula intestinale attraverso una proteina di trasporto recentemente caratterizzata, denominata NPC1L1.⁵

È noto che l’omeostasi del colesterolo nell’organismo (e quindi i suoi livelli plasmatici, che come si ricordava rappresentano uno dei principali fattori di rischio coronarico) è controllata essenzialmente da due fenomeni: la sintesi epatica e l’assorbimento intestinale. Nonostante i meccanismi della sintesi siano in genere quantitativamente dominanti, l’inibizione dell’assorbimento comporta comunque un calo della colesterolemia, perché il minore afflusso di colesterolo al fegato, attraverso i chilomicroni veicolati dalla linfa, “costringe” il fegato ad aumentare l’espressione dei recettori per le LDL presenti

sulla superficie degli epatociti, aumentando la captazione di queste lipoproteine e abbassando quindi la loro concentrazione nel plasma. I fitosteroli, dopo il loro ingresso nella cellula intestinale, vengono riconosciuti da specifici meccanismi di pompa (denominati ABCG5/G8) e vengono nuovamente espulsi nel lume intestinale, dove possono competere nuovamente con l'assorbimento del colesterolo. L'inibizione dell'assorbimento del colesterolo da parte dei fitosteroli è potenziata dalla loro capacità di co-cristallizzare con il colesterolo stesso, aumentandone così l'escrezione fecale.

Tutti questi meccanismi sono dose-dipendenti: l'azione dei fitosteroli sull'assorbimento del colesterolo è infatti correlata alla quantità dei fitosteroli stessi presente nel lume intestinale. Tale correlazione, definita in modo accurato sul piano quantitativo ormai da almeno 10 anni⁶ prevede che, per svolgere un significativo effetto ipocolesterolemizzante, vengano somministrate quantità di fitosteroli dell'ordine di almeno 1,5 g/die; tale dose va assunta con uno dei pasti principali perché la maggiore presenza di colesterolo di origine alimentare nell'intestino, e la secrezione biliare contenente colesterolo indotta dal pasto, ottimizzano l'efficacia di questi composti.⁷ Alle dosi ricordate (1,5-2,0 g/die) i fitosteroli riducono la colesterolemia LDL del 9-10% circa;⁸ tale riduzione, se protratta nel tempo, indurrà un analogo calo della probabilità del soggetto che li assume di incorrere in un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico fatale o non fatale).

L'inserimento nella dieta di prodotti arricchiti in fitosteroli o integratori a base di queste molecole può quindi consentire di risolvere l'eccesso di rischio associato a modesti aumenti della colesterolemia LDL (fino al 10% oltre il proprio valore ottimale); in linea di principio queste molecole possono tuttavia anche efficacemente sinergizzare con le statine, i farmaci più impiegati nel controllo della colesterolemia. I fitosteroli possono infatti neutralizzare l'aumento dell'assorbimento del colesterolo indotto compensativamente dalle statine stesse; il calo della colesterolemia da loro indotto, inoltre, si somma a quello indotto dalle statine e corrisponde approssimativamente, sulla base della farmacologia di questi composti, ad una quadruplicazione del dosaggio della statina impiegata. Tale associazione va comunque realizzata sotto il diretto controllo del medico.

■ Il riso rosso fermentato

Il *riso rosso fermentato*, ormai molto popolare sul nostro mercato nazionale, rappresenta il prodotto, purificato, di un fungo (*Monascus purpureus*) che produce una molecola ad attività inibitoria sulla sintesi epatica del colesterolo, la monacolina K.⁹ Chimicamente indistinguibile dalla lovastatina, la monacolina K è dotata della capacità di inibire l'enzima chiave nella sintesi del colesterolo, l'HMGCoA reduttasi. La molecola, peraltro, è caratterizzata da una biodisponibilità sensibilmente maggiore rispetto a quella del farmaco di sintesi: l'efficacia nella riduzione della colesterolemia LDL è infatti superiore rispetto a quanto si osserva per analoghi dosaggi del farmaco stesso.

È interessante osservare che un prodotto con le caratteristiche del riso rosso fermentato (xuezhikang) è stato esaminato, in Cina, in uno studio clinico randomizzato, condotto su una popolazione di circa 5000 soggetti, di cui circa 1400 di età adulta o avanzata (da 65 a 75 anni all'arruolamento), con un pregresso evento coronarico come l'infarto. Lo studio (*China Coronary Secondary Prevention Study*) ha valutato sia la capacità del prodotto di ridurre la colesterolemia totale e LDL, e sia soprattutto la possibilità di ridurre, grazie al controllo del profilo lipidico, l'incidenza di recidive coronariche.¹⁰

Il prodotto ha indotto un'ampia riduzione della colesterolemia LDL, e questo si è tradotto, nei circa 4 anni di durata dello studio, in una riduzione statisticamente significativa e clinicamente sensibile degli eventi coronarici fatali e non fatali, degli ictus cerebrali e della mortalità per qualunque causa (-31%, -44% e -32%, rispettivamente).

L'elevata biodisponibilità del prodotto, e quindi la possibilità di ottenere un effetto farmacologico significativo con dosi più basse rispetto a quelle del farmaco corrispondente, può forse contribuire a spiegare il migliore profilo di sicurezza, osservato in alcuni studi (come nello studio clinico prima citato); questo profilo di sicurezza e tollerabilità si tradurrebbe anche in una maggiore adesione del paziente allo schema terapeutico prescritto.¹¹

Integratori a base di questo principio attivo sono facilmente acquistabili sul web: ma è importante preferire quelli prodotti da aziende note ed affidabili (si consulti in proposito il Registro degli integratori notificati, disponibile sul sito del Ministero della Salute http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3668&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=registri), anche per evitare contaminazioni (come quella da citrinina) diffuse nei prodotti di minore qualità.¹²

■ Il beta-glucano

Efficace nel controllo della colesterolemia LDL è anche il beta-glucano, una fibra insolubile presente in piccole quantità nei cereali e in alcuni funghi, e in quantità maggiori nell'orzo e nell'avena, attualmente disponibile come integratore o come ingrediente di alimenti fortificati.

In numerosi studi controllati il beta-glucano ha documentato la propria capacità, per quantità di consumo dell'ordine di 3 g al giorno, di ridurre la colesterolemia LDL di circa 5/6 punti percentuali. Nonostante il meccanismo d'azione di questo composto non sia del tutto noto (anche se è probabile che i meccanismi in gioco siano essenzialmente legati a effetti sull'assorbimento o sull'escrezione fecale del colesterolo stesso, o degli altri grassi alimentari) la sua efficacia è ormai ben documentata,^{13,14} e riconosciuta da EFSA con claims sia ex art. 13 e sia ex art. 14: alcune recenti meta analisi (l'ultima pubblicata nel 2014), in particolare, hanno definito con grande accuratezza la portata dell'effetto sulla colesterolemia LDL, in assenza di effetti significativi sulle altre frazioni del profilo lipidico.

Il beta-glucano svolge altri effetti metabolici di tipo favorevole: sembra infatti in grado di influenzare favorevolmente la glicemia (probabilmente per un effetto di adsorbimento del glucosio liberato dagli enzimi digestivi, che ne rallenta l'assorbimento) e svolge probabilmente un effetto di tipo prebiotico (migliora cioè selettivamente la presenza di alcuni ceppi batterici del microbiota intestinale).

■ La berberina

La *berberina* è l'ultima apparsa (in ordine di tempo) sul mercato degli integratori finalizzati al miglioramento del profilo lipidico. Caratterizzata da una significativa capacità di ridurre il colesterolo legato alle lipoproteine aterogene LDL, ma anche da effetti favorevoli sul profilo glicemico, la molecola è dotata di meccanismi d'azione multipli, tuttora in fase di studio. Da un lato sembra infatti in grado di ridurre i livelli plasmatici di una proteina recentemente scoperta e caratterizzata, denominata PCSK9,

che riduce la capacità dei recettori per LDL di ritornare sulla superficie cellulare dopo aver completato il ciclo di internalizzazione e di digestione di una LDL. L'effetto finale della PCSK9, in altre parole, è di ridurre la presenza dei recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti (e quindi la capacità del fegato di "catturare" le LDL dal plasma): la sua attività correla quindi in modo inverso con la concentrazione plasmatica delle LDL stesse, e la riduzione dei suoi livelli plasmatici svolge un chiaro effetto ipocolesterolemizzante. È interessante sottolineare che soggetti con anomalie genetiche che comportano una perdita di efficacia della PCSK9 hanno valori ridotti della colesterolemia LDL, ed un ridotto rischio di infarto di cuore: confermando così l'importanza di questa proteina nel determinismo della malattia aterosclerotica coronarica nell'uomo. Il meccanismo di inibizione della PCSK9 è di particolare interesse, tanto che sono ormai in fase avanzata di sviluppo alcuni farmaci (anticorpi monoclonali) finalizzati a ridurre l'attività di quest'enzima nel plasma, e che sono in grado di indurre riduzioni molto ampie (fino al 50%) dei livelli delle LDL plasmatiche.

La berberina, d'altra parte, svolgerebbe anche effetti genici più specifici, stabilizzando l'RNA messaggero che codifica per il recettore per le LDL. La combinazione di questi due meccanismi (stabilizzazione dell'mRNA e riduzione dell'attività della PCSK9) porta ad un'aumentata presenza del recettore stesso sulla superficie dell'epatocita ed incrementa quindi, conseguentemente, la captazione cellulare delle LDL, riducendone i livelli plasmatici (in media del 20-30% circa).¹⁵

Il meccanismo di controllo della glicemia da parte della berberina è pure complesso, e correla sia con la capacità di questa molecola di ridurre l'assorbimento intestinale di glucosio e sia con l'effetto di aumento della captazione muscolare ed epatica del glucosio stesso.¹⁵

Nonostante l'elevata efficacia, e i complessi meccanismi d'azione, la berberina sembra caratterizzata da un elevato profilo di tollerabilità.

I principi attivi sul mercato, quindi, consentono di intervenire sulla colesterolemia LDL con una vasta gamma di interventi, la cui efficacia ipocolesterolemizzante varia dal 5% al 30% circa. Alcune di queste molecole, inoltre, possono sinergizzare per la complementarità dei rispettivi meccanismi di azione, e rafforzare gli effetti di diete o farmaci ipocolesterolemizzanti.

Ci si può a questo punto chiedere quale sia l'utilizzabilità pratica di questi integratori per il controllo della colesterolemia nella popolazione nazionale italiana. Dati recentemente pubblicati dal nostro gruppo, elaborando le informazioni raccolte in un ampio studio epidemiologico osservazionale, lo studio CHECK, consentono di rispondere in maniera relativamente precisa a questa domanda.^{15,16} Applicando al campione CHECK (selezionato in maniera randomizzata, e quindi rappresentativo della popolazione italiana adulta di età tra i 40 e 79 anni) le linee guida per il controllo della colesterolemia della Società Europea dell'Aterosclerosi, che prevedono per soggetti con crescente rischio cardiovascolare il raggiungimento di livelli progressivamente più bassi della colesterolemia LDL ("target levels", o valori obiettivo), è infatti possibile calcolare quanti soggetti abbiano bisogno di ridurre la propria colesterolemia e quanti, in particolare, possano raggiungere il proprio valore obiettivo stesso mediante interventi di tipo non farmacologico.

Ne emerge che circa 5 milioni di soggetti distano dal proprio target tra il 5 e il 30%, e potrebbero pertanto, in linea teorica, raggiungere il proprio valore obiettivo utilizzando appropriatamente gli integratori ipocolesterolemizzanti disponibili sul mercato nazionale; tale numero non tiene poi conto del fatto che anche i soggetti già "a target" possono ridurre ulteriormente il loro rischio cardiovascolare portando a valori ancora più bassi (secondo il concetto "the lower, the better") la propria colesterolemia LDL.

■ Grassi polinsaturi

Un meccanismo d'azione completamente differente, ed in larga parte svincolato da effetti sul profilo lipidico, è invece appannaggio *dei grassi polinsaturi della famiglia degli omega-3*.

Questi acidi grassi a lunga catena, ad elevato tasso di insaturazione, sono naturalmente presenti in molti alimenti di origine vegetale, in genere in piccola quantità, sotto forma del capostipite a 18 atomi di carbonio, l'acido alfa-linolenico, o ALA; nel pesce e negli animali marini si trovano invece in quantità più abbondanti le due molecole a più lunga catena (acido eicosapentenoico, o EPA, e acido docosaesaenoico, o DHA, a 20 e 22 atomi di carbonio, rispettivamente). La conversione in vivo dell'ALA a EPA, è efficiente, mentre quella dell'EPA a DHA lo è molto meno, rendendo opportuna, ove possibile, l'assunzione diretta di questo acido grasso con alimenti o integratori.

Gli omega-3, nel loro complesso, svolgono azioni varie e integrate, essenziali sia per il normale sviluppo di organi e tessuti (e specie la retina, il cervello, il cuore) e sia per una loro corretta funzionalità. Svolgono anche effetti efficaci nella prevenzione cardiovascolare, e di alcune condizioni patologiche molto diffuse, a dosaggi e con tempi di latenza differenti.^{17,18}

A dosaggi adeguati, gli omega-3 (e specie quelli a lunga catena) svolgono un'azione di tipo antinfiammatorio (in parte per l'azione di sostituzione dell'acido arachidonico, e degli eicosanoidi che ne derivano – come i leucotrieni ed i trombossani da parte dell'EPA), ma anche per la capacità di dare origine a molecole più complesse, sintetizzate a partire dal DHA, dotate della specifica capacità di modulare i fenomeni infiammatori (le resolvine). Hanno anche capacità di tipo antiaggregante (comportandosi quindi come una sorta di “aspirina alimentare”) pure dovute all'azione di competizione dell'EPA rispetto all'acido arachidonico, e, ad alti dosaggi (oltre i 3 g/die), di riduzione della trigliceridemia.

Sul piano più strettamente clinico, gli omega-3 a lunga catena posseggono una diretta e spiccata proprietà di tipo antiaritmico (che spiega probabilmente l'effetto di riduzione della mortalità per qualunque causa osservato in alcuni grandi studi di intervento, come il GISSI Prevenzione, ed in molti studi di epidemiologia osservazionale).

L'uso di integratori a base di omega-3 ha un significato preciso nei soggetti nei quali, per i motivi più vari, l'apporto sia inadeguato, e non possa essere corretto. È importante sottolineare, al proposito, la rilevanza di questi fenomeni nella persona anziana, che spesso, per i motivi più vari, fatica ad assumere le quantità necessarie di pesce (e specificamente di pesce grasso). Più difficile è immaginare di raggiungere i dosaggi efficaci nella prevenzione della morte improvvisa in prevenzione secondaria, tipica di dosaggi farmacologici di questi principi.

Aree di maggiore complessità, sul piano scientifico e formale, sono quelle legate al controllo dello stress ossidativo. Nonostante lo stress ossidativo (essenzialmente il danno causato dai radicali liberi a molecole complesse come le proteine, i grassi polinsaturi, gli acidi nucleici, e cioè DNA e RNA) sia certamente coinvolto nella genesi delle malattie degenerative, l'impiego di molecole ad azione antiossidante nel controllo e nella prevenzione del danno ossidativo stesso ha sortito risultati di non agevole interpretazione. Alcuni studi con antiossidanti purificati (essenzialmente beta-carotene e vitamina E) hanno avuto una conclusione non favorevole o senza evidenze di effetto protettivo; è tuttavia probabile che le molecole ad azione antiossidante debbano lavorare “in concerto” tra di loro, e che quindi complessi

costituiti o contenenti vari principi ad azione antiossidante possano svolgere in maniera più efficace la loro azione protettiva.

Sarebbe tuttavia concettualmente pericoloso abbandonare la ricerca nel settore, che necessita solamente di una migliore comprensione di questi fenomeni, e della possibilità di controllarli mediante interventi mirati.

La ricerca nel settore, molto attiva, sta accumulando informazioni che potranno, in tempi brevi, portare ad affiancare ai prodotti già sul mercato altre molecole, o combinazioni di molecole, in grado di modulare in modo adeguato questi fenomeni, ai quali correlano, per esempio, molte delle risposte infiammatorie coinvolte nello sviluppo delle malattie degenerative.

L'ambito della prevenzione cardiovascolare, in conclusione, probabilmente per motivi di natura evolutivista, si caratterizza per la necessità di controllare fattori di rischio specifici, per tutta la durata della vita umana, alla cui presenza si associa un aumento del rischio di eventi clinici come l'infarto miocardico o l'ictus cerebrale. La gestione del profilo lipidico, probabilmente il principale fattore di rischio per le malattie coronariche, può contare su un'articolata serie di efficaci principi attivi, in grado di controllare le alterazioni della colesterolemia in un'ampia gamma di valori. Gli omega-3 arricchiscono il bagaglio degli integratori ad azione protettiva sull'apparato cardiovascolare con effetti più complessi, e solo in parte compresi. Il controllo dei fenomeni ossidativi, tuttora in fase di studio, potenzierà, intervenendo su fenomeni di grande rilevanza teorica, le capacità preventive nei riguardi di queste diffuse patologie.

■ Bibliografia

1. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D, on behalf of The Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998–2012. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(2 Suppl):9-37.
2. Poli A. Integratori e salute. *Rivista SIMG* 2008(5):30-31.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011 Jul;217(1):3-46.
4. Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol Res* 2010 Mar;61(3):193-9.
5. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371(22):2072-82.
6. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003 Aug;78(8):965-78.
7. Doornbos AM, Meynen EM, Duchateau GS, van der Knaap HC, Trautwein EA. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006 Mar;60(3):325-33.
8. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr* 2014 Jul 28;112(2):214-9.
9. Cicero AF, Derosa G, Parini A, Maffioli P, D'Addato S, Reggi A, et al. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res* 2013 Aug;33(8):622-8.
10. Ye P, Lu ZL, Du BM, Chen Z, Wu YF, Yu XH, Zhao YC; CCSPS Investigators. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2007 Jul;55(7):1015-22.

11. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 Jun 16;150(12):830-9.
12. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med* 2010 Oct 25;170(19):1722-7.
13. Zhu X, Sun X, Wang M, Zhang C, Cao Y, Mo G, et al. Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015 Aug;25(8):714-23.
14. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014 Dec;100(6):1413-21.
15. Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis* 2015 Dec;243(2):449-61.
16. Poli A, Casula M, Marangoni F, Tragni E, Cricelli C, Brignoli O, Catapano AL. Distribution of the Italian adult population in the cardiovascular risk classes defined by the relevant Italian official document (note 13) and relative distances from LDL target: data from the CHECK study. *Giornale Italiano Arteriosclerosi* 2015;6(1):53-64.
17. Marangoni F, Poli A (a). n-3 fatty acids: functional differences between food intake, oral supplementation and drug treatments. *Int J Cardiol* 2013 Dec 20;170(2 Suppl 1):S12-5.
18. Marangoni F, Poli A (b). Clinical pharmacology of n-3 polyunsaturated fatty acids: non-lipidic metabolic and hemodynamic effects in human patients. *Atheroscler Suppl* 2013 Aug;14(2):230-6.