

REVIEW SULL'INTEGRAZIONE ALIMENTARE: EVIDENZE DALLA RICERCA SCIENTIFICA E NUOVE FRONTIERE DI SVILUPPO

12 novembre 2019

Seconda edizione

REVIEW SULL'INTEGRAZIONE ALIMENTARE: EVIDENZE DALLA RICERCA SCIENTIFICA E NUOVE FRONTIERE DI SVILUPPO

12 novembre 2019

Seconda edizione



INTEGRATORI ITALIA



Copyright © 2019 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 Business & Content Officer

Alessia Scotton

Coordinamento editoriale

INTEGRATORI ITALIA – UNIONE ITALIANA FOOD

Corso di Porta Nuova 34, 20121 Milano

Progetto scientifico sviluppato da OPRG Italia

eISBN 978-88-214-5255-0

Nelle nozioni esposte 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. 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 riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti.

Pubblicato nel mese di novembre 2019

INTRODUZIONE

Dopo il successo dell'edizione 2016, abbiamo il piacere di presentare la nuova edizione della *Review sull'integrazione alimentare: evidenze dalla ricerca scientifica e nuove frontiere di sviluppo*, realizzato per Integratori Italia – Unione Italiana Food 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 sia per particolari periodi della vita dell'uomo e della donna. I temi salienti affrontati nella passata edizione sono stati aggiornati e arricchiti con le nuove evidenze scientifiche e in relazione all'evoluzione del contesto normativo: ruolo degli integratori alimentari nei moderni stili di vita, integratori a base di vitamine e minerali, estratti vegetali e probiotici, integratori per la salute della donna, integratori e fisiologia dell'invecchiamento cerebrale, integratori e salute cardiovascolare nella terza età.

Accanto a questi temi, quest'anno abbiamo voluto arricchire ulteriormente il corpus scientifico con nuovi capitoli che affrontano temi molto sensibili e di grande attualità: l'integrazione alimentare nel bambino e la straordinaria "microbiota revolution", ovvero lo studio del ruolo del microbiota intestinale umano nel mantenimento dello stato di salute e di malattia, una nuova frontiera della ricerca che apre a scenari e strategie di grandissimo interesse. Da anni la ricerca conferma il ruolo delle sostanze presenti negli integratori alimentari nel coadiuvare le funzioni fisiologiche in soggetti sani. Oggi disponiamo di un'ampia letteratura che evidenzia 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 funzione. Ci auguriamo che questa condivisione di evidenze possa dare un contributo alla conoscenza di questo settore, che ha ancora tante potenzialità da esprimere nell'ottica di un approccio di prevenzione più ampio e a supporto anche delle fasce più fragili della popolazione.

Integratori Italia rappresenta in Unione Italiana Food 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."* Questa nuova edizione rappresenta un'ulteriore testimonianza dell'impegno della nostra Associazione per una divulgazione scientifica seria, corretta e sostenuta dalle evidenze scientifiche. Nel corso degli anni abbiamo promosso numerosi strumenti informativi grazie al contributo e all'esperienza dei più qualificati esperti, tra cui due Libri Bianchi sul comparto degli integratori alimentari, il sito www.integratoriebenessere.it, la pagina FB Integratori e Benessere, diverse campagne di informazione sull'utilizzo degli integratori e una app gratuita insieme all'Unione Nazionale Consumatori, una continua attività di informazione/educazione al consumatore.

Ci auguriamo che questa review scientifica possa rappresentare un utile strumento a supporto dell'attività di counselling dei professionisti della salute e un mezzo di informazione consapevole per i cittadini, gli organi di informazione e gli stakeholder. A tutti gli Autori desidero esprimere, a nome di Integratori Italia, la nostra stima e gratitudine per la collaborazione e l'impegno dedicato a questo progetto.



Alessandro Golinelli

Presidente INTEGRATORI ITALIA

Integratori Italia fa parte di Unione Italiana Food, che rappresenta 450 imprese e oltre 20 settori merceologici, che danno lavoro a 65.000 persone e sviluppano un fatturato di oltre 35 miliardi di euro. Unione Italiana Food aderisce a circa 28 organizzazioni europee e internazionali, mentre a livello nazionale aderisce a Confindustria. Per il settore integratori a livello europeo aderisce a Food Supplements Europe (www.foodsupplementeurope.org) e a livello internazionale alla International Alliance of Dietary/Supplement Associations (www.iadsa.org).

Integratori Italia rappresenta il settore degli integratori alimentari e dei prodotti salutistici. La sua missione è quella di 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. L'associazione ha guidato l'industria italiana contribuendo alla crescita professionale e tecnico-legale in questo ambito, per sostenere lo sviluppo del comparto e migliorare la conoscenza degli integratori alimentari attraverso:

- una corretta comprensione e un consenso sul ruolo positivo degli integratori da parte del mondo scientifico, istituzionale e consumeristico;
- lo sviluppo di un quadro normativo nazionale/comunitario in linea con l'evoluzione delle conoscenze scientifiche, a garanzia dei più elevati standard di tutela del consumatore;
- la presenza di prodotti sul mercato in linea con la legislazione europea e italiana;
- una corretta e trasparente comunicazione e promozione dell'integratore alimentare.

Su questo fronte Integratori Italia è da sempre impegnata per rispondere ai bisogni di informazione attraverso la realizzazione di strumenti sviluppati in collaborazione con qualificati esperti, tra cui due Libri Bianchi sugli integratori alimentari, il sito integratoriebenessere.it, la pagina FB Integratori e Benessere, dossier scientifici, ricerche sociologiche e una continua attività di informazione al consumatore, che vede anche una collaborazione continuativa a fianco dell'Unione Nazionale Consumatori. Inoltre, l'impegno dell'Associazione è stato volto negli anni scorsi a promuovere corsi di formazione a distanza sull'integrazione alimentare per farmacisti, con Federfarma, e per i medici di medicina generale, attraverso una collaborazione scientifica con SIMG.

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

Franca Marangoni, Responsabile della Ricerca, Nutrition Foundation of Italy, Milano *pag. 6*

Integratori a base di erbe

Patrizia Restani, Professore Ordinario di Chimica degli Alimenti,
Dipartimento Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano *pag. 17*

Integratori con probiotici

Lorenzo Morelli, Direttore DiSTAS-Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari
per una filiera agro-alimentare Sostenibile, Facoltà di Scienze Agrarie, alimentari e ambientali, Piacenza;
Università Cattolica del Sacro Cuore, Cremona *pag. 37*

La "microbiota revolution": nuove conoscenze sul ruolo del microbiota intestinale e possibili scenari nell'uso dei probiotici

Antonio Gasbarrini, Ordinario di Gastroenterologia
Lucrezia Laterza, Gastroenterologa, Dottoranda di Ricerca in Scienze della Nutrizione
UOC Medicina Interna e Gastroenterologia, Area Medicina Interna, Gastroenterologia e Oncologia Medica,
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma *pag. 44*

Integrazione in età pediatrica, dal lattante all'adolescente. Focus sulle necessità dei ragazzi che svolgono attività sportiva

Domenico Careddu, Pediatra FIMP, Docente a contratto presso la Scuola di specializzazione
in Pediatria, Università del Piemonte Orientale, Novara *pag. 50*

Integrazione alimentare per il benessere della donna. Apparato riproduttivo, fertilità, gravidanza, menopausa, bellezza

Vincenzo de Leo, Direttore Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia,
Dipartimento Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena; Direttore UOSA Procreazione
Medicalmente Assistita; DAI della Donna e dei Bambini, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Antonella Biscione, Specialista in Ginecologia e Ostetricia,
Dipartimento Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena *pag. 64*

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

Andrea Poli, Presidente Nutrition Foundation of Italy, Milano *pag. 85*

Integratori e loro ruolo nella fisiologia dell'invecchiamento cerebrale

Giovanni Scapagnini, Ordinario di Nutrizione Umana, Dipartimento Scienze per la Salute,
Università degli Studi del Molise, Campobasso; Vicepresidente SINUT (Società Italiana di Nutraceutica)
Sergio Davinelli, Ricercatore di Biochimica Clinica, Dipartimento Scienze per la Salute,
Università degli Studi del Molise, Campobasso *pag. 95*

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

Franca Marangoni

Responsabile della Ricerca, Nutrition Foundation of Italy

Le indagini più recenti condotte dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) e dall'ISTAT confermano per l'Italia un trend che già da alcuni anni viene periodicamente proposto: in uno dei Paesi con l'aspettativa di vita alla nascita più elevata a livello globale (80,8 anni per gli uomini e 85,2 per le donne nel 2017), secondo solo al Giappone per proporzione di over 65 rispetto ai più giovani (quasi 170 anziani ogni 100 bambini di età compresa tra 0 e 14 anni), il numero di anziani e grandi anziani è destinato ad aumentare ulteriormente nei prossimi decenni. Questi dati mettono certamente in luce il ruolo di tutte le componenti favorevoli che caratterizzano la nostra società e il nostro stile di vita (assistenza sanitaria, educazione, socialità, alimentazione ecc.), ma evidenziano anche quello che dovrà essere l'obiettivo per gli anni a venire: garantire una vita non solo più longeva, ma anche in buona salute.

Condizione imprescindibile sarà quindi l'impiego di tutte le strategie possibili per ridurre la prevalenza delle malattie cronico-degenerative che, a fronte del miglioramento generale di alcuni fattori di rischio (indice di massa corporea, pressione arteriosa) registrato dall'OMS alcuni anni fa,¹ rappresentano ancora le prime cause di mortalità.

Indicazioni su uno dei possibili approcci a livello di popolazione vengono dai risultati del Global Burden of Disease, una raccolta di informazioni sulla salute a 360 gradi degli abitanti di 195 Paesi condotta da più di 3500 ricercatori. Nelle ultime pubblicazioni gli autori hanno valutato il potenziale impatto della correzione delle abitudini alimentari sulla salute, concludendo che gli "errori" nutrizionali più diffusi pesano sul rischio di mortalità (soprattutto per cause cardiovascolari e tumori) anche nel nostro Paese, nel quale l'aderenza alla dieta mediterranea è ancora complessivamente alta.² A mettere a repentaglio la salute contribuiscono in parte i consumi eccessivi di categorie di alimenti e nutrienti dei quali sono noti gli effetti potenzialmente sfavorevoli, come il sale, le fonti di grassi saturi e trans, gli zuccheri, ma anche, e in misura maggiore, gli apporti non adeguati di alimenti (e dei relativi componenti) e nutrienti che assumiamo meno di quanto sia invece raccomandato (cereali integrali, frutta e verdura, frutta secca con guscio e semi, legumi, latte, fibra, grassi polinsaturi, calcio).^{3,4}

L'analisi del Global Burden of Disease conferma la validità delle linee guida per una sana alimentazione, evidenziando un aspetto in qualche modo innovativo: promuovere l'apporto di specifici componenti favorevoli della dieta è probabilmente la strategia più efficace in termini di salute pubblica. Questa visione, che ribadisce il ruolo centrale della corretta alimentazione, si contrappone all'approccio restrittivo,

che per molto tempo è stato considerato quello più utile per contrastare i principali fattori di rischio – sovrappeso e obesità, diabete, ipertensione, dislipidemie. La cosiddetta “nutrizione positiva”, che si focalizza soprattutto su ciò che, pur modulando favorevolmente la salute complessiva, non è consumato in quantità sufficienti, è correlata con i concetti di “nutraceutica” – quella fusione tra “nutrizione” e “farmaceutica” di cui si parla a partire dagli anni Settanta del secolo scorso – e quindi con i nutraceutici, quei composti generalmente presenti nell’alimentazione varia e completa 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’Autorità 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 (*claim*) 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 significative 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;⁵ 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 delle 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.

Dal 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 ne supportano il ruolo nella modulazione della salute a diversi livelli, compreso il controllo della funzione immunitaria e della risposta infiammatoria, già definito da EFSA come un effetto fisiologico positivo.

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), aggiornate con cadenza periodica dalla Società Italiana di Nutrizione Umana, che evidenziano come le quantità ottimali non siano identiche per tutte le fasce della popolazione.⁶ Non solo: oltre che sulle categorie più fragili, come i bambini, gli anziani, le donne in gravidanza, e sui soggetti il cui stile di vita comporta un aumentato fabbisogno di selezionati nutrienti o di calorie (come gli sportivi o i lavoratori impegnati in attività fisicamente molto attive), oggi l’attenzione si focalizza anche su quelle persone che, in assenza di motivi di salute e di indicazione del medico, escludono autonomamente dalla dieta specifici nutrienti o alimenti o intere categorie alimentari. Le conseguenze delle diete di esclusione in termini di apporti di macro- e micronutrienti e di componenti minori biologicamente attivi sono variabili a seconda del regime alimentare, del rigore con il quale viene seguito e delle

caratteristiche individuali. Per esempio, sulle diete vegane e i possibili effetti sulla qualità della dieta si sono espressi sia il gruppo di lavoro della Società Italiana di Nutrizione Umana⁷ sia le Società italiane di medicina perinatale e di pediatria per quel che riguarda gravidanza ed età evolutiva.⁸

Infine, non si può non accennare all'interazione tra alimentazione e pattern genetico: da una parte, grazie alla nutrigenetica (il termine è stato coniato nel 1975) è possibile definire la corrispondenza tra quantità e qualità di nutrienti e DNA individuale; d'altra parte, la nutrigenomica studia le correlazioni tra apporti alimentari e modificazioni genetiche.

In sostanza, si parla di personalizzazione della nutrizione, tenendo in considerazione tutti gli aspetti fin qui citati (dal fabbisogno al profilo genetico, dalla fisiologia individuale alle abitudini alimentari e di stili di vita) e le relative interazioni. Ad oggi, l'interazione tra nutrizione, espressione genica e salute è stata definita per alcune patologie come l'intolleranza al lattosio e la fenilchetonuria, ma studi preliminari suggeriscono che un'associazione analoga possa essere alla base anche dei fattori di rischio per malattie croniche.⁹

Proprio nell'ambito della nutrizione personalizzata è stato riproposto il ruolo degli integratori, ossia di quei prodotti che, in caso di aumentato fabbisogno o di apporto inadeguato di nutrienti con la dieta, possono rappresentare una valida e sicura opportunità per favorire l'assunzione ottimale di una o più sostanze e/o il sostegno di funzioni fisiologiche.¹⁰ 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 claim 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. La presenza in quantità insufficienti nell'organismo di specifiche vitamine (ipovitaminosi) può dipendere da un'insufficiente assunzione di vitamina con gli alimenti, da un aumentato fabbisogno (ad esempio in gravidanza) o, in condizioni patologiche, da un ridotto assorbimento. La somministrazione di vitamina tramite l'alimentazione o integratori specifici è solitamente sufficiente a eliminare i sintomi della carenza, che sono specifici per le diverse vitamine.¹¹

Il contenuto di livelli differenti delle diverse vitamine, idro- e liposolubili, negli 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, oltre ai cereali integrali, che possono essere quindi presenti in quantità insufficienti nelle diete vegane strette.^{7,12}

Un discorso a parte poi meritano i folati, la cui criticità in tutta la vita fertile della donna¹³ è ben nota, ma non solo per la salute dei figli. Nelle conclusioni di una revisione delle metanalisi (gli studi più solidi, basati sulla valutazione dei risultati degli studi di intervento di buona qualità) pubblicate

negli ultimi 10 anni, gli autori hanno ipotizzato che la supplementazione con acido folico possa anche ridurre il rischio cardiovascolare negli adulti.¹⁴ Il rischio di carenza di folati, oltre che di tiamina (o vitamina B₁), è stato associato all'assunzione di diete fortemente ipoglicidiche (a bassissimo apporto di carboidrati).¹⁵

Per la vitamina D (la cui carenza può compromettere la formazione delle ossa e il mantenimento dello scheletro in salute per la vita) il problema, che per alcune popolazioni è generale, riguarda invece la presenza di concentrazioni insufficienti nel sangue, dovute soprattutto a limitati meccanismi di sintesi endogena, con conseguenze importanti in termini di rischio di rachitismo e osteoporosi. Per esempio, il rischio di carenza di vitamina D è stato associato al fatto che la maggior parte delle attività quotidiane sia degli adulti sia dei bambini venga svolta in ambienti chiusi anche nella bella stagione.¹⁶ Ma non solo: molte ricerche confermano la relazione anche con l'aumento del rischio di patologie cronico-degenerative (soprattutto cardiovascolari) e indicano che una carenza della vitamina D, le cui fonti alimentari sono piuttosto limitate, è più probabile specie nelle zone geografiche e nei periodi dell'anno meno soleggiati.^{17,18}

Effetti protettivi importanti e ben noti sono svolti anche dalle altre vitamine liposolubili (A, E, K) e dalla vitamina C.¹⁹ Quest'ultima, insieme alla D e all'acido folico, è stata segnalata nell'ambito di EURRECA (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.²⁰ Acido folico e vitamina E sono stati oggetto di una recente revisione degli studi di intervento di durata superiore ai 12 mesi; gli autori, pur rilevando la disomogeneità di dosaggi e modalità di supplementazione, hanno riscontrato una riduzione significativa del rischio cardiovascolare con entrambe le vitamine.²¹ La relazione tra apporto di acido folico e riduzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari ha trovato conferma in una revisione sistematica condotta da un gruppo internazionale di ricercatori.²²

Infine, relativamente alla supplementazione con vitamina E e vitamina C da alcuni anni viene suggerito un ruolo protettivo nei confronti del rischio di declino cognitivo.²³

Minerali

Claim nutrizionali di vario tipo sono stati approvati anche per i minerali, coinvolti in un gran numero di funzioni 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 rischio di carenza attribuibile al consumo di diete di esclusione, come nel caso di calcio e ferro (presenti in concentrazioni elevate e ad alta biodisponibilità in latte e carne rispettivamente), ma anche zinco e magnesio. Frutta, verdura, legumi e cereali, infatti, apportano anche fitocomposti come gli ossalati, i fitati, i tannini e le fibre, detti “antinutrienti”, che possono interferire con l'assorbimento a livello intestinale. Ad esempio, gli stessi calcio e ferro se apportati da vegetali sono assorbiti in modo incompleto.²⁴ In particolare, l'EFSA ha ammesso l'importanza del consumo di carne e pesce (in una porzione singola da almeno 50 g) nel migliorare l'assorbimento del ferro, in concomitanza con altri alimenti che lo contengono. Presente in quantità rilevanti negli alimenti di origine animale è anche lo zinco, il cui assorbimento può essere ridotto dal consumo di diete ipoproteiche o comunque carenti di specifici aminoacidi.²⁵

Data la prevalenza di livelli inadeguati di magnesio nella popolazione geriatrica, ne è stata proposta la supplementazione nella prevenzione della demenza, sulla base degli studi che hanno valutato l'impatto dell'integrazione della dieta di pazienti con disturbi cognitivi sulla memoria e sul miglioramento della sintomatologia.²⁶

Il rischio di carenze di alcuni minerali, soprattutto calcio, selenio e iodio, è stato descritto anche nella popolazione generale europea.²⁷ Inoltre, un'analisi delle concentrazioni di elementi in vari gruppi di popolazione ha rilevato casi a rischio significativo in relazione all'area geografica di provenienza, in particolare in relazione al calcio tra gli adulti e a iodio e ferro tra i bambini originari dell'Europa Orientale.²⁸

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.²⁹ Il rapporto ISTISAN 14/6 sottolinea la necessità di decisive azioni di intervento per la formazione del personale sanitario e di 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 ridurre le patologie correlate alla carenza nutrizionale di iodio e i costi socio-sanitari connessi.

Multivitaminici-multiminerali

Già oggetto di un'ampia letteratura negli anni scorsi, gli effetti nutrizionali e di salute degli integratori a base di più vitamine e/o minerali sono stati trattati in dettaglio in una recente revisione della letteratura ad opera di un gruppo internazionale di esperti, che ne ha confermato la sicurezza d'uso nel lungo termine e stabilito il ruolo nei casi di apporti dietetici carenti o comunque inadeguati.³⁰ La sicurezza di tali prodotti ha trovato conferma nei risultati di una metanalisi di studi clinici randomizzati, che ha evidenziato come il consumo di multivitaminici-multiminerali consenta l'assunzione dei vari micronutrienti a livelli adeguati ma ben al disotto dei valori massimi soglia, per periodi di tempo più prolungati rispetto ai corrispondenti singoli componenti.³¹

Un'altra metanalisi ha correlato il consumo di integratori a base di più vitamine e minerali con una migliore qualità della vita in generale e con l'adozione di alimentazione e stili di vita più sani.³² Lo studio più importante tra quelli inclusi nell'analisi è sicuramente il Physicians' Health Study II, un trial clinico controllato, condotto in una popolazione di oltre 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 a una 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.³³ La correlazione favorevole tra supplementazione e rischio oncologico è stata evidenziata anche da un gruppo di esperti di diversi Paesi.

Sul fronte cardiovascolare, invece, un'associazione inversa tra assunzione di multivitaminici e multiminerali e valori della pressione arteriosa è emersa dalla metanalisi di 8 studi di intervento randomizzati controllati condotti in oltre 2000 soggetti sani.³⁴

I già citati dati ottenuti nell'ambito del Physicians' Health Study hanno permesso di rilevare anche una correlazione tra l'integrazione con un multivitaminico e la minore incidenza di cataratta.³⁵ Gli autori dello studio sottolineano 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.³⁶ Infatti, oltre a controllare il profilo metabolico, il corretto apporto di vitamine e minerali (nonché di macronutrienti ed energia) concorrerebbe a rallentare il decadimento dell'attività sia dell'enzima nitrossido sintetasi (eNOS) sia 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 legati all'età, come la sarcopenia dell'anziano.³⁷

Informazioni solide sulle potenzialità dell'integrazione della dieta in età geriatrica potranno venire dallo studio randomizzato controllato COSMOS (COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study), che è stato disegnato per valutare le eventuali associazioni tra apporto di multivitaminici-multiminerali e specifici endpoint primari (infarto del miocardio, ictus, mortalità per cause cardiovascolari e tumori) in 12.000 donne con più di 60 anni e 6000 uomini over 60, in confronto con una dose da 600 mg di estratto di cacao.³⁸

Antiossidanti

La responsabilità della relazione tra l'adesione a una dieta di tipo mediterraneo, ricca di frutta, verdura, cereali, oltre a legumi e 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, altre sostanze contenute in piccole quantità e molto diverse tra loro hanno in comune un'attività di tipo antiossidante e sono presenti prevalentemente nei frutti rossi, nel tè, nel vino e 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.^{39,40} 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.⁴¹ 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 socio-economica.²

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. La ricerca sui possibili effetti dei composti di natura polifenolica continua a produrre interessanti risultati. Ad esempio, l'analisi della relazione con la sindrome metabolica e i fattori di rischio correlati ha evidenziato relazioni differenti per composti di origine e con caratteristiche diverse: il tè verde correla negativamente con l'indice di massa corporea e la circonferenza addominale e positivamente con il miglioramento del profilo lipidico; alla supplementazione con cacao corrisponde il controllo pressorio e glicemico (quest'ultimo associato anche ai composti della cannella); per il metabolismo lipidico sono stati descritti benefici con estratti di agrumi e quercetina.⁴² Tra i meccanismi d'azione degli effetti dei polifenoli è stato evidenziato un impatto positivo sulla funzione endoteliale, osservato soprattutto per i composti del cacao e per le antocianine dei frutti rossi.

Gli studi più recenti confermano l'efficacia del trattamento con antiossidanti anche nelle prime fasi dell'insorgenza dell'aterosclerosi (una patologia su base infiammatoria), prevenendo tra l'altro l'ossidazione delle LDL e le lesioni ossidative dell'endotelio.⁴³ 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

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, che sono essenziali e quindi indispensabili per la salute umana, sono presenti in quantità limitate nell'alimentazione di tipo occidentale.⁴⁴ Da questa considerazione prendono le mosse le ricerche che ne hanno dimostrato gli effetti sulla salute, grazie all'impiego di integratori e farmaci che ne apportano livelli significativi. Infatti, il precursore acido alfa-linolenico si trova in concentrazioni importanti nelle noci, in alcuni semi (lino, soia, colza) e negli oli derivati, nei vegetali a foglie verdi e in quantità minori in quasi tutti i vegetali; gli omega-3 a più lunga catena EPA e DHA (acido eicosapentaenoico e docosaesaenoico) si trovano invece soprattutto nei pesci grassi che vivono nei mari freddi. I pesci più magri ma da noi particolarmente diffusi (sogliola, branzino, orata), così come le uova, sono fonti minori di questi importanti nutrienti.

Il ruolo che gli acidi grassi omega-3 (soprattutto il DHA) svolgono nella funzione delle cellule di organi altamente specializzati come il cervello e la retina è ormai ben stabilito e assunto dalla comunità scientifica internazionale.⁴⁵ Una recente revisione sistematica della letteratura ha rilevato l'associazione tra la supplementazione con omega-3 a lunga catena (e omega-6) e il controllo della sintomatologia tipica della sindrome dell'occhio secco, molto diffusa nella popolazione generale.⁴⁶

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- α , PCR) e sulla maggiore stabilità della placca aterosclerotica.⁴⁷

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. Un apporto pari a 500-1000 mg di omega-3 al giorno è sufficiente 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 per una modesta riduzione della colesterolemia LDL (-6-7%) e per un 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 elevate quantità 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 della componente non proteica, e in particolare degli isoflavoni (fitoestrogeni), nel determinarne i benefici.⁴⁸

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.⁴⁹ Già evidenti con una dose corrispondente a 40 mg/die di isoflavoni, tali effetti 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 elevata e più significativi a breve termine piuttosto che dopo somministrazione prolungata.

Gli studi pubblicati nel corso degli ultimi anni attribuiscono agli isoflavoni e ai relativi metaboliti effetti anche sul controllo della pressione, del metabolismo glicemico, del peso e dell'infiammazione sistemica.⁵⁰

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 claim 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) e da segale (per la normale funzione intestinale).

Alcune fibre 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 e il metabolismo dei carboidrati e dei grassi. È ormai riconosciuta l'associazione tra l'assunzione di arabinosilano 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.⁵¹ In base a studi recenti, la fibra alimentare esercita un effetto protettivo anche sul sistema cardiovascolare. Dalla revisione sistematica degli studi prospettici più recenti è emersa una relazione di tipo dose-risposta tra l'apporto di fibra e la riduzione del rischio di malattie croniche degenerative: gli autori ipotizzano quindi che il nesso possa essere causale.⁵²

Nello specifico, 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.⁵³ 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 conseguenti 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 post-prandiale.⁵⁴

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.⁵⁵

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'oligofruztosio, 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 oligofruztosio 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 frutto-oligosaccaridi 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. Waxman A. Prevention of chronic diseases: WHO global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull.* 2003;24(3):281-4.Li
2. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, et al. Decline of the Mediterranean diet at a time of economic crisis. Results from the Moli-sani study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(8):853-60.
3. Kyu HH, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1859-22.
4. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, et al. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019;393(10184):1958-72.
5. 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.
6. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). LARN - Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione.
7. Agnoli C, Baroni L, Bertini I, et al. Position paper on vegetarian diets from the working group of the Italian Society of Human Nutrition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(12):1037-52.
8. Position Paper SIPPS, FIMP, SIMP. Diete vegetariane in gravidanza ed età evolutiva, 2017.
9. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2016;9(1):12-27.
10. Blumberg JB, Bailey RL, Sesso HD, Ulrich CM. The evolving role of multivitamin/multimineral supplement use among adults in the age of personalized nutrition. *Nutrients* 2018;10(2). pii: E248.
11. Istituto Superiore di Sanità. www.epicentro.iss.it. 2019.
12. 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;68(5):541-8.
13. 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.
14. Khan SU, Khan MU, Riaz H, et al. Effects of nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Ann Intern Med* 2019;171(3):190-8.
15. Churuangasuk C, Griffiths D, Lean MEJ, Combet E. Impacts of carbohydrate-restricted diets on micronutrient intakes and status: a systematic review. *Obes Rev* 2019;20(8):1132-47.
16. Caccamo D, Ricca S, Currò M, Ientile R. Health risks of hypovitaminosis d: a review of new molecular insights. *Int J Mol Sci* 2018;19(3). pii: E892.
17. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014;348:g1903.
18. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al.; AME and Italian AACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients* 2018;10(5). pii: E546.
19. 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.
20. Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* 2011;59(2-4):84-95.
21. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, et al. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials. *Adv Nutr* 2017;8(1):27-39.
22. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(22):2570-84.
23. Basambombo LL, Carmichael PH, Côté S, Laurin D. Use of vitamin E and C supplements for the prevention of cognitive decline. *Ann Pharmacother* 2017;51(2):118-24.
24. Craig WJ. Health effects of vegan diets. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1627S-1633S.
25. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000;130(5S Suppl):1378S-83S.
26. Dominguez LJ, Barbagallo M. Dietary approaches and supplements in the prevention of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2016;22(6):688-700.
27. Van't Veer P, Heseke H, Grammatikaki E, et al. EURRECA/WHO workshop report: 'Deriving Micronutrient Recommendations: Updating Best Practices'. *Ann Nutr Metab* 2013;62(1):63-7.
28. Novakovic R, Cavelaars AE, Bekkering GE, 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.

29. 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.
30. Blumberg JB, Frei BB, Fulgoni VL, et al. Impact of frequency of multi-vitamin/multi-mineral supplement intake on nutritional adequacy and nutrient deficiencies in U.S. adults. *Nutrients* 2017;9(8). pii: E849.
31. Chen F, Du M, Blumberg JB, et al. Association Among dietary supplement use, nutrient intake, and mortality among U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med* 2019 Apr 9.
32. 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.
33. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308(18):1871-80.
34. Li K, Liu C, Kuang X, et al. Effects of multivitamin and multimineral supplementation on blood pressure: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Nutrients* 2018;10(8).
35. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, et al. Effects of multivitamin supplement on cataract and age-related macular degeneration in a randomized trial of male physicians. *Ophthalmology* 2014;121(2):525-34.
36. Ames BN. Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake. *J Nucleic Acids* 2010;2010. pii: 725071.
37. 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.
38. Blumberg JB, Cena H, Barr SI, et al. The use of multivitamin/multimineral supplements: a modified Delphi consensus panel report. *Clin Ther* 2018;40(4):640-57.
39. Benzie IFF, Strain JJ. Diet and Antioxidant Defense. In: *Encyclopedia of Human Nutrition*. Elsevier, 2005.
40. Psaltopoulou T, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Dietary antioxidant capacity is inversely associated with diabetes biomarkers: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(8):561-7.
41. Pounis G, Costanzo S, di Giuseppe R, 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;67(2):207-13.
42. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev* 2016;17(7):573-86.
43. Malekmohammad K, Sewell RDE, Rafieian-Kopaei M. Antioxidants and atherosclerosis: mechanistic aspects. *Biomolecules* 2019;9(8). pii: E301.
44. 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;18(2):147-54.
45. 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;81(2-3):151-8.
46. Molina-Leyva I, Molina-Leyva A, Bueno-Cavanillas A. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):e677-e685.
47. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296(15):1885-99.
48. 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.
49. 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.
50. Ramdath DD, Padhi EM, Sarfaraz S, et al. Beyond the cholesterol-lowering effect of soy protein: a review of the effects of dietary soy and its constituents on risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients* 2017;9(4). pii: E324.
51. Wanders AJ, van den Borne JJ, de Graaf C, et al. Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2011;12(9):724-39.
52. Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393(10170):434-45.
53. Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley beta-glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction-iv. *Eur J Clin Nutr* 2016;70(11):1239-45.
54. 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. OECD. *Health at a Glance 2015: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris.
55. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104 Suppl 2:S1-63.

Integratori a base di erbe

Patrizia Restani

Professore Ordinario di Chimica degli Alimenti,
Dipartimento Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

■ Descrizione delle tipologie di prodotti contenenti ingredienti botanici presenti sul mercato nazionale e internazionale

Introduzione

I prodotti contenenti ingredienti botanici (spesso citati con la terminologia inglese *botanicals*) trovano un largo consenso nella popolazione generale e sempre più entrano a far parte delle abitudini dietetiche quotidiane. I prodotti con ingredienti vegetali o loro derivati rientrano in varie categorie, che possono essere regolamentate diversamente nei vari Paesi, inclusi quelli appartenenti all'Unione Europea. Una possibile classificazione dei prodotti contenenti ingredienti botanici e la relativa legislazione di riferimento vengono descritte in **Figura 1**.

Prodotti regolamentati dalla legislazione del farmaco

Principi attivi di origine vegetale sono da lungo tempo conosciuti e utilizzati nella medicina convenzionale (principi attivi estratti da digitale, valeriana, tasso ecc.), ma sempre più è andato diffondendosi l'uso di piante e derivati nella medicina alternativa, che non sempre viene riconosciuta dalla comunità scientifica. Va sottolineato, come descritto di seguito, che alcuni Paesi europei (ad esempio la Germania) propendono per l'inclusione dei *botanicals* nella categoria dei medicinali vegetali tradizionali che possono essere utilizzati senza prescrizione e supervisione del medico. La registrazione dei farmaci tradizionali risulta semplificata e si basa fondamentalmente sulla tradizione d'uso, per cui si consente di limitare la sperimentazione clinica qualora ci siano dati che assicurino la sicurezza per il consumatore nelle condizioni d'uso previste. I prodotti inquadrati nella normativa del farmaco non verranno considerati in questo capitolo, in quanto non rientrano negli obiettivi della trattazione.

Dispositivi medici

Gli ingredienti botanici 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, che includono tra gli altri arabinogalattani ed estratti di cellule staminali vegetali;
- alcuni collutori utilizzati per il trattamento delle infiammazioni gengivali e delle afte. Tra i vari possibili ingredienti di origine vegetale impiegati a questo scopo possono essere ricordati camomilla, aloe e altea.

Anche i dispositivi medici 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 in crescita e ne verrà fatta per ciascuna una breve descrizione.

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/secoli. 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.).

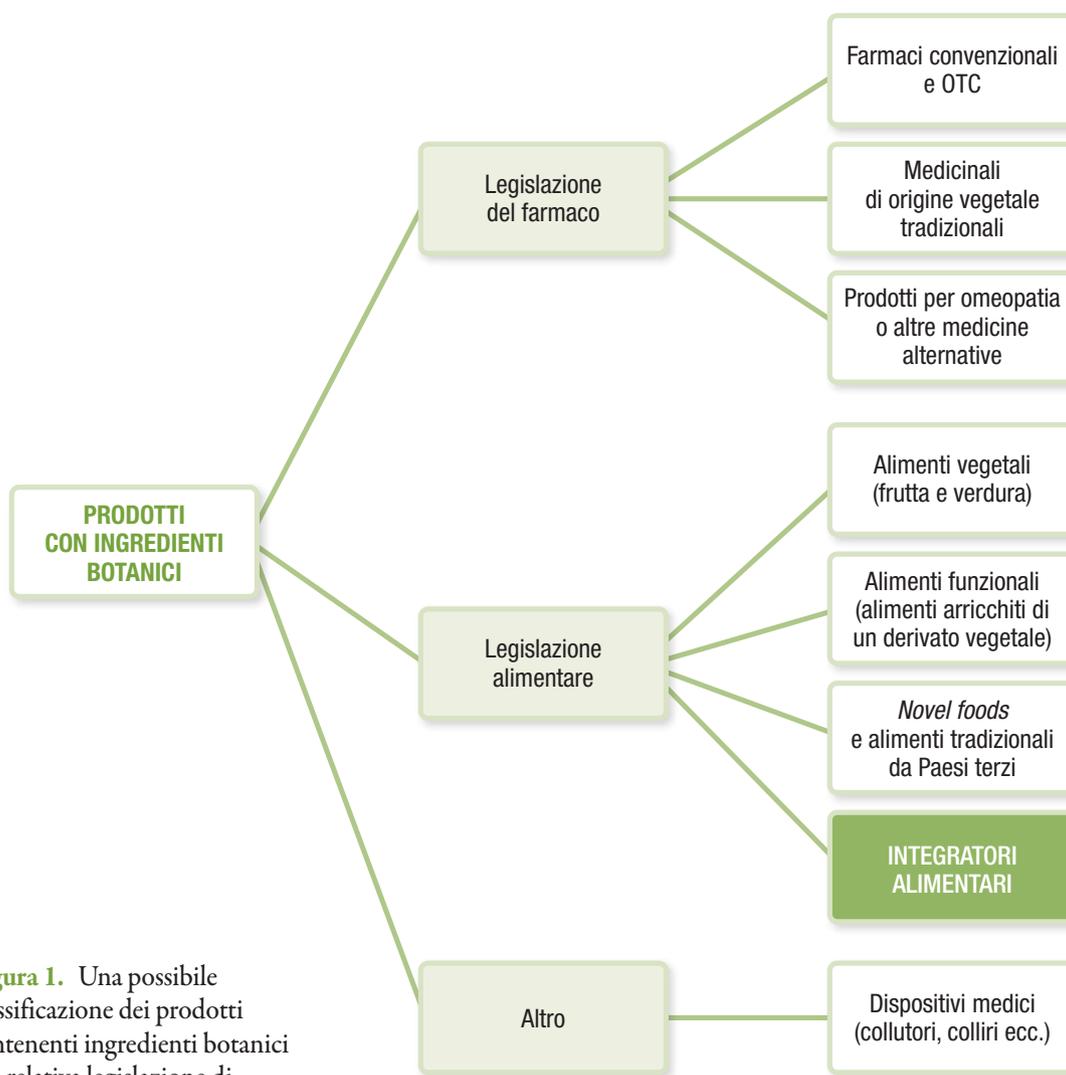


Figura 1. Una possibile classificazione dei prodotti contenenti ingredienti botanici e la relativa legislazione di riferimento.

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 che intende svolgere 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 predosata) e deve garantire la sicurezza dei soggetti che assumono il prodotto, anche qualora presentino comuni patologie. Diffusi sono gli ingredienti prebiotici, ovvero quelle fibre solubili in grado di promuovere la crescita del microbiota intestinale positivo; le fibre più utilizzate sono l'inulina e i frutto-oligosaccaridi (da cicoria o topinambur).

Novel foods e alimenti tradizionali da Paesi terzi

A livello europeo la regolamentazione dei nuovi alimenti, ovvero dei *novel foods*, è stata modificata nel 2015 (Regolamento UE 2015/2283). Rispetto alle normative precedenti, la definizione degli stessi è stata comunque mantenuta: “prodotti o sostanze alimentari privi di storia di consumo al 15 maggio 1997 in Europa”. Prima della loro commercializzazione, va fornita opportuna documentazione al fine di dimostrarne la sicurezza. Questa categoria include anche i prodotti ottenuti con nuove tecnologie.

Il regolamento sopra citato ha introdotto una nuova procedura di autorizzazione per gli “alimenti tradizionali derivanti da Paesi terzi”, con la quale dicitura si intende un alimento di comprovata tradizione di uso sicuro in un Paese terzo per almeno 25 anni. Rispetto alla procedura dei *novel foods*, questa nuova categoria deve presentare una minore documentazione per l'approvazione.

Integratori alimentari

Per gli integratori alimentari esistono diverse definizioni stilate da vari organismi nazionali e internazionali. Riportiamo di seguito quella pubblicata sul sito del Ministero della Salute: *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”*¹. Stiamo parlando di prodotti in forma predosata (capsule, compresse, gocce ecc.) destinati a integrare la dieta, senza lasciar intendere che possano sostituirsi a un approccio alimentare e stili di vita corretti. Quest'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 piante o estratti di piante

Introduzione

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” sino-

nimo di sicurezza. Questa convinzione spiega il successo di questi prodotti e quindi la loro consistente presenza sul mercato. 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.

Piante ammesse dalle legislazioni nazionali e internazionali

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 un'armonizzazione almeno a livello europeo, questo obiettivo non è stato ancora raggiunto. Molti Paesi dell'Unione Europea, ma anche di altri continenti, hanno stilato liste positive e/o negative di piante (e sostanze correlate) che sono ammesse o vietate negli integratori alimentari. In alcuni casi vengono anche definiti limiti per quelle molecole in grado di comportare problematiche per la salute del consumatore, come nel caso delle ammine attive del *Citrus aurantium*, di cui si parlerà di seguito. Ulteriori informazioni sulle liste di piante ammesse o meno nei vari Paesi europei e in quelli di altri continenti sono disponibili altrove.²

Va riconosciuto l'importante sforzo compiuto 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.

Con il DM del 10 agosto 2018 e il Decreto Dirigenziale del 9 gennaio 2019, la lista delle piante ammesse in Italia negli integratori alimentari è stata aggiornata; nell'allegato 1 sono confluite le piante della lista BELFRIT non comprese nell'allegato 1 del DM 9 luglio 2012. La nuova lista elenca il nome botanico delle piante autorizzate, la famiglia di appartenenza, i sinonimi, le parti impiegate secondo la tradizione d'uso e le linee guida ministeriali per gli effetti fisiologici. In alcuni casi vengono riportate ulteriori indicazioni quali le raccomandazioni da riportare in etichetta (quali la richiesta del parere medico in caso di uso prolungato) e altre eventuali prescrizioni (quali i limiti massimi di alcune molecole con la dose giornaliera, come nel caso di *Citrus aurantium*).

Prospettive future

Da quanto detto in precedenza, è evidente che permangono alcune problematiche importanti, tra cui l'inclusione degli stessi ingredienti botanici in tipologie diverse di prodotti commerciali e la presenza non coerente dei vari ingredienti botanici nelle liste di piante ammesse o non ammesse. Questa situazione porta a difficoltà oggettive nella libera circolazione delle merci anche nell'area dell'Unione Europea; un esempio chiarificatore può derivare dalla situazione dell'ingrediente "ginseng" (*Panax ginseng*). Infatti, anche tenendo conto dei soli Paesi membri dell'Unione Europea, si osservano numerose incongruenze nell'inclusione del ginseng nelle diverse tipologie commerciali:²

- 21 Paesi lo ammettono negli integratori alimentari: 12 senza norme specifiche, 6 con limiti quantitativi, 3 con limiti nella formulazione (ad esempio il tipo di estratto);
- 4 Paesi usano la valutazione caso per caso del prodotto, tenendo conto dell'attività fisiologica prevista;

- 1 Paese prevede una formale autorizzazione pre-marketing;
- 1 Paese non lo ammette negli integratori ma nel farmaco tradizionale.

È chiaro, quindi, quanto sia difficile da parte dei produttori gestire un mercato in cui uno stesso ingrediente, o anche lo stesso prodotto, può essere venduto con classificazione (farmaco o integratore alimentare) e/o requisiti diversi nei Paesi dell'Unione Europea.

Le prospettive future non sono al momento ottimistiche; l'unica strada percorribile è quella di un'armonizzazione a livello internazionale o almeno europeo; purtroppo questo obiettivo sembra difficilmente perseguibile nel breve termine.

■ Utilizzo in Italia di integratori alimentari contenenti piante o estratti di piante

Introduzione

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 consultabili sono molte, tra le altre:

- il mercato delle materie prime, che ha però un grande limite nella difficoltà di differenziare i vari utilizzi (alimenti tal quali, piante vendute in erboristeria sfuse, integratori alimentari, farmaci convenzionali e tradizionali);
- il mercato degli integratori alimentari stessi, in cui si evidenziano alcune criticità: il numero elevato di punti vendita e l'oggettiva difficoltà nel verificare i prodotti non venduti, che possono restare sugli scaffali per alcuni anni;
- i dati derivanti direttamente dai consumatori, che però non possono essere considerati del tutto veritieri non potendo intervistare tutta la popolazione. I consumatori sono comunque un'importante fonte di informazioni sul reale consumo, in quanto si può escludere la quota di prodotti acquistata ma non utilizzata.

Le informazioni sull'utilizzo degli integratori con ingredienti botanici in Italia, riportate in questo capitolo, si basano sulle seguenti fonti: i dati forniti dall'agenzia New Line e i risultati dell'indagine effettuata in 6 Paesi europei, inclusa l'Italia, nell'ambito del progetto Europeo PlantLIBRA.³ Per questa ultima fonte, si approfondiranno i dati raccolti nelle 4 città arruolate nel territorio italiano.⁴

I dati di New Line ricerche di mercato

In uno scenario italiano nel quale la domanda di salute e prevenzione, unitamente all'aspettativa di vita, cresce costantemente (dati ISTAT), è sempre più rilevante l'approccio a un sano stile di vita e a una corretta integrazione per mantenere uno stato di benessere. A conferma di questa tendenza, il fatturato del comparto integratori alimentari (nel loro complesso) in farmacia ha registrato negli ultimi 6 anni un tasso di crescita media annua (CAGR) pari al 6,8%.

La farmacia è canale di elezione per la vendita di questa categoria di prodotti, trattati anche da parafarmacia e grande distribuzione (GDO); nel corso degli ultimi 12 mesi si è raggiunto un fatturato di 2,8 miliardi di euro con un profilo di crescita del 3,9% (aggiornamento dati ad aprile 2019). Questo canale da solo genera l'84% del fatturato sviluppato dai tre canali, pari a 3,4 miliardi di euro (+3,9% negli ultimi 12 mesi).

Sempre nel contesto farmacia, i *botanicals*, ovvero integratori con componente attiva di origine vegetale, convogliano oltre il 16% del fatturato, realizzando più di 469 milioni di euro. Tuttavia, l'andamento delle vendite è del -2,2%, in controtendenza rispetto all'intero settore.

Dati raccolti dal Progetto Europeo PlantLIBRA

L'indagine condotta dal Progetto PlantLIBRA³ ha consentito di ottenere numerosissime informazioni relativamente ai consumatori di integratori a base di piante. Lo studio ha coinvolto 2400 persone reclutate in 6 Paesi europei (400 per Paese), a partire da circa 12.000 soggetti adulti contattati. L'indagine ha coinvolto 4 città per ogni Paese, scelte in base alla localizzazione geografica; in Italia le città coinvolte sono Milano, Venezia, Roma e Catania. I dati italiani verranno parzialmente riportati in questo capitolo; per ulteriori dettagli è possibile riferirsi al lavoro di Restani et al.⁴

La numerosità, l'età e le caratteristiche socio-economiche dei consumatori inclusi nell'indagine italiana sono riportate nella **Tabella 1**. Va sottolineato che i valori percentuali riferiti alla prevalenza di consumatori in Italia hanno 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, con la specificità delle diverse zone geografiche: nord (Milano), nord-est (Venezia), centro (Roma) e sud-Isole (Catania). Il numero di arruolati e la loro distribuzione per sesso e fasce di età sono sovrapponibili nelle 4 città, come atteso dai criteri previsti per l'arruolamento: 400 arruolati (circa 100

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

		Tutti [^]	Italia	Milano	Venezia	Roma	Catania
Persone incluse nello studio	Totali (n)	2359	378	96	90	96	96
	Maschi (n)	1141	187	39	46	52	50
	Femmine (n)	1218	191	57	44	44	46
Percentuale di consumatori	Consumatori/contattati (%) [§]	18,8	22,7				
Età	Totali (±DS)	46,4±16,6	44,0±16,2	46,8±15,3	40,4±16,2	45,8±15,7	42,8±17,2
	18-59 anni (%)	74,8	75,1	71,9	81,1	74,0	74,0
	≥60 anni (%)	25,2	24,9	28,1	18,9	26,0	26,0
Scolarità	Scuola primaria (%)	10,6	19,1	26,0	24,4	14,6	11,5
	Scuola secondaria (%)	65,7	58,7	56,3	57,8	68,8	52,1
	Laurea (%)	23,8	22,2	17,7	17,8	16,7	36,5
Occupazione	Impiegato (%)	57,5	58,5	63,5	51,1	63,5	55,2
	Pensionato (%)	21,1	13,3	13,5	11,1	15,6	12,5
	Studente (%)	7,9	12,4	5,2	15,6	12,5	16,7
	Casaltinga (%)	6,7	10,3	10,4	16,7	6,3	8,3
	Disoccupato (%)	6,0	5,6	7,3	5,6	2,1	7,3

[^] Finlandia, Germania, Italia, Romania, Spagna, Regno Unito.

[§] Percentuale di consumatori di integratori (reclutati/contattati) estrapolata alla popolazione generale.

Modificata dal riferimento bibliografico 4.

per città), circa 50% maschi/femmine, 70% tra 18 e 59 anni. Per quel che riguarda il livello di istruzione, in Italia e nelle 4 città la maggioranza degli arruolati ha un titolo di studio di scuola secondaria; Catania ha incluso un maggior numero di laureati rispetto alle altre città (37% contro circa 17%). Per quanto riguarda l'occupazione, la maggior parte dei consumatori è costituita da impiegati (51-64%) e pensionati (11-16%). A parte la minor presenza di studenti nella città di Milano (5% contro 12-17%), non sono state osservate importanti differenze.

I consumatori potevano segnalare fino a 5 prodotti utilizzati; i dati riportati nelle Tabelle 2 e 3 si riferiscono quindi alle percentuali di tutti gli integratori segnalati.

Le ragioni d'uso, i principali luoghi d'acquisto e le fonti di informazioni sono illustrati in **Tabella 2**.

Tabella 2. Principali ragioni d'uso, luoghi di acquisto e fonti di informazioni per città espressi come percentuali di tutti gli integratori segnalati[§]

		Tutti [^]	Italia	Milano	Venezia	Roma	Catania
Ragione d'uso	Funzioni digestive	13,4	19,2	20,7	19,8	17,3	18,6
	Energetico/tonico	16,7	14,6	16,4	9,9	15,3	16,7
	Rilassante	9,3	11,5	7,8	8,9	13,3	16,7
	Sistema immunitario	20,1	9,1	14,7	6,9	5,1	8,8
	Peso corporeo	8,8	8,2	8,6	13,9	5,1	4,9
	Insonnia	6,8	7,9	8,6	4,0	8,2	10,8
	Capelli/pelle	10,8	7,7	12,9	6,9	4,1	5,9
	Sistema cardiovascolare	7,8	6,5	10,3	6,9	6,1	2,0
	Cartilagini e ossa	9,0	6,2	6,9	2,0	12,2	3,9
	Influenza	10,8	5,8	5,2	6,9	4,1	6,9
Luogo di acquisto	Erboristeria/parafarmacia	53,5	65,0	65,5	73,3	62,2	58,8
	Farmacia	27,2	23,7	24,1	12,9	24,5	33,3
	Supermercato	13,2	7,9	2,6	6,9	12,2	10,8
	Internet	6,9	3,1	3,4	3,0	1,0	4,9
	Fornito da amici/parenti	1,0	1,2	3,4	1,0	-	-
	Palestra	1,3	0,7	1,7	1,0	-	-
Fonti di informazioni riportate	Erborista/parafarmacista	15,3	34,8	39,7	36,6	29,8	32,4
	Amici/parenti	37,1	30,7	32,8	27,7	31,6	30,4
	Scelta autonoma	21,5	14,9	19,0	16,8	8,2	14,7
	Farmacista	9,7	13,4	10,3	7,9	16,3	17,6
	Medico di famiglia	10,5	12,5	6,9	5,0	13,3	25,5
	Internet/social network	6,2	3,1	0,9	1,0	-	10,8
	Omeopata	5,0	3,1	3,4	5,0	2,0	2,0
	Giornali/riviste	7,7	1,7	0,9	2,0	1,0	2,9
	Nutrizionista	8,1	1,2	1,7	1,0	1,0	1,0
	Personale paramedico	1,3	1,2	0,9	1,0	1,0	2,0

[^] Finlandia, Germania, Italia, Romania, Spagna, Regno Unito.

[§] I consumatori potevano segnalare fino a 5 integratori ciascun. In **grassetto** le prime tre posizioni.

Modificata dal riferimento bibliografico 4.

Le tre ragioni d'uso più citate in Italia in ordine decrescente sono funzioni digestive (19%), attività tonica-energetica (15%) e proprietà rilassanti (11,5%). Nelle 4 città questa graduatoria viene conservata, con alcune eccezioni: Milano ha indicato al terzo posto l'azione sul sistema immunitario, Venezia al secondo posto segnala i prodotti per il controllo del peso corporeo.

I principali luoghi d'acquisto di integratori alimentari con ingredienti botanici in Italia sono le erboristerie e i negozi simili (65% contro il 54% della situazione riscontrata nei 6 Paesi europei). Più in dettaglio, i punti vendita più frequentemente segnalati dai consumatori italiani sono erboristeria/parafarmacia (65%), farmacia (23,7%) e supermercato (7,9%). Anche in questo caso, le segnalazioni nelle 4 città sono sovrapponibili, a parte Milano che colloca al terzo posto, a pari merito, internet e la fornitura da parte di amici/parenti.

I consumatori italiani chiedono informazioni preferibilmente al responsabile della erboristeria/parafarmacia (34,8%) e ad amici/parenti (30,7%) Il 14,9% dichiara di compiere scelte autonome senza consigli specifici. La situazione nelle 4 città è simile con qualche variante: al terzo posto Roma pone il farmacista e Catania il medico di famiglia. Le ragioni del maggior ruolo dell'erborista in Italia dipendono probabilmente dalla presenza di lauree nel settore (Scienze erboristiche), fatto che determina la competenza e, quindi, la confidenza del consumatore nei responsabili di questi punti vendita.

Le dieci piante più presenti negli integratori segnalati dai consumatori Italiani sono elencate in **Tabella 3**: tra queste, è interessante notare che solo una (il carciofo) compare nella lista delle "top 10" dell'intera indagine. Ai primi tre posti in Italia si collocano aloe, finocchio e valeriana, ma valutando le 4 città incluse nello studio si osservano variazioni significative. Ad esempio, i consumatori di Venezia hanno segnalato al primo posto il tarassaco; a Milano, Roma e Catania la terza posizione della valeriana viene occupata da un'altra pianta, diversa da città a città.

Tabella 3. Le 10 piante più utilizzate per città espresse come percentuale di tutti gli integratori segnalati[§]

Posizione	Ingrediente botanico [°]	Nome comune	Tutti [^]	Italia	Milano	Venezia	Roma	Catania
1	<i>Aloe vera</i> L.	Aloe	6,2	11,6	10,4	7,8	14,6	13,5
2	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill	Finocchio	5,6	7,7	10,4	7,8	8,3	4,2
3	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valeriana	5,3	7,7	6,3	5,6	5,2	13,3
4	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey	Ginseng	7,1	7,4	8,3	4,4	4,2	12,5
5	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	Mirtillo	4,2	7,4	6,3	7,8	10,4	5,2
6	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passiflora	3,3	6,9	8,3	5,6	7,3	6,3
7	<i>Melissa officinalis</i> L.	Melissa	4,4	6,6	7,3	5,6	6,3	7,3
8	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	Guaranà	3,1	6,1	6,3	5,6	3,1	9,4
9	<i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg	Tarassaco	3,4	5,6	7,3	10,0	4,2	1,0
10	<i>Cynara scolymus</i> L.	Carciofo	7,3	5,3	6,3	5,8	8,3	1,0

[°] Le piante scelte sono le 10 più citate dai consumatori in Italia.

[^] Finlandia, Germania, Italia, Romania, Spagna, Regno Unito.

[§] I consumatori potevano segnalare fino a 5 integratori ciascuno. In **grassetto** le prime tre posizioni.

Modificata dal riferimento bibliografico 4.

Cercando di trarre conclusioni dai dati riportati, si può dire che l'Italia presenta alcune peculiarità rispetto alle altre nazioni incluse nello studio, sia per quel che riguarda le piante più comunemente acquistate sia per i punti vendita e le figure di riferimento.

■ A che punto siamo con l'ottenimento dei claim salutistici?

La situazione europea

La situazione poco coerente del mercato europeo degli integratori con ingredienti botanici porta inevitabilmente a conseguenze di vario tipo, tra cui la difficoltà nel discriminare informazioni “salutistiche” o “terapeutiche” per la stessa pianta usata in classi di prodotti diversi. Sappiamo che quel che fa la differenza è la dose, ma discriminare la dose con effetti fisiologici da quella idonea a curare è un'impresa complicata anche per le piante di più antica tradizione.

Se il prodotto è un farmaco, ci sono precise regole da seguire prima della commercializzazione relativamente a 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 sia in Europa sia in Paesi terzi. In questo settore è indispensabile garantire la qualità e la sicurezza, ma non sono richiesti studi particolarmente complessi per dimostrarne l'efficacia.⁵

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 al punto 2. Laddove si voglia utilizzare un claim (indicazione) nutrizionale quale guida per il consumatore, si deve far riferimento al Regolamento Europeo n. 1924/2006,⁶ 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*”. Per ottenere l'autorizzazione ad associare un claim salutistico a 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 descrivono in dettaglio gli studi richiesti per l'approvazione dei claim nutrizionali/fisiologici.⁷

Esistono due tipologie di frasi salutistiche, quelle relative all'art. 13 e quelle relative all'art. 14 del Regolamento europeo sopra citato (Regolamento 1924/2006). Le indicazioni “funzionali generiche” di cui all'articolo 13, paragrafo 1 riguardano il ruolo positivo che una sostanza nutritiva, o di altro tipo, può avere sulla crescita, lo sviluppo e le funzioni dell'organismo, sulle funzioni psicologiche e comportamentali, sul dimagrimento e il controllo del peso, sul senso di sazietà o sulla riduzione dell'energia apportata dal regime alimentare. Queste indicazioni non comprendono quelle riferite alla riduzione del rischio di malattia e allo sviluppo o salute dei bambini, che vengono invece regolate dall'art. 14.

Le linee guida pubblicate da EFSA, pur estremamente ben articolate, hanno 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 mantenere l'omeostasi o ridurre i fattori di rischio di 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.

A conferma delle oggettive difficoltà nell’ottenere un’autorizzazione alle frasi salutistiche basti pensare che delle 2337 richieste pervenute a EFSA (a maggio 2019), solo 261 sono state autorizzate e di queste solo 13 si riferiscono chiaramente a una pianta: dieci riguardano l’articolo 13 e tre l’articolo 14. La **Tabella 4** elenca solo 7 voci perché sono state aggregate quelle analoghe (ad esempio le fibre). A quanto riportato in Tabella 4 vanno poi aggiunte alcune frasi ammesse per ingredienti di origine vegetale come gli steroli e stanoli, di cui però non si specifica la precisa origine botanica. Va infine fatto osservare che il parere positivo riguarda in due casi la frutta (prugne secche e noci) e in un altro l’olio di oliva.

Definite le principali criticità e la situazione attuale delle frasi ammesse, 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 verificare usi incongrui, se non pericolosi.

La situazione italiana

Con il DM del 10 agosto 2018 e il Decreto Dirigenziale del 9 gennaio 2019, l’Italia ha aggiornato la lista delle piante ammesse negli integratori alimentari, ma è andata oltre. Tenendo conto della necessità di garantire la salute del consumatore, il Ministero della Salute ha scelto di indicare, nella lista delle piante ammesse, quelle frasi che hanno lo scopo di guidare nella scelta dei prodotti e che si riferiscono esclusivamente all’ottimizzazione delle funzioni dell’organismo nell’ambito dell’omeostasi. Queste frasi derivano da dati provenienti dalla tradizione d’uso e saranno permesse fino a ulteriori decisioni a livello europeo.

■ **Qualità e sicurezza degli integratori alimentari contenenti *botanicals***

Il ruolo della qualità nella sicurezza

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. Un breve articolo su questo argomento è stato preparato nell’ambito del Progetto PlantLIBRA e fornisce alcune informazioni che verranno qui solo parzialmente riprese.⁸ La **Figura 2** riassume gli aspetti che in diverso modo concorrono alla qualità dei prodotti e alla sicurezza del consumatore. Gli attori sono molti e non si limitano all’azienda produttrice; oltre all’agricoltore, che è responsabile della materia prima, il consumatore stesso può essere responsabile di comportamenti che possono compromettere il corretto uso degli integratori alimentari.

La materia prima rappresenta il primo stadio della filiera e ha un ruolo cruciale nella qualità; le piante che verranno utilizzate come ingredienti, indipendentemente dalla strategia agronomica scelta (agri-

Tabella 4. Informazioni nutrizionali/salutistiche autorizzate da EFSA per ingredienti botanici

Ingrediente	Pianta di origine	Claim	Condizioni d'uso	Rapporto con la salute	Documento EFSA	Articolo di riferimento
Fibre da avena, crusca di frumento, orzo e segale	<i>Avena sativa</i> L. <i>Triticum aestivum</i> L. <i>Hordeum vulgare</i> L. <i>Secale cereale</i> L.	La fibra aumenta la massa fecale	La frase può essere usata solo per alimenti ricchi di queste fibre in analogia a quanto riportato per la dicitura RICO IN FIBRE dell'Allegato al Regolamento (EC) n. 1924/2006.	Aumento della massa fecale e riduzione tempo transito intestinale	2010;8(10):1817 2011; 9(6):2249 2011; 9(6):2258	Art. 13(1)
Frutto secco	<i>Prunus domestica</i> L. (prugna)	Le prugne secche contribuiscono alla normale funzionalità intestinale	La frase può essere usata solo se l'alimento con la dose giornaliera apporta 100 g di prugne secche. Tale informazione deve essere disponibile per il consumatore	Mantenimento della normale funzione intestinale	2010; 8(2):1486 2012;10(6):2712	Art. 13(1)
Noci	<i>Juglans regia</i> L.	Contribuisce al miglioramento dell'elasticità dei vasi sanguigni	L'alimento deve apportare con la dose giornaliera 30 g di noci. Tale informazione deve essere disponibile per il consumatore	Miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente	2011; 9(4):2074	Art. 13(1)
Poliifenoli da olio di oliva	<i>Olea europaea</i> L.	I poliifenoli dell'olio di oliva contribuiscono alla protezione dei lipidi plasmatici dallo stress ossidativo	La frase può essere usata solo se l'olio di oliva contiene almeno 5 mg di idrossitirosole e suoi derivati (complesso dell'oleuropeina e tirosolo) per 20 g di olio. La frase deve essere accompagnata dall'avvertenza che l'effetto si ottiene consumando 20 g di olio di oliva al giorno	Protezione del colesterolo LDL dal danno ossidativo	2011; 9(4):2033	Art. 13(1)
Riso rosso fermentato	<i>Oryza sativa</i> L.	La monacolina K da riso rosso contribuisce al mantenimento dei livelli normali di colesterolo	La frase si può utilizzare solo se con la dose giornaliera si forniscono 10 mg di monacolina K. Tale informazione deve essere disponibile per il consumatore	Mantenimento dei livelli plasmatici normali di colesterolo-LDL	2011; 9(7):2304	Art. 13(1)
Arabinosilano prodotto da endosperma di frumento	<i>Triticum aestivum</i> L.	Contribuisce a ridurre l'aumento della glicemia post-prandiale	Il prodotto deve contenere nella porzione prevista un contenuto di 8 g di fibra, ricca di arabinosilano (almeno 60%), per 100 g di carboidrati	Riduzione della risposta glicemica post-prandiale	2011;9(6):2205	Art. 13(1)
Beta-glucani da avena e orzo	<i>Avena sativa</i> L. <i>Hordeum vulgare</i> L.	I beta glucani contribuiscono alla riduzione dei livelli di colesterolemia. Altri livelli di colesterolo plasmatico sono un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari	Il consumatore deve essere informato che l'effetto benefico si ottiene con una dose giornaliera di 3 g di beta glucani. La frase può essere utilizzata per prodotti che ne contengano almeno 1 g per porzione che va definita.		Q-2008-681 Q-2011-00798 Q-2011-00799	Art. 14(1)(a)

Informazioni raccolte da: http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search

coltura 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 le sostanze ritenute 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 ginkgoflavonoglucosidi ecc.

In etichetta devono essere indicati 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 con la dose giornaliera. Si tratta di solito di molecole che a livelli elevati possono comportare effetti collaterali non desiderati e quindi vanno "normate" le dosi giornaliere sicure per il consumatore.

Va sottolineato che qualunque controllo di qualità può perdere significato se il consumatore assume gli integratori senza opportuna consapevolezza. Si è detto che gli integratori alimentari vanno a integrare la dieta e non possono sostituire una sana alimentazione. I prodotti contenenti piante hanno inoltre ingredienti con una funzione fisiologica su particolari organi/sistemi e il consumatore deve acquistare sulla base dell'effetto ricercato. In questo senso, come detto in precedenza, 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 alcuna indicazione il consumatore si trova nell'incertezza della scelta e a rischio di uso inadeguato.

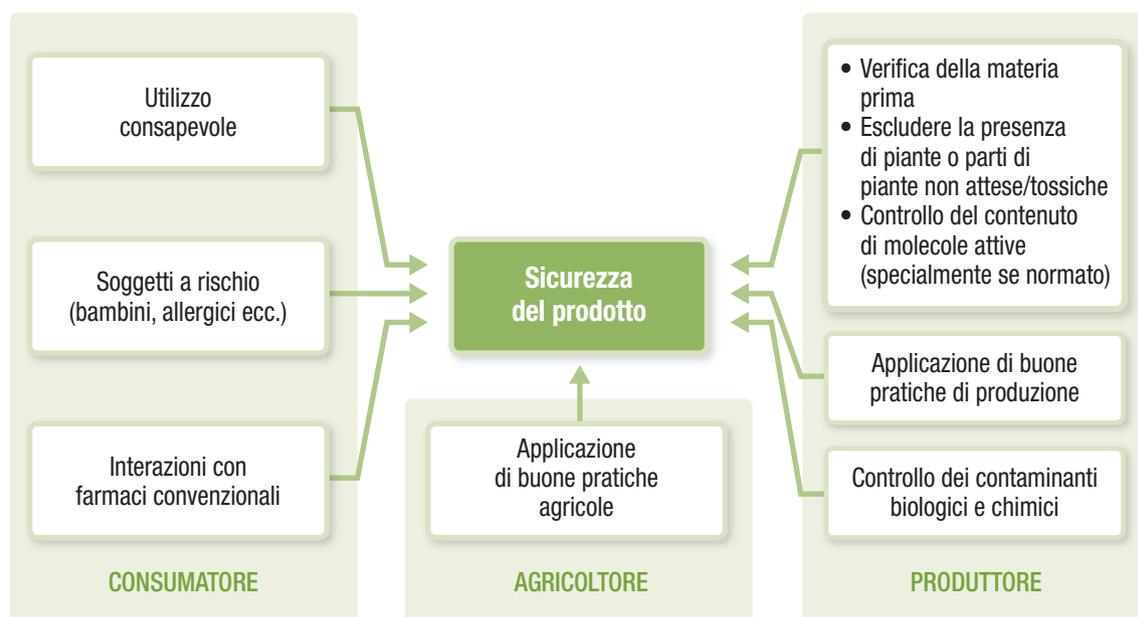


Figura 2. Fattori che intervengono nella qualità dei prodotti contenenti piante e relativa ricaduta sulla sicurezza del consumatore.

Gli eventi avversi

Molto importante risulta l'informazione fornita sia alla popolazione generale sia ai soggetti a rischio: tutti devono sapere che a seguito del consumo di ingredienti botanici si possono manifestare eventi avversi. È importante ricordare che le donne in gravidanza o in allattamento dovrebbero attenersi strettamente alle indicazioni del medico e che nei bambini l'uso di prodotti con derivati delle piante 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.

Le maggiori criticità, relative agli eventi avversi, risiedono nel fatto che il consumatore medio ritiene il "naturale" sicuro e pertanto non considera i prodotti botanici come possibile fonte di malessere; inoltre, raramente ne comunica al medico l'utilizzo in caso di terapia a breve o lungo termine.

Dalla raccolta di dati effettuata durante e dopo il progetto europeo PlantLIBRA, è stato possibile identificare le principali tipologie di eventi avversi associati agli integratori con ingredienti botanici; le manifestazioni cliniche variano in relazione alla pianta considerata e al relativo utilizzo (dose, scopo fisiologico ecc.). I dati nel loro complesso sono stati pubblicati da Di Lorenzo et al.⁹ e, oltre a tutti i dati prodotti da PlantLIBRA, includono le segnalazioni ricevute dal Centro antiveneni di Pavia dopo la conclusione del progetto, dalla Nutrivigilanza di ANSES (Agenzia francese per la sicurezza degli alimenti) e dall'FDA (US Food and Drug Administration).

Nel lavoro citato⁹ sono stati quindi elaborati i dati ottenuti da 6 fonti diverse: letteratura scientifica, indagine PlantLIBRA su 30 centri antiveneni europei, centro antiveneni di Pavia (post-progetto), indagine PlantLIBRA sul consumatore, nutrivigilanza di ANSES e FDA. Valutando complessivamente i risultati ottenuti, si è osservato che il tè verde (*Camellia sinensis*) e il ginseng (*Panax ginseng*) appaiono tra le tredici piante più citate per eventi avversi, in tutte le liste a parte FDA. La valeriana (*Valeriana officinalis*) è inclusa in 4 su 6 liste; arancio amaro (*Citrus aurantium*), carciofo (*Cynara scolimus*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), soia (*Glicine max*), liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*), melissa (*Melissa officinalis*) e guaranà (*Paulinnia cupana*) appaiono in 3 su 6 liste. L'entità dell'evento avverso può essere estremamente variabile: da gravità bassa o moderata a, seppur rari, eventi fatali.

Molto importante risulta la consapevolezza del consumatore sulla possibile interazione tra gli integratori contenenti piante e i farmaci tradizionali; sono state descritte interazioni con sintomatologia severa tra integratori contenenti riso rosso e statine (aumento del rischio di rhabdomiolisi, ovvero l'effetto collaterale delle statine), tra liquirizia e farmaci antipertensivi (effetto antipertensivo ridotto), tra valeriana e farmaci sedativi (potenziamento dell'effetto) ecc. Per un approfondimento sui possibili effetti collaterali e soprattutto delle interazioni con farmaci si rimanda ad altri lavori.^{4,9-11}

■ 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 sono risultate frequentemente presenti negli integratori alimentari segnalati dai consumatori italiani dell'indagine di PlantLIBRA.^{3,4}

Camellia sinensis (L.) Kuntze – tè verde

La *Camellia sinensis*, comunemente nota come tè, è una pianta della famiglia delle *Theaceae*. È inclusa dal Ministero della Salute nella lista delle piante ammesse negli integratori alimentari e la parte utilizzabile è rappresentata dalle foglie. Ne esistono tre principali tipologie: il tè verde, il tè nero e il tè oolong.

La particolarità del tè verde risiede nella sua modalità di manipolazione una volta effettuato il raccolto. Le foglie vengono lasciate avvizzire all'aria in modo da eliminare gran parte del contenuto d'acqua e poi vengono sottoposte a un processo di stabilizzazione per calore. Questo procedimento ha come obiettivo quello di impedire il processo di ossidazione e mantenere il colore, l'aroma e la composizione chimica. Nel caso del tè nero, la lavorazione delle foglie consiste in una prima fase di appassimento dove il naturale processo di fermentazione viene incrementato con la rollatura. A ciò segue la fase ossidativa, che dura circa 5 ore e comporta la modifica del colore, che imbrunisce, e del gusto, che assume un carattere pungente e penetrante. Il tè oolong è un prodotto intermedio tra il tè verde e il tè nero. Dopo l'iniziale fase di appassimento, all'aria aperta, si esegue un processo di ossidazione più breve rispetto al tè nero con conseguente modifica intermedia dei componenti attivi. La maggior parte degli integratori alimentari include estratti di tè verde, ovvero foglie che non hanno subito ossidazione; questi estratti, rispetto a quelli da tè nero, sono più ricchi in molecole attive (catechine).

Tradizione d'uso e componenti attive

Il tè ha una lunga tradizione d'uso; le prime descrizioni risalgono alla Dinastia Song cinese (960-1279), ma il suo consumo ha raggiunto la massima diffusione dapprima in Giappone e poi in tutto il mondo grazie al suo arrivo in Europa nel 1610 con la Compagnia Olandese delle Indie Orientali.¹² Le linee guida ministeriali riportano quale riferimento fisiologico per la *Camellia sinensis*: “Drenaggio dei liquidi corporei, equilibrio del peso corporeo, normale funzionalità intestinale, tonico (stanchezza fisica, mentale), antiossidante”. Il tè contiene moltissime molecole attive, prima fra tutte la caffeina (teina), che attribuisce a questa bevanda l'attività positiva sull'attenzione e sulla stanchezza. Gli effetti antiossidanti, e in generale salutistici, sono associati al contenuto in polifenoli, di cui i più abbondanti appartengono alle classi dei flavanoli e flavonoli.¹³ Particolarmente attiva è l'epigallocatechina 3-gallato (EGCG), che costituisce la catechina più abbondante del tè verde e un composto minore del tè nero. Questo giustifica il fatto che gli integratori siano quasi esclusivamente a base di estratti di tè verde.

Health claim

L'EFSA¹⁴ ha valutato complessivamente le richieste dei seguenti claim salutistici per il tè riferiti all'Articolo 13:

- contributo al mantenimento o raggiungimento di un peso corporeo normale;
- aumento della beta-ossidazione degli acidi grassi con associata riduzione della massa grassa;
- mantenimento dei normali livelli di glicemia.

In tutti i casi, il Panel NDA (Dietetic Products, Nutrition and Allergies) dell'EFSA ha concluso che, sulla base dei dati forniti, non era possibile stabilire una correlazione tra il consumo di catechine da tè verde e gli effetti dichiarati.

Problematiche associate al corretto consumo

L'uso del tè verde come infuso e come ingrediente di integratori alimentari è stato oggetto di un'altra opinione dell'EFSA¹⁵ che ha valutato la possibile correlazione tra il consumo di EGCG e gli effetti epatotossici riportati nel tempo in diversi Paesi. Dalla documentazione scientifica raccolta, l'EFSA si è espressa nel seguente modo:

- il contenuto di catechine presenti negli infusi preparati nel modo tradizionale (o in bevande ricostituite a partire da tali infusi disidratati) va considerato sufficientemente sicuro sulla base del consumo di questi prodotti nei Paesi europei; i rari casi di epatotossicità segnalati a seguito di consumo di infuso di tè verde sono probabilmente da attribuire a reazioni idiosincratice;
- per quel che riguarda gli integratori a base di estratti, si può affermare che dosi ≥ 800 mg di epigallocatechina gallato al giorno sono state associate in modo statisticamente significativo all'aumento di transaminasi plasmatiche, parametri associati a sofferenza epatica. Dal momento che non sono disponibili dati certi per dosaggi < 800 mg, gli esperti non hanno potuto fissare una dose sicura. Questo significa che al momento esiste incertezza sulla quantità massima giornaliera di epigallocatechina gallato, contenuta negli integratori alimentari a base di tè verde, che risulti priva di effetti avversi.

Citrus aurantium var. amara L. – arancio amaro

Il *Citrus aurantium*, comunemente noto come arancio amaro, è una pianta della famiglia delle *Rutaceae*. La pianta è probabilmente originaria dell'India nord-orientale, da cui si è diffusa inizialmente in Giappone, Myanmar e Cina e quindi nel resto del mondo, raggiungendo l'Europa circa 1000 anni fa. L'arancio amaro in passato era impiegato quasi esclusivamente negli alimenti e nelle bevande per le sue proprietà acidificanti e aromatizzanti; oggi trova un ampio impiego anche nel settore dei *botanicals*.

L'arancio amaro è incluso dal Ministero della Salute nella lista delle piante ammesse negli integratori alimentari. Le parti utilizzabili sono i fiori, il frutto, il pericarpo, le foglie e i relativi oli essenziali.

Tradizione d'uso e componenti attive

Le linee guida ministeriali riportano riferimenti fisiologici ben declinati:

- per i fiori e relativi oli essenziali: rilassamento e benessere mentale, funzione digestiva ed eliminazione dei gas intestinali;
- per il frutto: funzione digestiva ed eliminazione dei gas intestinali;
- per il frutto immaturo: equilibrio del peso corporeo, stimolo metabolico e metabolismo dei lipidi, funzione digestiva, regolare motilità gastrointestinale ed eliminazione dei gas;
- per il pericarpo e relativo olio essenziale: funzione digestiva, regolare motilità gastrointestinale ed eliminazione dei gas.

L'attività fisiologica del *Citrus aurantium* è giustificata dalla presenza di numerose molecole attive appartenenti a classi chimiche diverse. Numerose molecole appartengono alla classe dei flavonoidi, e tra questi i più abbondanti sono i flavanoni (esperidina e naringenina). Un'altra classe importante è costituita dagli alcaloidi fenil-etil-amminici, di cui la molecola più rappresentativa è la sinefrina, seguita da octopamina, tiramina, N-metil tiramina e ordeina.¹⁶ La sinefrina ha struttura molto simile a quella dell'efedrina e per questo motivo gli estratti di *Citrus aurantium* hanno ricevuto particolare interesse dopo il bando dei derivati dell'*Ephedra* dagli integratori per sportivi.

Health claim

Non risultano opinioni pubblicate dall'EFSA relativamente a indicazioni salutistiche riguardanti estratti di *Citrus aurantium*.

Problematiche associate al corretto consumo

Alcune perplessità sono state sollevate in relazione all'uso degli estratti di *Citrus aurantium* a causa della già citata similitudine della sinefrina con la molecola dell'efedrina. L'efedrina è la molecola ritenuta responsabile di un certo numero di eventi cardiovascolari, talora fatali, osservati in atleti che consumavano integratori contenenti derivati dell'*Ephedra*.¹⁷ Gli estratti di *C. aurantium*, e in particolare la sinefrina, sono stati quindi ampiamente indagati per i possibili rischi a carico del sistema cardiovascolare. In realtà, si è osservato che la piccola differenza nella struttura chimica è in grado di modificare in modo significativo l'affinità della sinefrina per il recettore adrenergico, riducendo in modo determinante gli effetti avversi in questo distretto. Sulla base di queste considerazioni i derivati del *Citrus aurantium* sono ammessi negli integratori, ma con alcune restrizioni che possono variare da Paese a Paese. In Italia, il Ministero della Salute riporta che:

- l'apporto massimo di sinefrina con la dose giornaliera non deve superare i 30 mg, che corrispondono approssimativamente a 800 mg di estratto titolato al 4%;
- l'apporto massimo di octopamina, come indice della presenza naturale di altre ammine, non deve superare 1/8 di quello della sinefrina.

Ginkgo biloba L. – ginkgo

Il *Ginkgo biloba*, comunemente noto come ginkgo, è una pianta della famiglia delle *Ginkgoaceae*. Ha origini antichissime e cresce spontaneamente in Cina, sebbene non si conoscano esattamente le sue origini. In Giappone e in Cina è stata spesso coltivata nelle aree dei templi, in quanto considerata pianta sacra (www.agraria.org/coltivazioniforestali/ginkgobiloba.htm). La pianta può raggiungere altezze ragguardevoli (anche 40 metri); ha chioma piramidale e foglie a tipica forma flabelliforme, ovvero di ventaglio. Come già indicato in precedenza per il *Panax ginseng*, i Paesi membri della UE non hanno posizione univoca sulla collocazione del ginkgo nelle diverse categorie di prodotti contenenti *botanicals*: 15 Paesi lo ammettono negli integratori alimentari ma 5 impongono limiti quantitativi e 3 restrizioni relative alla tipologia di preparato. In 7 Paesi il suo uso è vietato negli integratori, ma in alcuni casi può essere ammesso nei prodotti medicinali.²

Il ginkgo è incluso dal Ministero della Salute nella lista delle piante ammesse negli integratori alimentari; le parti utilizzabili sono le foglie e le gemme.

Tradizione d'uso e componenti attive

Il ginkgo ha una lunga tradizione d'uso nella medicina tradizionale; dati consolidati indicano che i preparati a base di foglie sono in grado di migliorare il decadimento cognitivo tipico dell'età avanzata e la qualità della vita nella demenza non grave. Nella medicina tradizionale è usato tipicamente per il sollievo della pesantezza alle gambe e della sensazione di freddo alle mani e ai piedi associabili a problemi circolatori minori.¹⁸ Le linee guida ministeriali riportano riferimenti fisiologici per le foglie: antiossidante, memoria e funzioni cognitive, normale circolazione del sangue, funzionalità del microcircolo.

L'attività degli estratti di *Ginkgo biloba* dipende principalmente dalla presenza di alcune molecole appartenenti alla classe dei lattoni terpenici: ginkgolide A, ginkgolide B e bilobalide. L'esatto meccanismo d'azione dei derivati di *Ginkgo biloba* sulle funzioni mnemoniche/cognitive non è del tutto chiaro, ma si ritiene che almeno in parte si basi sulla protezione delle cellule cerebrali dallo stress ossidativo, ovvero dall'azione tossica dei radicali dell'ossigeno.¹⁹

Health claim

Non risultano opinioni pubblicate dall'EFSA relativamente a indicazioni salutistiche riguardanti estratti di *Ginkgo biloba*.

Problematiche associate al corretto consumo

Alcune perplessità sono state sollevate in relazione all'uso degli estratti di *Ginkgo biloba*, in quanto sono stati segnalati casi di eventi avversi per lo più limitati a sanguinamento nasale o oculare; è però evidente che nei soggetti in terapia anticoagulante l'uso contemporaneo di estratti di ginkgo potrebbe determinare un evento emorragico più grave.^{10,19}

Sulla base di queste considerazioni i derivati del *Ginkgo biloba* sono ammessi in Italia negli integratori, ma con alcune prescrizioni da riportare in etichetta:

- se si stanno assumendo farmaci anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici, consultare il medico prima di assumere il prodotto;
- si sconsiglia l'uso del prodotto in gravidanza e durante l'allattamento.

Hypericum perforatum L. – iperico

L'*Hypericum perforatum*, comunemente noto come iperico o erba di San Giovanni, è una pianta della famiglia delle *Hypericaceae*, diffusa in tutta Europa. È stata considerata una pianta magica per molti secoli e il nome erba di San Giovanni deriva dal fatto che veniva usata in modo rituale nella notte del 24 giugno, dedicata a questo santo. È una pianta di altezza variabile (30-100 cm) con fiori di colore giallo dorato; le foglie presentano sulla superficie interna numerose ghiandole, per cui osservate contro luce appaiono finemente forate (www.agraria.org/coltivazioniforestali/erbe/erbemedicinali06.htm). Da quest'ultima caratteristica deriva il nome di "*perforatum*".

L'iperico è incluso dal Ministero della Salute nella lista delle piante ammesse negli integratori alimentari; le parti utilizzabili sono la parte aerea con i fiori, i fiori e le sommità.

Tradizione d'uso e componenti attive

L'uso dell'iperico nella medicina tradizionale riguarda principalmente il miglioramento della stanchezza mentale temporanea, il trattamento di infiammazioni blande della pelle e delle ferite minori e il miglioramento di disturbi gastrointestinali.^{20,21} Le linee guida ministeriali riportano riferimenti fisiologici per le parti aeree con fiori: normale tono dell'umore, rilassamento e benessere mentale.

L'attività dell'iperico si basa su alcune molecole appartenenti a classi chimiche diverse: le più note sono l'ipericina (un antrachinone)²² e l'iperforina (un chetone terpenico ciclico).²³ Altri composti dotati di attività fisio-farmacologica sono i flavonoidi, tra cui rutina, quercetina e kaempferolo. L'ipericina con-

tribuirebbe all'effetto antidepressivo, inibendo la captazione neuronale di alcuni neurotrasmettitori, quali la serotonina, la noradrenalina, la dopamina, l'acido gamma ammino-butirrico e l'L-glutamato.²²

Health claim

Non risultano opinioni pubblicate dall'EFSA relativamente a indicazioni salutistiche riguardanti, come tali, estratti di *Hypericum perforatum*. È stato invece considerato l'iperico in un'opinione riguardante diverse piante per le quali si richiedeva l'approvazione di una frase relativa al "supporto dei naturali meccanismi di purificazione dell'organismo e alla eliminazione di tossine".¹⁴ Le conclusioni riferivano che la richiesta di opinione riguardava affermazioni troppo generiche per poter essere valutate dal Panel NDA.

Problematiche associate al corretto consumo

L'*Hypericum perforatum* va assunto con la consapevolezza dei possibili eventi avversi. Seppur non frequentemente, alcuni consumatori di iperico hanno manifestato effetti collaterali del tutto simili a quelli dei farmaci antidepressivi convenzionali: ansia, attacchi di panico, vomito, amnesia. Ancora più critica può essere l'assunzione di iperico in contemporanea con altri farmaci di cui può modificare la biodisponibilità; fra gli altri vanno citati gli antidepressivi, la pillola anticoncezionale e certi farmaci anticoagulanti. Va infine ricordato che l'assunzione di iperico in estate può portare a fotosensibilizzazione.

Sulla base di queste considerazioni i derivati dell'*Hypericum perforatum* sono ammessi in Italia negli integratori, ma con alcune prescrizioni:

- in etichetta va indicato l'apporto giornaliero di ipericina;
- in etichetta va riportata la seguente avvertenza supplementare: se si assumono farmaci, prima di utilizzare il prodotto chiedere il parere del medico perché l'estratto di iperico può interferire sul loro metabolismo, inibendone anche l'attività;
- l'estratto di iperico è controindicato in età pediatrica e nell'adolescenza.

■ Conclusioni

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 quantificare il "mantenimento dell'omeostasi" o la "riduzione dei fattori di rischio di malattia" in un soggetto sano è estremamente complesso, richiede tempi lunghissimi e un'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 CE 1924/2006 sugli health claim, l'EFSA ha cominciato a valutare i dossier su prodotti contenenti *botanicals*.

Attualmente la situazione internazionale è confusa e non priva di contraddizioni:

- gli integratori alimentari sono presenti sul mercato europeo ma non potrebbero portare alcuna indicazione relativamente agli effetti ascrivibili agli ingredienti erboristici, se non dopo aver ottenuto un parere positivo dell'EFSA;

- al momento il numero di health claim ammessi per questa categoria di prodotti è trascurabile;
- i prodotti sono però egualmente sul mercato, in libera vendita. La potenziale mancanza di qualunque indicazione può essere fonte di erronee valutazioni da parte del consumatore poco informato, con conseguente rischio per la sua salute;
- su questo concetto l'Italia ha deciso di stilare linee guida (basate sulla tradizione d'uso) sugli effetti fisiologici che possono essere riportati in etichetta in attesa di ulteriori sviluppi a livello europeo.

Questa problematica deve essere affrontata e risolta rapidamente a livello internazionale, con spirito di collaborazione come quello mostrato in passato da Belgio, Francia e Italia nel progetto BELFRIT. È auspicabile che ci sia la volontà di armonizzare a livello internazionale le norme legislative e l'approccio scientifico alla valutazione delle indicazioni salutistiche, sempre tenendo presente l'importanza di informare e tutelare il consumatore.

■ Bibliografia

1. MINSAL 2019. www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=integratori
2. Coppens P, Pettman S. The regulatory situation in Europe and other continents. In: Food supplements containing botanicals: Benefits, side effects and regulatory aspects. The scientific inheritance of the EU Project PlantLIBRA, P. Restani Editor. Springer International Publishing AG, 2019:27-59.
3. Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, et al. Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. PLOS One 2014;9:e92265.
4. Restani P, Di Lorenzo C, Garcia-Alvarez A, et al. Adverse effects of plant food supplements self-reported by consumers in the PlantLIBRA survey involving six European countries. PLoS One 2018;11: e0150089.
5. 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.
6. Comunità Europea 2006. 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 L404: 9-24.
7. 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.
8. Sanzini E, Badea M, Dos Santos A, et al. Quality control of plant food supplements. Food & Function 2012;2:740-6.
9. Di Lorenzo C, Dopter A, Vecchio S, et al. The other face of the moon: side effects, interactions and molecules of concerns. In: Food supplements containing botanicals: Benefits, side effects and regulatory aspects. The scientific inheritance of the EU Project PlantLIBRA, P. Restani Editor. Springer International Publishing AG, 2018:141-76.
10. Di Lorenzo C, Ceschi A, Kupferschmidt H, 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.
11. Lüde S, Vecchio S, Sinno-Tellier 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;30(6):988-96.
12. EMA 2013. Assessment report on *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, non fermentatum folium. EMA/HMPC/283629/2012, published 12 Novembre 2013. Disponibile a: www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-camellia-sinensis-l-kuntze-non-fermentatum-folium_en.pdf
13. Mak JC. Potential role of green tea catechins in various disease therapies: progress and promise. Clin Exp Pharmacol Physiol 2012;39:265-73.
14. EFSA. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) claiming biotransformation of xenobiotic substances (ID 1378, 2388, 2401, 3900, 3942, 4039, 4510, 4513, 4544, 4628, 4639), "elimination", "cleansing" and "purification" (ID 1347, 4024, 4442, 4457), elimination of heavy metals (ID 1887, 3156), and maintenance of normal bowel function (ID4039) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010;8(10):1733.
15. EFSA. Scientific opinion on the safety of green tea catechin. EFSA Journal 2018;16(4):5239.
16. Suntar I, Khan H, Patel S, et al. An overview on *Citrus aurantium* L.: Its functions as food ingredients and therapeutic agent. Oxid Med Cell Longev 2018;2018:7864269.

17. Peters CM, O'Neill JO, Young JB, Bott-Silverman C. Is there association between ephedra and heart failure? A case series. *J Cardiac Fail* 2005;11:9-11.
18. EMA 2015. European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L. folium. Disponibile a: www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf
19. EMA 2015. Ginkgo foglia. Disponibile a: www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/ginkgo-leaf-summary-public_it.pdf.
20. EMA 2009. Community herbal monograph on Hypericum perforatum, herba (Traditional use). www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-well-established-medicinal-use_en.pdf.
21. EMA 2009. Assessment report on Hypericum perforatum L, herba. www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use_en.pdf.
22. NIH 2019. Hypericin. Disponibile a: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/hypericin.
23. NIH 2019. Hyperforin. Disponibile a: pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hyperforin.

Integratori con probiotici

Lorenzo Morelli

Direttore DiSTAS-Dipartimento di Scienze e Tecnologie Alimentari per una filiera agro-alimentare Sostenibile, Facoltà di Scienze Agrarie, Alimentari e Ambientali, Piacenza;
Università Cattolica del Sacro Cuore, Cremona

Probiotico, parola dall'etimologia strana, mistura di latino (pro: a favore) e greco (biotico: della vita), è un termine usato per indicare batteri con azione benefica per la salute; questa definizione ha subito, a partire dagli anni Sessanta, una lunga serie di variazioni e ha oggi raggiunto, nel mondo scientifico ma anche in quello regolatorio, una consolidata stabilità: *“organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute all'ospite”*.^{1,2} 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, 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.

Benché quanto sopra possa sembrare lapalissiano dobbiamo notare che:

- sul mercato esistono prodotti che, pur facendo riferimento ad attività probiotiche, contengono batteri non vitali;
- mentre in Italia esistono precise indicazioni, riferibili a Linee guida del Ministero della Salute, relative al numero minimo di batteri vivi che devono essere presenti alla fine del periodo di conservazione, “l'adeguata quantità” non trova un riferimento normativo in molti Paesi dell'Unione Europea ed extra UE;
- sul “beneficio” torneremo più avanti, ma per ora basti rilevare che, se nel Report FAO/WHO del 2001 e nelle successive Linee Guida del 2002 (i due documenti sono riuniti insieme in una pubblicazione FAO del 2006)³ si affermava come i benefici per la salute fossero da considerare ceppo-specifici, nel lavoro di Hill et al. del 2014 si riconosceva come alcuni di questi benefici fossero comuni a molti dei batteri probiotici in commercio, osservazione basata su diverse metanalisi condotte dopo la pubblicazione dei documenti FAO/WHO.

Il settore degli integratori probiotici si muove quindi fra un'intensa attività di ricerca clinico-scientifica e un quadro normativo variegato a seconda delle aree geografiche.

■ Le recenti evoluzioni normative

Di seguito verranno riportate e commentate le variazioni avvenute dal 2015 in poi nelle principali aree mondiali rispetto alle normative riguardanti i probiotici commercializzati come alimenti/integratori alimentari. Vista la rilevanza dei documenti FAO/WHO^{1,3} è bene soffermarsi (**Tabella 1**) sull'uso normativo della definizione con un aggiornamento rispetto a quanto evidenziato nel precedente testo.⁴

Tabella 1. Alcuni dei Paesi che hanno recentemente (dal 2016 a oggi) incorporato o rivisto la definizione FAO/WHO 2001 in un documento a scopo regolatorio

Nazione	Documento	Sitografia/Bibliografia	Note
Italia	Linee guida Ministero della Salute, revisione 2018	www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf	Revisione di un documento la cui prima stesura risale al 2005
Australia	Australian Regulatory Guidelines for Advertising Therapeutic Goods (2018)	www.tga.gov.au/sites/default/files/australian-regulatory-guidelines-advertising-therapeutic-goods-argatg.pdf	Nel documento i probiotici vengono definiti in modo leggermente diverso dalla definizione FAO/WHO
Canada	Health Claims, Definitions	http://inspection.gc.ca/food/requirements-and-guidance/labelling/industry/health-claims/eng/1392834838383/1392834887794?chap=18#s46c18	Una delle legislazioni più precise e dettagliate riguardo i probiotici
Cina	Provisions for Declaration and Review of Probiotic Health Food (Draft for public comments)	http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/tssps/201903/t20190321_292236.html	Revisione 2019 di documenti antecedenti
Singapore	Probiotics and health claims, definition	www.sfa.gov.sg/docs/default-source/default-document-library/classification-tree.pdf	Diversi documenti tutti presenti nel sito
USA	FDA, 2016	www.fda.gov/media/99538/download	Bozza di documento di linee guida per l'industria

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, che è oggi considerata l'area che, se da una parte ha l'approccio più restrittivo nei confronti degli *health claim made on food* (normati dal Reg. 1924/2006), è anche quella che sta vedendo contestato, da alcuni Paesi membri, il mero uso della parola "probiotico" come ingrediente. Queste posizioni traggono origine da una Guidance rilasciata nel 2007 dallo Standing Committee on the Food Chain and Animal Health,⁵ relativamente all'implementazione del Reg. 1924/2006, che sottolinea che, se il nome di un prodotto implica un effetto sulla salute, allora si è in presenza di un health claim implicito. Come esempi si riportano, in questo documento, gli antiossidanti, i prebiotici e, ovviamente, i probiotici. In base a questa posizione alcuni Paesi dell'Unione Europea hanno vietato l'uso della parola probiotico in assenza di un'opinione positiva da parte di EFSA e successivo recepimento da parte della legislazione europea.

Curiosamente, a fronte di queste posizioni rigide, l'Unione Europea, dove comunque si commercializzano alimenti e integratori con batteri vivi, è sprovvista di una definizione comune a tutti i Paesi membri (in Italia è però presente nei documenti ministeriali già dal 2005) della quantità di batteri vivi che devono essere presenti in un alimento/integratore, mentre ad esempio Health Canada (cfr. Tabella 1), che ha un approccio meno restrittivo, fornisce una chiara definizione di questa quantità (peraltro coincidente con quella italiana), così garantendo una migliore informazione al consumatore.

A sottolineare ulteriormente la strana situazione creatasi nell'Unione Europea si deve notare come l'unico health claim approvato da EFSA⁶ concernente alimenti con batteri vivi riguardi la capacità dei batteri dello yogurt di rendere digeribile il lattosio contenuto nello yogurt anche a soggetti intolleranti a questo disaccaride. Sono batteri a scarsa attitudine a rimanere vivi durante il transito intestinale e che esercitano la loro azione benefica, premiata dalla concessione del claim, proprio perché morendo durante il transito intestinale rilasciano nel lume intestinale l'enzima lattasi, che idrolizza il lattosio residuo dello yogurt.

■ La situazione nell'Unione Europea

Nel 2016 è stata pubblicata una nuova versione delle Linee guida relative alla presentazione dei dossier per l'approvazione di health claim concernenti il sistema immunitario, il tratto gastrointestinale e le difese contro i microrganismi patogeni.⁷ Questo tipo di claim, all'epoca della pubblicazione delle Linee guida, rappresentava circa un terzo di tutte le richieste di claim pervenute a EFSA dall'uscita del Reg. 1924/2006 al 2015. Questa versione, che sostituisce quella del 2011, appare più dettagliata rispetto alla precedente, arrivando a suggerire specifici studi d'intervento per la difesa contro le infezioni, l'uso del titolo di anticorpo ottenuto durante le vaccinazioni per la dimostrazione di attività di stimolo del sistema immunitario ecc.

Nel 2017, nel Reg. 1202 viene formalizzata, in base all'Opinion EFSA, la non ammissibilità di un claim relativo all'herpes labiale;⁸ il prodotto in esame era un latte fermentato a basso tenore di grassi con una combinazione di frutto-oligosaccaridi (FOS) e *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), *Streptococcus thermophilus* (Z57) e *Lactobacillus delbrueckii* sottospecie *bulgaricus* (LB2) vivi.⁹

Nel 2018 nel Reg. 199, per quanto riguarda l'incremento dell'assorbimento del ferro non eme mediato (claim ex art. 13.5) attribuibile all'azione di *Lactobacillus plantarum* 299, la Commissione non autorizza il claim in base all'Opinion EFSA del 28 giugno 2016, che non giudicava sufficienti le evidenze scientifiche.¹⁰

Sempre nel 2018, il Reg. 1555 riporta identico parere negativo per quanto riguarda *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 e la diminuzione della presenza di stafilococchi nel latte materno (claim ex art. 14);¹¹ il parere è basato sull'Opinion EFSA del 27 giugno 2017, che non giudicava sufficienti le evidenze scientifiche.

Da ultimo, il 14 marzo 2019 viene pubblicata una Opinion relativa al *Lactobacillus paracasei* CBA L74, attivo contro i batteri patogeni dell'intestino e delle vie respiratorie; anche in questo caso non sono state giudicate sufficienti le evidenze scientifiche di supporto alla domanda del claim.¹²

Al di là dell'esito negativo è interessante come, secondo il Panel NDA di EFSA, i batteri protagonisti di queste domande siano stati tutti considerati identificati e descritti in maniera soddisfacente (nella prima tornata di richieste di claim una insufficiente caratterizzazione dei batteri era stata la prima causa di rifiuto del claim da parte di EFSA). Inoltre le varie domande sono state dichiarate ammissibili dal punto di vista del rapporto con il tipo di beneficio per la salute, e questo va a costituire una serie di precedenti positivi per le future domande.

Al di là degli esiti delle Opinion di EFSA, la ricerca e lo sviluppo dei prodotti, soprattutto in Italia, sono proseguiti in modo intenso in questi anni. Negli ultimi 5 anni sono stati pubblicati più di 800 articoli da autori italiani concernenti l'uso di probiotici, e di questi un centinaio sono studi clinici, confermando una posizione di primo piano per la ricerca italiana. Nuovi ceppi sono allo studio, appartenenti sia a specie già in uso sia a specie meno note o utilizzate nel settore probiotico,¹³ aprendo quindi nuove prospettive di sviluppo prodotti ma anche di settori d'applicazione.

La salute microbiologica del cavo orale sembra essere un nuovo campo di applicazione dei probiotici, con estensione anche alle infezioni dell'oro-faringe.¹⁴

Le applicazioni per la salute dell'apparato uro-genitale hanno visto un'estensione da quello femminile, che ha alle spalle una consolidata tradizione, a quello maschile, un'applicazione nuova e inaspettata.¹⁵

Un ulteriore settore di applicazione oggi emergente è quello dell'uso dei probiotici come adiuvanti in una serie di terapie, da quella dell'eradicazione di *Helicobacter pylori*^{16,17} alle radio-¹⁸ e chemioterapie.¹⁹ In alcuni casi si tratta di un vero e proprio supporto all'efficacia della terapia, in molti altri di un effetto antidolorifico, mediato dall'interazione dei batteri con specifici recettori intestinali.

Anche la funzione benefica dei probiotici nella cosiddetta *intestinal constipation* ha accumulato una notevole massa di dati, tanto da essere oggetto di ben 3 metanalisi o rassegne sistematiche.²⁰⁻²²

■ Tipologia di probiotici

Prima di esaminare le novità scientifiche per quanto riguarda gli integratori con probiotici, sembra opportuno introdurre qualche considerazione sulle tipologie dei prodotti che vantano azione probiotica. La parola probiotico è oggi utilizzata per definire batteri ad azione benefica utilizzati:

- come ingredienti negli alimenti;
- come ingredienti negli integratori alimentari;
- come ingredienti nei farmaci;
- in prodotti cosmetici;
- in prodotti per la detergenza.

Sorprendentemente, i settori a cui si applicano le Linee guida FAO/WHO 2001¹ e tutti i documenti riportati in Tabella 1 sono solo i primi due, mentre i prodotti delle ultime due categorie risultano totalmente deregolati. Infatti si deve ricordare che le Linee guida FAO/WHO 2001 sottolineano come l'oggetto della Expert Consultation fosse una “*evaluation of the scientific evidence available on the properties, functionality, benefits, safety, and nutritional features of probiotic foods*”; più avanti si precisa che “*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.^{23,24}

È inoltre da sottolineare come nella sezione 3 del documento le definizioni 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 che la definizione si può 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 per la stesura del documento si sarebbe limitata all'uso alimentare dei probiotici stessi; questo ha un significativo impatto ad esempio sulla determinazione del profilo di sicurezza dei prodotti probiotici che, per quanto riguarda il settore alimentare, devono partire da specie batteriche di cui si abbia una “lunga storia d'uso sicuro”, mentre per l'uso farmacologico si dovrà passare attraverso le normali fasi di registrazione dei farmaci, inclusa la dimostrazione della sicurezza d'uso.

Vale la pena sottolineare che i settori dove negli ultimi anni si è utilizzato in misura sempre crescente il termine probiotico sono quelli della cosmesi (www.dermatologytimes.com/fda/it-time-regulate-probiotics-cosmetics) e della detergenza, settori per cui non esistono linee guida, dove l'uso del termine non è regolamentato e dove le evidenze scientifiche, quando esistono, sono di quantità incomparabilmente inferiore a quelle esistenti nel settore degli alimenti probiotici. L'utilizzo della parola "probiotico" in prodotti per cui non si hanno una solida evidenza scientifica né precisi riferimenti normativi è una nuova minaccia al settore dei probiotici contenuti in alimenti/integratori alimentari, una *captatio benevolentiae* che da una parte attesta la buona percezione da parte del consumatore del concetto di probiotico, ma dall'altra rischia di creare confusione e, alla lunga, sfiducia nell'intera categoria.

■ Dalla recente ricerca

Delle 1719 rassegne sistematiche, metanalisi e review pubblicate dal 2015 a oggi e rinvenibili sul database PubMed tramite le parole chiave "probiotics", "humans" e "reviews" (numero rilevante, soprattutto se paragonato ai 623 articoli ritrovabili nella stessa banca dati se al termine "reviews" si sostituisce "clinical trials") solo alcune hanno interesse per questa rassegna, in quanto la stragrande maggioranza riguarda l'uso di probiotici in soggetti affetti da patologie.

In due rassegne sistematiche relative all'uso di probiotici (come pure di prebiotici) come supporto alla vaccinazione antinfluenzale, in individui adulti sani trattati con un vaccino antinfluenzale, le conclusioni sono state positive.^{25,26} Alla luce del pronunciamento di EFSA a favore di questo tipo di dimostrazione per la convalida di un claim relativo alla stimolazione del sistema immunitario, queste rassegne offrono interessanti spunti di riflessione.

L'efficacia dei probiotici nella costipazione funzionale giovanile non è supportata in modo definitivo,^{20,21,27} tranne che in un caso.²¹

Una rassegna Cochrane del 2015²⁸ ha giudicato in modo positivo il ruolo dei probiotici nella prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie (URTI, *Upper Respiratory Tract Infections*). I probiotici analizzati erano *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* 8700:2, *Lactobacillus rhamnosus* (GG o HN001), *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus bulgaricus* OLL 073R1, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus thermophilus* OLS 3059, *Bifidobacterium lactis* BB12, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium animalis* e *Bifidobacterium longum* SP 07. Queste le conclusioni: "Although this review indicates that probiotics may be more beneficial than placebo for preventing acute URIs, the quality of the current evidence is low." Ma una "low evidence" nel linguaggio delle Cochrane è molto più di una mera possibilità, e apre la strada a un ulteriore utilizzo di integratori con batteri probiotici. La prima infanzia e gli anziani sono particolarmente sensibili a queste patologie e quindi potrebbero essere un buon target di applicazione.

Un uso molto particolare ma di sicuro interesse clinico per gli integratori probiotici è quello per la riduzione del rischio di infezione da *Clostridium difficile* in pazienti ospedalizzati, suggerito da un'altra rassegna Cochrane.²⁹ In questo caso l'evidenza dell'efficacia dell'uso dei probiotici è addirittura definita "moderata", una valutazione molto alta nel linguaggio Cochrane.

■ Conclusioni

Quanto sopra appare come un'ulteriore conferma di quanto esposto nella precedente edizione: esiste una profonda divisione fra le convinzioni del mondo accademico e della ricerca e gli esiti della valutazione ai fini regolatori. La ricerca negli ultimi 5 anni ha subito un'impennata prevalentemente da parte di Paesi extra-europei (Cina *in primis*) e nel settore di applicazioni cliniche a patologie anche gravi. Gli studi sul microbiota e sul microbioma, resi meno costosi e veloci dalle recenti tecniche omiche, ovvero di caratterizzazione molecolare, hanno riproposto i probiotici come un settore in cui investire risorse per l'avanzamento delle conoscenze relativamente al rapporto fra salute e batteri.

Dall'altra parte le Autorità regolatorie europee non sembrano saper uscire da una situazione che confina i probiotici veicolati dagli alimenti e gli integratori alimentari in una zona grigia, dove l'elevata dose di prudenza nel valutare l'uso di indicazioni sulla salute da parte degli alimenti non riesce a conciliarsi con l'innovazione portata da studi che, se pur effettuati in condizioni di patologia, indicano chiaramente il ruolo positivo di alcuni batteri probiotici.

È vero che il settore degli alimenti basa la valutazione della sicurezza principalmente sulla "lunga storia d'uso sicuro" e le innovazioni hanno sempre avuto vita difficile, ma forse sarebbe ora di ripensare l'intero approccio di valutazione delle Autorità europee.

■ Bibliografia

1. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization (FAO/WHO): Probiotics in food: Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation; London, Ontario, 2001. www.fao.org/3/a-a0512e.pdf.
2. Hill C, Guarner F, Reid G, 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;11(8):506-14.
3. Food and Agricultural Organization of the United Nations: Probiotics in food Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food And Nutrition Paper N. 85, Rome, 2006. www.fao.org/3/a-a0512e.pdf.
4. Morelli, L. Integratori con probiotici, 2016 in: review scientifica sull'integrazione alimentare: stato dell'arte alla luce delle evidenze scientifiche. <http://www.integratoriitalia.it/wp-content/uploads/2016/06/review-integratori-OK.pdf>
5. European Union Standing Committee on the food chain and animal health. Guidance On The Implementation of Regulation N. 1924/2006 on Nutrition and Health Claims Made on Foods; 2007. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition_claim_reg-2006-124_guidance_en.pdf
6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8(10):1763.
7. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal* 2016;14(1):4369.
8. Regolamento (UE) 2017/1202 della Commissione del 5 luglio 2017 relativo al rifiuto dell'autorizzazione di alcune indicazioni sulla salute fornite sui prodotti alimentari, diverse da quelle che si riferiscono alla riduzione del rischio di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini. G.U. Unione Europea 6.7.2017-
9. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on low-fat fermented milk with a combination of fructo-oligosaccharides and live *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), *Streptococcus thermophilus* (Z57) and *Lactobacillus bulgaricus* (LB2), and defence against reactivation of Herpes simplex virus in the orolabial epithelia: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2016;14(7):4538.
10. Regolamento (UE) 2018/199 della Commissione del 9 febbraio 2018 relativo al rifiuto dell'autorizzazione di un'indicazione sulla salute fornita sui prodotti alimentari diversa da quelle che si riferiscono alla riduzione del rischio

- di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini. G.U. Unione Europea 10.2.2018.
11. Regolamento (UE) 2018/1555 della Commissione del 17 ottobre 2018 relativo al rifiuto dell'autorizzazione di alcune indicazioni sulla salute fornite sui prodotti alimentari e che si riferiscono alla riduzione dei rischi di malattia G.U. Unione Europea 18.10.2018.
 12. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Turck D, Castenmiller J, De Henauw S, et al. Scientific Opinion on Nutrimmune and immune defence against pathogens in the gastrointestinal and upper respiratory tracts: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2019;17(4):5656.
 13. Fusco V, Quero GM, Cho GS, et al. The genus *Weissella*: taxonomy, ecology and biotechnological potential. *Front Microbiol* 2015;6:155.
 14. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, et al. Probiotics and oral health: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22(3).
 15. Maretti C, Cavallini G. The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. *Andrology* 2017;5(3):439-44.
 16. Lü M, Yu S, Deng J, et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11(10):e0163743.
 17. Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(10):1199-208.
 18. Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017;12(6):e0178870.
 19. Ciernikova S, Mego M, Semanova M, et al. Probiotic survey in cancer patients treated in the Outpatient Department in a comprehensive Cancer Center. *Integr Cancer Ther* 2017;16(2):188-95.
 20. Jin L, Deng L, Wu W, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of probiotic supplementation on functional constipation in children. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(39):e12174.
 21. Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. *Eur J Pediatr* 2017;176(9):1155-62.
 22. Huang R, Hu J. Positive effect of probiotics on constipation in children: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017 28;7:153.
 23. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, 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.
 24. Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, 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.
 25. Lei WT, Shih PC, Liu SJ, et al. Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2017;9(11). pii:E1175.
 26. Yeh TL, Shih PC, Liu SJ, et al. The influence of prebiotic or probiotic supplementation on antibody titers after influenza vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:217-30.
 27. Tabbers MM, Benninga MA. Constipation in children: fibre and probiotics. *BMJ Clin Evid* 2015;2015:0303.
 28. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 3;2.
 29. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Dec 19;12.

La “microbiota revolution”: nuove conoscenze sul ruolo del microbiota intestinale e possibili scenari nell’uso dei probiotici

Antonio Gasbarrini*, Lucrezia Laterza**

* Ordinario di Gastroenterologia, ** Gastroenterologa, Dottoranda di Ricerca in Scienze della Nutrizione UOC Medicina Interna e Gastroenterologia, Area Medicina Interna, Gastroenterologia e Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

■ Microbiota intestinale: composizione e funzioni nel mantenimento della salute

Negli ultimi anni, grazie all’avvento di nuove tecnologie in grado di analizzare batteri e altri microbi con metodi indipendenti dalla coltura ma basati sulla caratterizzazione genetica, abbiamo assistito a una vera rivoluzione del microbiota, intesa come lo studio approfondito delle comunità microbiche presenti su tutte le superfici mucose, *in primis* il tratto gastrointestinale, ma anche i polmoni, il tratto genitourinario e la cute. Queste nuove informazioni ci hanno fatto scoprire specie sconosciute fino a pochi decenni fa, stimolando molte domande sulle possibili funzioni, sulle interazioni tra microbi e tra microbi e ospite (l’essere umano) e su come queste comunità siano correlate al nostro stato di salute e di malattia.

Generalmente, parlando di microbiota pensiamo subito ai batteri che abitano nel nostro intestino. I batteri tuttavia, sebbene siano la componente più rappresentata, non sono l’unica. Infatti del microbiota fanno parte anche virus (inclusi i batteriofagi), miceti, archea e parassiti. Per quanto riguarda i batteri, che arrivano a pesare circa 1 kg, sono rappresentati con oltre 35.000 specie.¹ Tuttavia, salendo a livello più

generale nella scala tassonomica (**Tabella 1**), i principali *phyla* rappresentati sono due: *Firmicutes* e *Bacteroidetes* che, da soli, rappresentano circa il 70% dei batteri. Il rapporto tra questi due *phyla* sembrerebbe particolarmente importante nel mantenimento dello stato di salute. Tuttavia, anche *phyla* meno rappresentati numericamente contengono generi e specie batteriche importanti per la nostra salute, ad esempio i *Bifidobacteria*, importanti soprattutto nell’infanzia, che appartengono al *phylum* degli *Actinobacteria*.²

Per quanto riguarda i virus, sono stati isolati oltre 30.000 diversi genotipi virali e la maggior parte di questi non

Tabella 1. Sistema di classificazione dei viventi: la tassonomia

Regno	Batteri
Phylum	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordine	Enterobacteriales
Famiglia	Enterobacteriaceae
Genere	Escherichia
Specie	Escherichia coli
Ceppo	Escherichia coli Nissle 1917

corrisponde a nessuno dei virus conosciuti fino ad ora. Alcuni sono virus in grado di infettare l'uomo, ma la maggior parte è rappresentata da virus in grado di infettare i batteri (batteriofagi), suggerendo che i virus avrebbero un ruolo di regolazione del batterioma, in particolare nel suo adattamento a possibili perturbazioni dell'equilibrio come modificazioni dietetiche e antibiotici.³

Per quanto riguarda i miceti, nell'intestino sono stati riscontrati oltre 50 generi, tra i quali *Candida*, *Saccharomyces* e *Cladosporium* sono particolarmente frequenti. Le popolazioni di miceti sono una piccola percentuale rispetto a quelle batteriche e risultano più variabili rispetto a queste ultime. Inoltre, possono essere molto influenzate dalla presenza di altri miceti nell'ambiente e da altri fattori come la dieta.⁴

Il microbiota intestinale, di fatto, contiene la parte variabile del nostro genoma, che rende possibile quindi l'adattamento alle perturbazioni esterne. Infatti un'importante caratteristica del microbioma (cioè dell'insieme dei geni del microbiota) è la grande diversità tra diversi individui, caratteristica che lo distingue nettamente dal nostro patrimonio genetico tradizionalmente inteso. Infatti il genoma umano possiede un'identità del 99,9% tra diversi individui, mentre il microbioma intestinale ha una diversità tra individui che arriva all'80-90%. Per questa caratteristica, il microbioma potrà essere molto più utile nell'ambito di una medicina personalizzata.⁵ Il microbioma, unico per ognuno di noi, è influenzato da tante variabili, alcune legate alla genetica dell'ospite, ma la maggior parte legate all'ambiente in cui siamo nati e cresciuti: la modalità del parto, il tipo di allattamento e le modalità di svezzamento, la dieta, la presenza di animali domestici, il microbioma di chi vive con noi sono solo alcuni dei fattori in grado di influenzare il nostro microbioma. È fondamentale quindi che tutte le specie microbiche siano in armonia relativa tra di loro per garantire uno stato di eubiosi e quindi di salute.

Quando si parla di microbiota intestinale e, quindi, di tutte le specie microbiche che colonizzano temporaneamente o permanentemente il nostro intestino, bisogna sempre tenere a mente che questi microbi non sono unità a se stanti, ma sono parte integrante di un'unità anatomo-funzionale più complessa che è la barriera intestinale, composta anche dalle cellule epiteliali della mucosa, dallo strato di muco sovrastante, dalle cellule del sistema immunitario innato e acquisito, dagli enzimi digestivi e a dai sistemi endocrino, vascolare, linfatico e neuroenterico (**Figura 1**). Un sistema molto complesso, che per il corretto funzionamento e quindi per il mantenimento dello stato di salute necessita della perfetta armonia di tutte le sue componenti. L'alterazione dello stato fisiologico del microbiota (disbiosi) porta a un'alterazione di tutta la barriera, configurando quello che viene chiamato *leaky gut*, cioè un intestino iperpermeabile, che lascia "filtrare" più di quanto dovrebbe, esponendo le cellule del sistema immunitario e, in generale, l'ospite a un maggior contatto con frammenti microbici o derivanti dal cibo che possono così essere la base di molti stati patologici.⁶

Quali sono le funzioni normali del microbiota e della barriera intestinale che possono venire a mancare quando si instaura una disbiosi? Innanzi tutto, come dice il termine stesso, la prima funzione è proprio quella di barriera tra l'ospite e il contenuto del lume intestinale. Questa barriera non è però da immaginarsi come una statica e rigida separazione, ma piuttosto come il primo punto di incontro tra gli antigeni luminali e l'ospite, responsabile di un'interazione regolata e benefica per l'organismo. Di conseguenza, il microbiota e la barriera intestinale svolgono anche funzione di stimolazione e al contempo di induzione della tolleranza da parte del nostro sistema immunitario. Infatti, la stimolazione immunitaria è fondamentale per un corretto sviluppo delle nostre difese e ci protegge da possibili patogeni, tuttavia è anche importante che la nostra risposta immune si interrompa al momento opportuno al cessare dello stimolo e che, al contempo, il nostro sistema immunitario sia in grado di capire quando è corretto reagire

contro un antigene e quando no. Pensiamo ad esempio al carico di antigeni che introduciamo con il cibo: una regolazione adeguata del sistema immunitario è fondamentale affinché li riconosciamo come innocui. Non solo, il microbiota ha anche funzione di sintesi e in particolare produce, oltre ad alcune vitamine, anche gli acidi grassi a catena corta (SCFA, *Short Chain Fatty Acids*), che sono la principale fonte di nutrimento per le cellule del colon e hanno inoltre un ruolo nella regolazione del sistema immunitario. Anche la sensazione di fame e sazietà, così come il metabolismo glucidico, sono regolati in parte dal microbiota e, secondo recenti studi, il microbiota sarebbe persino in grado di influenzare il nostro comportamento, grazie all'interazione dell'asse intestino-cervello.

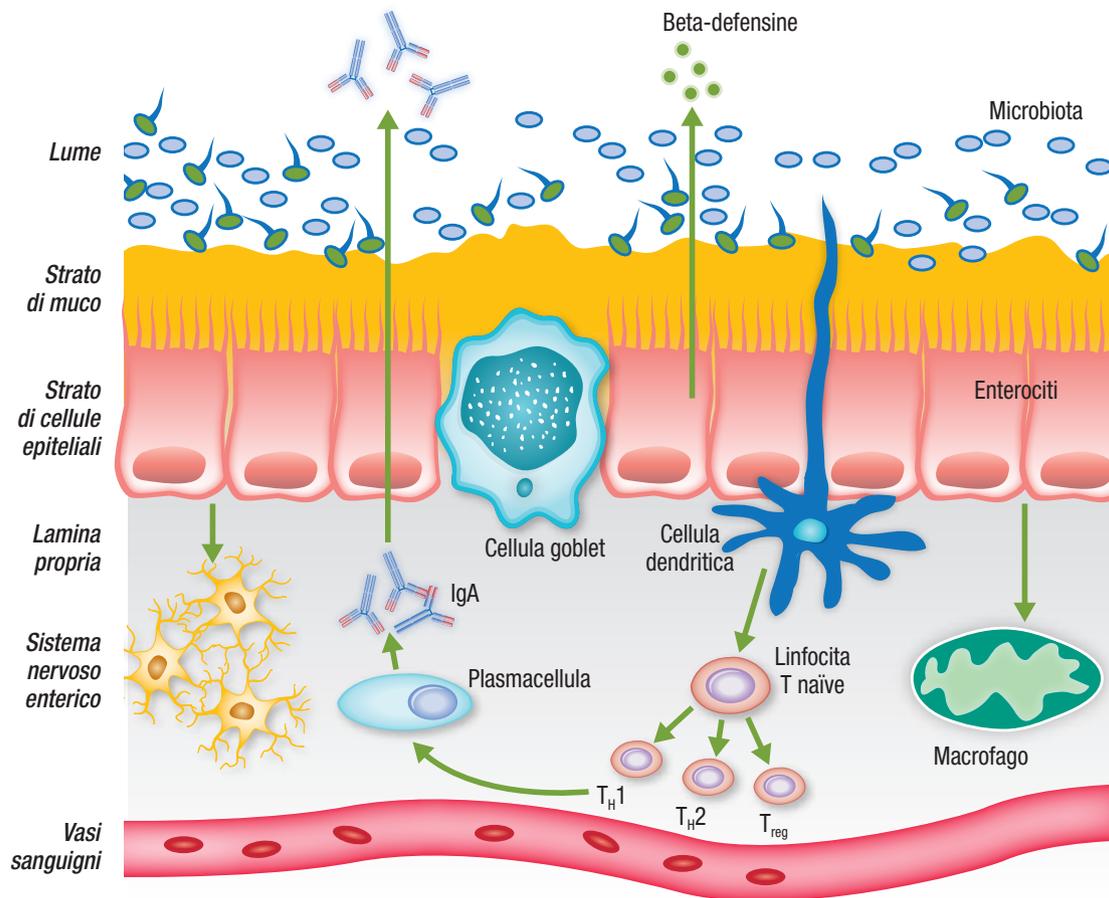


Figura 1. Rappresentazione schematica e semplificata della barriera intestinale (modificata da Hollister et al. *Gastroenterology* 2014;146:1449-58). La barriera intestinale è formata da diversi componenti che interagiscono tra loro per mantenere una condizione di equilibrio. In condizioni di normalità, tra il microbiota e le cellule epiteliali vi è uno strato di muco, prodotto dalle cellule goblet, che regola l'esposizione delle cellule intestinali (enterociti) al microbiota. Gli enterociti, in risposta alla stimolazione da parte del microbiota, producono molecole con effetto antimicrobico, le beta-defensine, e inviano segnali alle cellule che si trovano nello strato sottostante della barriera. Le cellule del sistema nervoso enterico sono responsabili delle modifiche nella motilità e nella percezione del dolore. In seguito all'interazione tra microbiota e cellule dendritiche, vi è la stimolazione dei linfociti T, che regolano la risposta immunitaria sia stimolandola (differenziazione dei linfociti T naïve in T_H1 e T_H2) sia spegnendola (differenziazione in T_{reg}) in modo da mantenerla bilanciata. A loro volta, i linfociti T sono in grado di influenzare altre cellule del sistema immunitario, come ad esempio le plasmacellule, che sono responsabili della produzione di anticorpi (in particolare di tipo IgA), che a loro volta difendono la mucosa da microbi potenzialmente pericolosi e mediano l'interazione con il microbiota. I macrofagi infine, comunicando con gli enterociti, influenzano la risposta immunitaria attraverso la produzione di "molecole di segnale", le citochine.

Considerate le funzioni del microbiota e i possibili danni derivanti da una sua alterazione, è chiaro come la disbiosi possa essere alla base di molte e diverse malattie che non coinvolgono solo il tratto gastroenterostinale. È quindi molto importante poter intervenire per mantenere l'eubiosi e correggere eventuali stati disbiotici che si vengano a creare. Le possibilità di modulazione del microbiota sono molte. Sicuramente la dieta è in grado di modificare in maniera profonda il microbiota, ma altre possibilità di modulazione sono costituite dall'uso di prebiotici, probiotici, simbiotici, antibiotici e, recentemente, dal trapianto di microbiota fecale.

■ **L'integrazione alimentare con probiotici per modulare il microbiota**

L'utilizzo di probiotici per modulare il microbiota si basa sulla teoria che la specie probiotica introdotta interagisce con i microrganismi residenti nel nostro intestino, cooperando per il mantenimento dell'eubiosi e quindi della funzione della barriera intestinale in condizioni più o meno fisiologiche, come ad esempio durante l'assunzione di antibiotici, o ripristinando l'eubiosi in seguito a una condizione di disbiosi. Questo obiettivo può essere ottenuto tramite diversi meccanismi d'azione caratteristici dei probiotici, di tipo immunologico e non immunologico. Tra i meccanismi non immunologici c'è la funzione di barriera fisica che alcuni ceppi possono svolgere, impedendo la colonizzazione da parte di patogeni, insieme alla capacità di produzione di fattori antimicrobici. Inoltre, alcuni ceppi possono anche rafforzare la normale funzione della nostra barriera stimolando la produzione di muco e quindi contribuendo al corretto mantenimento dello strato di muco o aumentando la coesione tra le cellule epiteliali rafforzando i legami intercellulari, tramite l'aumento dell'espressione di alcune specifiche proteine (*tight junction proteins*), effetti che si traducono in ultima analisi nel mantenimento di una corretta e fisiologica permeabilità intestinale.

Per quanto riguarda gli effetti immunologici, i probiotici sarebbero in grado di interagire a vario livello con le cellule del nostro sistema immunitario, da un lato stimolandolo, ma dall'altro inducendo un'attività antinfiammatoria indispensabile per il mantenimento della fisiologica risposta immunitaria.⁷ Tuttavia, questi effetti non sono tutti contemporaneamente presenti negli stessi ceppi probiotici e mentre alcuni sembrerebbero condivisi da molte specie, altri sono rari e tipici di una singola specie o di un singolo ceppo.⁸

Per quanto riguarda l'efficacia clinica attesa dalla supplementazione con probiotici, sebbene molti studi abbiano valutato questo aspetto in diverse condizioni, le popolazioni di soggetti, il tipo (ceppi e specie) di probiotici utilizzati, il disegno degli studi e i risultati sono spesso eterogenei e questi fattori in molti casi impediscono di trarre raccomandazioni conclusive basate sull'evidenza scientifica sull'utilizzo dei probiotici.⁹ La World Gastroenterology Organization nel 2017 ha pubblicato delle linee guida che riassumono le evidenze disponibili sull'utilizzo dei probiotici per specifiche indicazioni patologiche.¹⁰ Per quanto riguarda l'utilizzo di probiotici in soggetti sani, una recente revisione della letteratura, che ha incluso studi pubblicati dal 1990 al 2017, ha concluso che la supplementazione con probiotici negli adulti sani può portare a un aumento nel microbiota intestinale della concentrazione di quello specifico probiotico somministrato ma solo in modo transitorio, senza indurre quindi cambiamenti persistenti nel microbiota intestinale. Inoltre, i probiotici sembrerebbero migliorare le risposte del sistema immunitario, la consistenza delle feci, i movimenti intestinali e la concentrazione di lattobacilli vaginali, mentre non ci sono abbastanza evidenze a supporto dell'effetto positivo dei probiotici sul profilo lipidico ematico.¹¹

■ I probiotici del futuro: dall'integrazione mirata ai probiotici di nuova generazione

Anche se oggi il mondo scientifico ha ancora molto da dirci sui probiotici che sono disponibili sul mercato, inclusi i precisi meccanismi d'azione dei singoli ceppi, il corretto dosaggio e i possibili effetti sinergici di diversi ceppi combinati, la ricerca ha già ampliato gli orizzonti nell'ambito dei probiotici e il futuro si apre a nuovi scenari. Grazie alle tecniche di bioingegneria sarà possibile modificare ceppi probiotici attuali in modo da renderli veicoli di molecole utili a svolgere uno specifico obiettivo.

Inoltre, gli ultimi sviluppi della ricerca hanno reso disponibili tecniche che permettono la tipizzazione del microbiota intestinale tramite l'esame delle feci nei singoli soggetti. In futuro, si prevede che questo tipo di esame avrà costi sempre più contenuti, tali da renderlo maggiormente fruibile e disponibile nei prossimi anni, e permettendo quindi di caratterizzare l'esatta composizione del microbiota del singolo soggetto. Si passerà quindi da un'integrazione probiotica empirica, basata sul concetto che un singolo ceppo probiotico possa andare bene per tutti, a un'integrazione personalizzata, in cui ognuno riceverà il probiotico che davvero sarà indicato nella sua specifica condizione. Continueremo in parte a utilizzare i ceppi probiotici disponibili oggi sul mercato, ma con maggiore consapevolezza e, probabilmente, riusciremo a combinarli al meglio per sfruttare il massimo degli effetti dalla sinergia dei diversi ceppi in base al risultato che vogliamo ottenere e all'alterazione del microbiota del singolo individuo.

Dalla caratterizzazione del microbiota e dai dati provenienti dal trapianto di microbiota fecale stanno però emergendo anche nuove possibili specie probiotiche, sconosciute fino a poco tempo fa e che per il momento per le loro caratteristiche – tra tutte, l'anaerobiosi – sono ancora difficili da commercializzare. Tra tutti, sicuramente l'*Akkermansia muciniphila*, il *Faecalibacterium prausnitzii* e l'*Eubacterium hallii* sembrerebbero ad oggi le specie più promettenti. *Akkermansia muciniphila* è un batterio in grado di degradare la mucina che risiede nello strato di muco intestinale ed è risultata ridotta nei soggetti obesi, nel diabete e nelle malattie cardiometaboliche, correlando inversamente con il peso corporeo sia negli uomini sia nei roditori. La somministrazione di questo probiotico nei modelli di topi obesi sembrerebbe migliorare diversi parametri metabolici.¹² *Faecalibacterium prausnitzii* invece è un batterio che produce SCFA e che ha mostrato un forte effetto antinfiammatorio sia in vitro sia in vivo ed è ridotto nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali, in particolare nelle fasi di infiammazione attiva.¹³ Infine, *Eubacterium hallii* è un batterio che aumenta nei pazienti con sindrome metabolica sottoposti a trapianto di microbiota da donatore magro e avrebbe un ruolo nel migliorare la sensibilità all'insulina nei modelli murini di diabete e potrebbe essere una futura arma per migliorare il controllo glicemico di questi pazienti.¹⁴

La strategia di integrazione probiotica del futuro, quindi, comporterà una profonda conoscenza del microbiota e delle tecniche diagnostiche ad esso associate, da cui deriverà la competenza necessaria per un'integrazione mirata e personalizzata che probabilmente non sarà limitata ai probiotici ma utilizzerà, a seconda dei casi, in maniera combinata, diverse metodiche di modulazione, a cominciare dalla dieta fino ad arrivare al trapianto di microbiota. Sarà quindi opportuno lo sviluppo di vere e proprie "cliniche del microbiota" dove diversi specialisti – tra i quali il microbiologo, il gastroenterologo e il nutrizionista – collaborino per definire un'integrazione sempre più personalizzata e dai risultati migliori per la nostra salute.

■ Bibliografia

1. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13780-5.
2. Lavelle A, Hill C. Gut microbiome in health and disease: emerging diagnostic opportunities. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48:221-35.
3. Berg Miller ME, Yeoman CJ, Chia N, et al. Phage-bacteria relationships and CRISPR elements revealed by a metagenomic survey of the rumen microbiome. *Environ Microbiol* 2012;14:207-27.
4. Huffnagle GB, Noverr MC. The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol* 2013;21:334-41.
5. Adams C, Guettierez B. The microbiome has multiple influences on human health. *Res Rev: J Microbiol Biotechnol* 2018;7:5-12.
6. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312:G171-G193.
7. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:503-14.
8. Hill C, Guarner F, Reid G, 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;11:506-14.
9. Quigley EMM. Prebiotics and probiotics in digestive health. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:333-44.
10. Guarner SM. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2017.
11. Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C, et al. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur J Clin Nutr* 2019;73:24-37.
12. Cani PD, de Vos WM. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* 2017;8:1765.
13. Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* reduction and Inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:872725.
14. Udayappan S, Manneras-Holm L, Chaplin-Scott A, et al. Oral treatment with *Eubacterium hallii* improves insulin sensitivity in db/db mice. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2016;2:16009.

Integrazione in età pediatrica, dal lattante all'adolescente. Focus sulle necessità dei ragazzi che svolgono attività sportiva

Domenico Careddu

Pediatra FIMP, Docente a contratto presso la Scuola di specializzazione in Pediatria, Università del Piemonte Orientale, Novara

La Direttiva 2002/46/CE, attuata con il Decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169, definisce gli integratori alimentari come “prodotti alimentari destinati a 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”. Presso il sito web del Ministero della Salute è pubblicato e aggiornato periodicamente un registro degli integratori.¹ Da ciò emerge in modo inequivocabile che non si tratta di farmaci, e che pertanto non hanno lo scopo di curare, bensì di integrare e supplementare, in quanto alimenti, una dieta normale, laddove si verificano situazioni carenziali documentate o situazioni di rischio per il loro manifestarsi, legate a particolari condizioni/abitudini.

Si può pertanto ragionevolmente parlare in modo estensivo di un ruolo “salutistico”, finalizzato a contribuire al benessere dell'organismo. In ogni caso, gli integratori non possono e non devono sostituire una dieta adeguata e bilanciata, che resta la fonte principale sia di macro- sia di micronutrienti. Ciò è ancor più vero in età pediatrica, durante la quale la dieta deve essere in grado di garantire il corretto sviluppo psicofisico (staturò-ponderale in relazione al genere e al bersaglio genetico, neuropsichico e muscoloscheletrico) e soprattutto deve essere adeguata al dispendio energetico e all'attività fisica. Il loro impiego deve avvenire in modo consapevole e informato sulla loro funzione e le loro proprietà, per risultare sicuro e utile sul piano fisiologico, senza entrare in contrasto con la salvaguardia di abitudini alimentari e comportamenti corretti nell'ambito di un sano stile di vita. A tale proposito, il Ministero della Salute ha pubblicato le *Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli integratori alimentari*, con un allegato dedicato all'età pediatrica² e un decalogo.³

L'utilizzo degli integratori alimentari è molto diffuso sia in Italia sia in Europa. Per quanto riguarda gli integratori specifici per l'età pediatrica, si è registrato un incremento delle vendite nel corso del 2018 (Fonte: New Line, Ricerche di mercato). Questo dato è particolarmente significativo, in considerazione del trend di riduzione delle nascite, particolarmente rilevante nel nostro Paese: nel 2017 sono nati in Italia 464.000 bambini, il 14,8% dei quali stranieri. Questo dato, relativo alla popolazione residente in Italia, registrato dall'ISTAT al 1° gennaio 2018, evidenzia un'ulteriore riduzione delle nascite rispetto all'anno precedente. Il fenomeno interessa i nuovi nati, con riferimento sia alla popolazione italiana

sia a quella straniera. Complessivamente, considerando la fascia di età 0-14 anni, la popolazione residente al 1° gennaio 2018 ammontava a 8.080.176 unità (4.157.602 maschi e 3.922.574 femmine) su una popolazione complessiva di 60.494.000.⁴ Da queste rilevazioni sfuggono gli stranieri irregolari presenti nel nostro Paese, molti dei quali sono bambini/ragazzi non accompagnati, con importanti implicazioni di tipo sociale, sanitario e umanitario. Queste premesse di natura statistica e demografica ci consentono di definire in modo corretto le dimensioni della popolazione a cui si farà riferimento nel prosieguo del capitolo.

Le motivazioni alla base dell'acquisto di integratori sono molteplici e vanno dalla maggiore attenzione ai temi della nutrizione e della salute, agli stili di vita sempre più intensi e stressanti, alla richiesta di "benessere" e alle numerose campagne pubblicitarie e informative correlate. Relativamente ai bambini e ai ragazzi, l'utilizzo, come analizzeremo in modo dettagliato nei paragrafi successivi, è per lo più legato a situazioni cliniche che richiedono un trattamento sintomatico e non farmacologico, oppure alla pratica di attività sportive, e solo in parte alla prevenzione/correzione di situazioni carenziali.

A tale proposito, è di particolare interesse lo studio di Bailey et al.⁵ che, facendo riferimento ai dati della National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010, ha fotografato le abitudini e le motivazioni di 8245 lattanti/bambini/adolescenti americani (0-19 anni) in merito al consumo di integratori alimentari che, è doveroso evidenziarlo, avviene con modalità e criteri molto differenti da quelli europei e italiani. Da essa emerge che il 31% dei soggetti assume o ha assunto un integratore almeno una volta nei due mesi precedenti allo studio, senza differenze di prevalenza tra i sessi, con un utilizzo maggiore tra i ragazzi bianchi non ispanici e tra quelli con maggiore livello di attività fisica e migliore condizione socioeconomica. Gli integratori alimentari maggiormente utilizzati sono risultati essere i multivitaminici + multiminerali, seguiti dai soli multivitaminici, dalla vitamina C, dai prodotti di origine vegetale e dal calcio. Le motivazioni relative all'utilizzo sono state principalmente correlate alla promozione, miglioramento e mantenimento di un buono stato di salute, oppure al potenziamento delle difese immunitarie. In minima parte sono stati utilizzati per integrare una dieta, e solamente per meno dell'1% per specifiche patologie o indicazioni terapeutiche. Quando si prende in esame chi ha indicato l'utilizzo dell'integratore, solamente nel 15% dei casi vi è stata una reale prescrizione da parte di un "operatore sanitario" (questa percentuale sale al 50% in riferimento ai bambini fino a 2 anni di età); nel restante 85% dei casi, invece, gli integratori sono stati assunti su consiglio di genitori, parenti, caregiver o da qualche altro soggetto privo di formazione specialistica. In una buona percentuale dei casi si evidenzia che un genitore che assume integratori, essendo maggiormente consapevole sul ruolo degli integratori, è in grado di condizionare il figlio sull'utilizzo degli stessi.

Nel nostro Paese l'utilizzo di vitamine, oligoelementi, fibre, estratti vegetali (per citare i principali) è molto diffuso e, nel caso dell'età pediatrica, sarebbe meglio che avvenisse su controllo del pediatra, del medico curante o del farmacista. In considerazione di quanto detto, è importante evidenziare come un uso non corretto degli integratori (in termini sia di posologia sia di durata) possa essere causa di effetti avversi, laddove non si rispettino specifiche raccomandazioni/controindicazioni, legate all'età o a situazioni cliniche concomitanti o a interazioni, in particolar modo possibili con l'utilizzo di estratti vegetali, il cui fitocomplesso è molto ricco di principi attivi.^{6,7} Premesso che l'uso corretto degli integratori alimentari è sicuro, parlando della fascia di età pediatrica è importante raccomandare di affidarsi al proprio pediatra di fiducia, in modo tale da verificare *in primis* la sussistenza della reale necessità di assumere integratori e successivamente la corretta posologia, la presenza di eventuali controindicazioni

(alcuni estratti vegetali/integratori non possono essere utilizzati nel bambino) sia in situazioni di semplice supporto nutrizionale sia in concomitanza con l'assunzione di farmaci per condizioni patologiche intercorrenti o croniche.^{6,8} Di seguito prenderemo in esame l'impiego di integratori sia nelle diverse fasce di età (dalla nascita all'adolescenza) sia in alcune situazioni specifiche.

■ Integratori a base di estratti vegetali

Gli integratori contenenti estratti vegetali, sia per la loro peculiarità strutturale sia per l'utilizzo diffuso e in costante crescita, come dimostra la molteplicità di prodotti immessi sul mercato, meritano un seppur breve approfondimento. Le piante utilizzabili nella formulazione di integratori alimentari sono riportate in un apposito elenco pubblicato e aggiornato periodicamente a cura del Ministero della Salute.⁹ In molti casi, oltre agli estratti vegetali, sono contenuti altri componenti, quali vitamine, oligoelementi e recentemente anche probiotici. In tale contesto è più che mai necessario focalizzare l'attenzione sulla sicurezza e sulla qualità, che devono interessare ogni passaggio della filiera produttiva: dalla coltivazione, alla raccolta, all'estrazione dei principi attivi, al confezionamento. Proprio partendo da questi presupposti, la Federazione Italiana Medici Pediatri ha realizzato e pubblicato le Linee guida sull'impiego della Fitoterapia,¹⁰ destinate ai pediatri italiani, con lo scopo di fornire alcuni principi con i quali poter valutare i molti prodotti in commercio e soprattutto supportare le famiglie verso una scelta e un utilizzo consapevoli, evidenziando come non sia sempre valido l'assioma che tutto ciò che è naturale faccia bene e sia privo di possibili effetti avversi e/o interazioni. Per numerose piante sono presenti specifiche schede nelle Monografie Ufficiali (EMA, WHO, ESCOP): esse vengono elaborate e aggiornate periodicamente da apposite Agenzie/Commissioni, che valutano la letteratura scientifica e gli studi clinici pubblicati. Occorre evidenziare come molti integratori a base di estratti vegetali vengano impiegati nei bambini in situazioni cliniche per le quali non esistono trattamenti specifici, quali ad esempio i disturbi del sonno, le coliche gassose del lattante, la tosse, le infezioni respiratorie ricorrenti, per citare quelle più frequenti. A fini esemplificativi, prendiamo in esame le coliche addominali del lattante e la tosse.

Le coliche addominali del lattante sono una situazione clinica benigna, che interessa fino al 40% dei lattanti nei primi 2-3 mesi di vita e che è fonte di grande preoccupazione e ansia per le famiglie. Ad oggi non è ancora stata individuata una causa specifica, sebbene siano molteplici le ipotesi eziologiche: da uno sbilanciamento nel microbioma gastrointestinale, a un'inflammazione o immaturità intestinale, a fattori ambientali quali il fumo materno e la stessa ansia dei genitori. Ciò rende ragione della molteplicità e varietà dei trattamenti proposti. Il compito del pediatra è *in primis* quello di porre una corretta diagnosi e tranquillizzare i genitori dei piccoli lattanti sulla completa risoluzione, in genere entro i 3 mesi, ma anche, nei casi nei quali la sintomatologia sia più intensa, consigliare un eventuale trattamento di supporto per ridurre il discomfort. A tale proposito sono stati condotti diversi studi clinici, che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di preparazioni contenenti estratti vegetali, probiotici e/o associazioni degli stessi. Relativamente agli integratori contenenti estratti vegetali, si ricorda lo studio randomizzato e controllato, in doppio cieco vs placebo, pubblicato da Savino et al. nel 2005,¹¹ in cui sono stati arruolati 93 bambini allattati al seno, suddivisi in due gruppi, rispettivamente trattati con un preparato contenente camomilla, finocchio e melissa e con placebo, somministrati 2 volte/die per una settimana. Al termine del trattamento il gruppo che aveva assunto gli estratti vegetali ha registrato una riduzione del tempo di pianto (uno dei criteri per la valutazione

delle coliche), statisticamente significativa, rispetto al gruppo trattato con placebo. Successivamente a questo lavoro, Martinelli et al.¹² hanno pubblicato nel 2017 i risultati di uno studio multicentrico, comparativo, randomizzato e controllato, condotto su lattanti affetti da coliche infantili in ossequio ai criteri di Roma III.¹³ I lattanti sono stati suddivisi in tre gruppi, ai quali sono stati somministrati per 28 giorni, rispettivamente, un preparato contenente camomilla, melissa e *L. acidophilus* HA122 tindalizzato (Gruppo A), *L. reuteri* DSM 17938 (Gruppo B) e simeticone (Gruppo C). Hanno completato lo studio 176 lattanti. Il numero medio di ore di pianto giornaliero, dopo i 28 giorni di trattamento, si è ridotto in percentuale statisticamente significativa nel Gruppo A (60 bambini) e nel Gruppo B (59 bambini), senza differenze rilevanti tra i 2 gruppi. Entrambi i trattamenti si sono pertanto dimostrati più efficaci rispetto a simeticone.

Per quanto riguarda gli studi che hanno utilizzato ceppi di probiotici per il trattamento delle coliche del lattante, la letteratura è numericamente consistente. Prendendo in esame i lavori pubblicati negli ultimi anni, citiamo quelli maggiormente significativi. Rhoads et al.¹⁴ nel 2018 hanno pubblicato uno studio che ha preso in esame gli studi randomizzati controllati (RCT, *Randomized Controlled Trials*) realizzati dal 1960 al 2015, individuando come outcome primario la valutazione del tempo di pianto dopo 21-28 giorni di trattamento. Sono stati analizzati 32 RCT per complessivi 2242 lattanti. Lo studio ha concluso che un trattamento con *L. reuteri* DSM si è dimostrato superiore agli altri trattamenti, relativamente all'outcome valutato. Sempre nel 2018, Sung et al.¹⁵ hanno preso in esame 4 trial in doppio cieco con complessivi 345 lattanti arruolati (174 trattati con *L. reuteri* DSM 17938 e 171 con placebo), concludendo che il *L. reuteri* DSM 17938 è efficace e può essere raccomandato per il trattamento delle coliche addominali nei lattanti allattati al seno. Infine, una revisione Cochrane pubblicata nel 2019¹⁶ ha preso in esame 6 studi (1886 lattanti arruolati complessivamente) nei quali venivano utilizzati ceppi di probiotici vs placebo per il trattamento delle coliche del lattante. Nello specifico, in 2 studi è stato somministrato *L. reuteri* DSM 17938, in altri 2 studi multiceppi di probiotici, in 1 studio *L. ramosus* e in 1 studio *L. paracasei* e *Bifidobacterium oralis*. Benché la revisione concluda per la mancanza di chiare evidenze circa l'efficacia dei probiotici nella prevenzione delle coliche del lattante, attesta che il tempo di pianto nei lattanti trattati con probiotici è risultato ridotto rispetto a quelli trattati con placebo.

La tosse è un sintomo di comune riscontro nei bambini, soprattutto in concomitanza con la frequenza di comunità infantili e del periodo autunno-inverno. È generalmente associata a flogosi delle vie aeree e merita, prima di un qualsivoglia intervento sintomatico/terapeutico, una corretta valutazione clinica, potendosi infatti associare a situazioni “banali”, ma anche essere il segnale di situazioni più impegnative e che richiedono un idoneo trattamento terapeutico. Le piante medicinali e gli estratti vegetali più in generale vantano una tradizione d'uso secolare per il trattamento della tosse. Possiamo schematicamente individuare piante a effetto prevalentemente espettorante (contenenti nel loro fitocomplesso saponine o oli essenziali) e piante a effetto emolliente (contenenti nel loro fitocomplesso mucillagini). Nella **Tabella 1** sono riportate alcune di queste piante. Occorre evidenziare che essendo la tosse un sintomo che, come già detto, frequentemente si associa a flogosi delle vie aeree, le piante dotate di azione antivirale/antibatterica/antinfiammatoria possono risultare efficaci per il suo trattamento. A tale proposito, non si può non citare il *Pelargonium sidoides*, geraniacea di origine sudafricana dotata di triplice azione antivirale, antibatterica e fluidificante, ed estremamente efficace, come si evidenzia da una corposa letteratura, nel ridurre in tempi brevi il sintomo tosse associato a bronchiti, sinusiti e asma, anche nei bambini (in molti Paesi il suo utilizzo è consentito dall'anno di età).¹⁷

Tabella 1. Piante attive nei confronti della tosse

Piante a effetto espettorante (contengono saponine o oli essenziali)	Piante a effetto emolliente (contengono polisaccaridi, mucillagini)
Indiretto (contengono saponine): <i>Grindelia robusta</i> Nutt <i>Hedera helix</i> <i>Glycyrrhiza glabra</i> <i>Primula veris</i> <i>Helichrysum italicum</i>	<i>Plantago lanceolata</i> <i>Althaea officinalis</i> <i>Malva sylvestris</i> <i>Tilia cordata</i>
Diretto (contengono oli essenziali): <i>Pimpinella anisum</i> <i>Eucalyptus globulus</i> <i>Mentha piperita</i>	

Schede relative alla maggior parte delle piante citate sono presenti nelle Monografie Ufficiali (WHO, EMA, ESCOP) e il loro uso è molto diffuso, soprattutto in età pediatrica, considerando la frequenza del sintomo tosse nei bambini. Per alcune di esse sono stati condotti studi clinici, che ne hanno dimostrato sia l'efficacia sia la sicurezza. L'edera, a titolo di esempio, si è dimostrata efficace anche nella tosse con componente ostruttiva e non ha limitazioni d'uso per l'età, ovviamente rispettando la corretta posologia.¹⁸ Parlando della tosse, è imprescindibile fare un riferimento al miele. Sebbene si tratti di un prodotto apistico, esso si trova frequentemente in associazione a estratti vegetali, sia per le sue azioni specifiche sia per migliorare la palatabilità di alcuni preparati destinati al bambino. Recenti studi condotti in età pediatrica ne hanno dimostrato una notevole efficacia e sicurezza nel trattamento della tosse.^{19,20}

■ Integratori alimentari nel primo anno di vita

L'alimento ideale dalla nascita fino al sesto mese è senza alcun dubbio il latte materno.²¹ Esso è in grado di garantire la crescita staturò-ponderale, lo sviluppo neurologico e psicorelazionale del lattante, grazie al corretto apporto dei principali macronutrienti e della maggior parte dei micronutrienti. Il latte materno, prodotto dalla ghiandola mammaria, non è infatti un fluido uniforme, ma varia nel corso dell'allattamento. A mero titolo di esempio, il colostro, che è il latte prodotto nei primi giorni di vita, ha un contenuto proteico, vitaminico (nello specifico vitamine A, B12 e K) e di immunoglobuline più elevato rispetto al latte maturo, e un contenuto di grassi e calorie minore.²¹ Intorno al sesto mese, epoca nella quale gli apporti nutrizionali del solo latte materno non sono più in grado di garantire la crescita fisiologica del lattante, si inizia l'introduzione dell'alimentazione complementare che prevede, secondo modalità differenti, la proposta di alimenti diversi, a integrazione del latte materno, la cui somministrazione resta peraltro fortemente raccomandata, almeno per tutto il primo anno di vita. Sebbene, come descritto, il latte di donna rappresenti il gold standard per l'alimentazione del lattante, esso ha un basso contenuto di vitamina D, strettamente correlato ai livelli plasmatici materni. In considerazione del ruolo fondamentale di questa vitamina nel processo di mineralizzazione ossea, esiste un ampio consenso internazionale sulla necessità di fornire per tutto il primo anno di vita una supplementazione di vitamina D a tutti i lattanti. Situazioni cliniche

specifiche quali la prematurità richiedono dosi maggiori, correlate all'epoca della nascita. Oltre che nel primo anno di vita, la supplementazione con vitamina D trova indicazioni anche in età successive e in numerose situazioni a rischio di carenza.²² Un'altra vitamina la cui concentrazione nel latte materno dopo la nascita e il passaggio transplacentare durante il periodo gestazionale sono bassi è la vitamina K. La carenza di questa vitamina è correlata al manifestarsi della malattia emolitica del neonato (situazione clinica molto grave) e per tale motivo è raccomandata la profilassi alla nascita (1 mg di vitamina K im). Nei neonati allattati al seno, al fine di prevenire la forma tardiva della malattia emorragica neonatale, si raccomanda la supplementazione orale di vitamina K durante i primi tre mesi di allattamento.²³

Vitamina D

La vitamina D è un ormone liposolubile, sintetizzato nella cute in seguito all'esposizione ai raggi UVB; viene quindi trasportata nel fegato, dove subisce una prima idrossilazione, 25(OH)D, per poi raggiungere il rene, per essere trasformata in 1,25(OH)D, che è la forma attiva. Essa agisce principalmente sul metabolismo osseo e sul sistema immunitario. Per quanto riguarda l'osso, influenza i processi di acquisizione della massa ossea, sia direttamente, contribuendo alla regolazione del metabolismo fosfo-calcico, sia indirettamente, stimolando lo sviluppo del tessuto muscolare.²² La profilassi con vitamina D è raccomandata in tutti i bambini, indipendentemente dal tipo di allattamento. Premesso che il latte materno contiene quantità insufficienti di tale vitamina, in grado di prevenirne un deficit, anche i lattanti che assumono latte artificiale hanno comunque necessità di una supplementazione. Occorre infatti considerare sia che il contenuto medio di vitamina D nelle formule è di 400 UI/l, sia che i lattanti sono in grado di raggiungere un intake adeguato solo alcuni mesi dopo la nascita (in media un lattante di 5-6 kg di peso introduce 1 l di latte/die), epoca nella quale l'introduzione dell'alimentazione complementare riduce percentualmente la quota latte.

La profilassi con vitamina D deve iniziare fin dai primi giorni di vita e proseguire per tutto il primo anno. La dose raccomandata, per i nati a termine, in assenza di fattori di rischio è di 400 UI/die (**Tabella 2**). In presenza di fattori di rischio si può arrivare a dosi di 1000 UI/die. Nella fascia di età 1-18 anni, nei soggetti a rischio di deficit (**Tabella 3**) la profilassi può essere effettuata con somministrazione di 600-1000 UI/die, oppure con dosaggi settimanali o mensili, in caso di scarsa compliance. Tra le situazioni cliniche a rischio di carenza è di grande rilevanza l'obesità infantile, considerato il dato epidemiologico che vede il 21,3% della popolazione infantile italiana nel range di età 8-9 anni collocarsi nella fascia del sovrappeso e il 9,3% nella fascia dell'obesità (dati Okkio alla salute 2016).²⁴ Sono situazioni nelle quali vi è uno stato di malnutrizione, con eccesso di alcuni macronutrienti e, paradossalmente, carenza di molti micronutrienti, tra i quali le vitamine del complesso B e tra esse la vitamina D. La supplementazione può avvenire indistintamente con prodotti che contengono ergocalciferolo (vitamina D2) o colecalciferolo (vitamina D3). Considerata la collocazione geografica dell'Italia e il corretto e necessario utilizzo di schermi solari, la profilassi con vitamina D dovrebbe interessare il periodo fine autunno-inizio primavera.

Tabella 2. LARN: Livelli di assunzione raccomandati per la popolazione italiana per la vitamina D (colecalfiferolo)

	Età	Vitamina D (µg/die)
Lattanti	6-12 mesi	10 µg (400 UI/die)
Bambini e adolescenti	1-10 anni	15 µg (600 UI/die)
Maschi	11-17 anni	15 µg (600 UI/die)
Femmine	11-17 anni	15 µg (600 UI/die)

Tabella 3. Principali situazioni cliniche a rischio di ipovitaminosi D

Rachitismo
Osteomalacia
Osteoporosi
Insufficienza renale cronica
Insufficienza epatica
Sindromi che determinano malassorbimento
Iperparatiroidismo
Soggetti afro-americani o ispanici
Bambini obesi (BMI >30)
Trattamento con farmaci (anticonvulsivanti, glucocorticoidi, antifungini)

Ferro

Benché scarsamente presente, il ferro contenuto nel latte materno, grazie alla sua elevata biodisponibilità, è in grado di garantire, nei nati a termine, il fabbisogno nutrizionale fino al sesto mese. Dopo tale epoca sarà l'inserimento dell'alimentazione complementare a garantirne livelli adeguati. A tale proposito, è importante ricordare che il ferro è un oligoelemento essenziale. Nel nostro organismo è suddiviso in tre compartimenti funzionali: metabolicamente attivo, di trasporto e di deposito. L'assorbimento intestinale del ferro è direttamente proporzionale alle necessità dell'eritropoiesi e inversamente proporzionale all'entità dei depositi. Un ormone di origine epatica, l'epcidina, controlla il bilancio tra domanda e offerta di questo oligoelemento. L'anemia ferropriva (IDA, *Iron Deficiency Anemia*), che è la carenza nutrizionale più diffusa nel mondo (circa 600.000 individui, di cui il 25% bambini in età prescolare; questa percentuale è sensibilmente ridotta tra i lattanti europei: da <2% nel primo semestre al 2-3% nel secondo semestre e al 3-9% da 1 a 3 anni), è stata associata a diverse situazioni cliniche, quali alterazioni delle performance fisiche, comportamentali e cognitive e alterazioni dello sviluppo neurologico, della crescita e del sistema immunitario.²⁵

Il ferro è particolarmente importante nei primi mesi di vita, epoca nella quale i neuroni completano la complessa rete di connessioni. In questo periodo il patrimonio di ferro dipende esclusivamente dal latte (sia materno sia formula) e dalle riserve accumulate dalla madre nelle ultime 10 settimane di gestazione. Generalmente, nei primi sei mesi di vita i lattanti sani hanno livelli ematici di ferro sufficienti, fatte salve situazioni specifiche quali gemellarità, prematurità e/o gravi deficit materni. Con la crescita, a decorrere dal secondo semestre, i depositi si vanno riducendo ed è pertanto questo il periodo a maggior rischio di sviluppo di carenza marziale, soprattutto se viene somministrato latte vaccino (è questo uno dei motivi per i quali non si raccomanda l'utilizzo di tale alimento prima dell'anno di vita). Per prevenire il deficit di ferro (ID, *Iron Deficiency*), l'American Academy of Pediatrics²⁶ raccomanda, per i lattanti nati a termine

Tabella 4. Raccomandazioni del Position Paper ESPGHAN “Iron requirements of infants and toddlers”

Lattanti di basso peso alla nascita	La supplementazione con ferro nel primo semestre di vita (1-3 mg/kg/die) previene l'insorgenza di IDA e probabilmente migliora il neurosviluppo
Lattanti nel primo semestre di vita	La supplementazione di ferro nel corso del primo semestre di vita in lattanti che assumono latte materno non riduce l'insorgenza di IDA a 6 mesi in popolazioni con prevalenza bassa (<5-10%) In caso di allattamento artificiale, per carenza di latte materno, i latti formula fortificati con ferro prevengono l'insorgenza di IDA e probabilmente migliorano il neurosviluppo
Lattanti nel secondo semestre di vita	La somministrazione di latti di proseguimento previene l'insorgenza di IDA
Alimentazione complementare	L'alimentazione complementare ricca di ferro e l'esclusione di latte vaccino intero prevengono l'insorgenza di IDA
Bambini 4-12 mesi	La supplementazione marziale previene l'insorgenza di IDA e può migliorare il neurosviluppo, ma solo in condizioni di elevata prevalenza di IDA (>5-10%) a 6-12 mesi di vita
Bambini 12-36 mesi	Dati carenti. Un'alimentazione complementare adeguata in riferimento all'introito di ferro e la restrizione di latte vaccino intero (<500 ml) potrebbero prevenire l'insorgenza di IDA

ESPGHAN, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition; IDA, anemia ferropriva.

allattati esclusivamente al seno o con allattamento misto con prevalenza di latte materno, la supplementazione di ferro alla dose di 1 mg/kg/die a partire dal 4° mese e fino all'introduzione di un'adeguata alimentazione complementare. Il recente Position Paper della Committee on Nutrition dell'ESPGHAN²⁷ propone raccomandazioni per diverse situazioni e fasce di età, riassunte nella **Tabella 4**.

Fluoro

Il tema della supplementazione con fluoro nel bambino-ragazzo finalizzato alla prevenzione delle carie è da molti anni oggetto di discussione, in particolar modo in riferimento alle modalità di somministrazione o applicazione. I più recenti dati di letteratura consentono di confermare la raccomandazione della fluoro-profilassi in età evolutiva (bambini e ragazzi fino a 16 anni). L'applicazione topica, con dentifrici al fluoro e colluttori al fluoro, associata a una corretta igiene orale, così come l'applicazione (da parte dell'odontoiatra) di vernici/dispositivi a lento rilascio di fluoro, risultano essere efficaci nel prevenire la carie. I bambini/ragazzi che praticano una buona fluoro-profilassi topica non dovrebbero assumere fluoro per os.²⁸ La somministrazione orale potrebbe essere prescritta in coloro che hanno un alto rischio di carie e che non praticano, perché non in grado per l'età o per altri motivi, una corretta igiene orale e/o una corretta fluoro-profilassi locale. All'atto della dimissione da molti punti nascita viene data indicazione alla fluoroprofilassi per os, con inizio dai 3-6 mesi di vita e fino a quando il bambino non è in grado, anche con l'aiuto dei familiari, di utilizzare dentifrici e/o colluttori fluorati. La somministrazione per os dovrà essere interrotta dal momento in cui il bambino inizierà a utilizzare i dispositivi di cui sopra.

Sono state condotte anche esperienze consistenti nella fluorazione del latte e delle acque, con risultati contrastanti. A proposito delle acque, occorre evidenziare che, in considerazione delle caratteristiche geologiche del nostro territorio, sia le acque potabili degli acquedotti sia le numerose acque minerali naturali presentano concentrazioni di fluoruro molto variabili tra loro, delle quali occorre tener conto, per evitare un'eccessiva assunzione di tale oligoelemento e il rischio di fluorosi, soprattutto nei più piccoli. La normativa italiana prevede un livello di concentrazione massima di fluoro di 1,5 mg/l per le acque minerali naturali destinate all'infanzia (Decreto 10.02.15, Criteri di valutazione delle caratteristiche delle acque minerali naturali, GU n. 50 del 02.03.2015).

■ Integratori alimentari nel bambino/adolescente

Dopo il primo anno di vita è possibile individuare svariate situazioni nelle quali è indicato l'utilizzo di integratori alimentari. Basti pensare ai bambini che devono seguire una dieta che preveda l'esclusione di alcuni alimenti, sia per motivi clinici (allergia alle proteine del latte vaccino e/o ad altri alimenti, obesità, celiachia), sia per motivi di scelta familiare (pensiamo alle diete vegetariane e ancor più a quelle vegane) che per tradizioni di tipo etnico (soprattutto nei primi anni dall'avvenuta migrazione). A tale proposito è doveroso evidenziare come una dieta vegana non sia adatta per un organismo in fase di sviluppo, e che, qualora venga adottata, è necessario raccomandare la supplementazione di ferro e vitamina B12, in quanto pressoché assenti negli alimenti di origine vegetale. Occorre anche ricordare che i fitati e le fibre presenti in quantità elevata nei vegetali possono ridurre anche significativamente l'assorbimento di altri numerosi micronutrienti (ad esempio, calcio e folati). Bambini/ragazzi che dovessero seguire per qualsivoglia motivo una dieta richiedono pertanto un attento monitoraggio clinico da parte del pediatra/medico di fiducia, al fine di scongiurare il rischio di carenze nutrizionali, con possibile compromissione dello stato di salute e della crescita.

■ Nutrizione nel bambino/ragazzo che pratica attività sportiva

Nel 2016 la percentuale di italiani, sopra i 3 anni di età, che dichiaravano di praticare sport con continuità nel proprio tempo libero ha raggiunto il 25,1%. Se aggiungiamo anche coloro che dichiaravano di fare sport saltuariamente si arriva al 34,8%. Tra 6 e 10 anni si raggiunge la percentuale più alta di praticanti sportivi in forma continuativa. Il 59,7% dei bambini è sportivo. Nel biennio 2013-2014 la fascia d'età con la percentuale più elevata è stata quella 11-14 anni.²⁹ Nel triennio 2013-2016 la pratica sportiva è aumentata in tutte le età. Gli incrementi superiori ai 5 punti si osservano però nelle fasce giovanili: 5,8% (6-10 anni), 6,4% (15-17 anni).²⁹

In considerazione della sua forte valenza preventiva, la promozione della pratica di una regolare attività fisica, sotto forma di gioco oppure di attività sportiva organizzata, è un obiettivo di salute fondamentale per tutte le età, ma acquista maggior valenza nella fascia di età pediatrica. La pratica dell'attività sportiva non può essere dissociata da un'alimentazione corretta e bilanciata. Soprattutto nei ragazzi che praticano sport a livello pre-agonistico/agonistico, l'alimentazione deve consentire di fornire il miglior supporto metabolico alla prestazione, mantenendo contestualmente un peso e una composizione corporea normali. Gli elementi essenziali che devono essere sempre garantiti sono un corretto apporto di nutrienti (correlato alla reale attività svolta), un'adeguata composizione e suddivisione cronologica dei pasti rispetto all'orario di allenamento/gara e una corretta idratazione. Fino ad alcuni decenni orsono, l'attività fisica dei bambini era rappresentata da attività ludica/gioco libero, praticata per lo più all'aperto. Le recenti modificazioni degli stili di vita e dell'organizzazione familiare hanno comportato una graduale transizione dal gioco libero alla pratica di attività sportiva spesso strutturata, tendenzialmente competitiva e organizzata da adulti. Questa situazione comporta il rischio che si perda di vista lo scopo ludico e ricreativo che dovrebbe accompagnare l'attività fisica dei bambini. In non pochi casi subentrano finalità competitive che possono comportare un notevole livello di stress sia fisico sia mentale, considerati l'età e lo sviluppo psicofisico dei giovani "atleti". I rischi, fisici e/o mentali, correlati a un'attività sportiva esagerata, non adeguata alle esigenze di un bambino o di un adolescente, sono molteplici. Tra questi un eccessivo uso del

sistema muscoloscheletrico, programmi di allenamento troppo intensi, disturbi del comportamento alimentare e il burnout.³⁰

Negli sportivi, gli alimenti apportano i macro- e micronutrienti necessari per garantire un adeguato intake energetico, ripristinare le scorte, combattere lo stress ossidativo e consentire la rigenerazione dei muscoli danneggiati. L'attività sportiva intensa determina che alcune sostanze, normalmente sintetizzate dall'organismo, possono risultare insufficienti. In tali situazioni se ne raccomanda un'assunzione supplementare, che può essere ottenuta con il consumo di alimenti di origine animale e di legumi. Tra queste sostanze possiamo ricordare la cistina, la tirosina, la carnitina, la creatina, la taurina, gli acidi grassi, il coenzima Q10, gli oligoelementi e le vitamine. Il fabbisogno energetico nel bambino deve tener conto della quota necessaria per la crescita e la maturazione corporea.³¹⁻³³ Per la produzione di energia il bambino, a differenza dell'adulto, è in grado di utilizzare maggiormente l'ossidazione degli acidi grassi.^{34,35} Ciò comporta un risparmio di glicogeno e glucosio e una minore richiesta di carboidrati. Sempre rispetto all'adulto vi sono un' aumentata ossidazione dei lipidi e una riduzione dell'efficienza meccanica nel corso di attività che richiedono il sostegno del proprio peso corporeo (ad esempio la corsa), con la conseguenza di una più elevata spesa energetica per massa corporea e, non ultimo, una minore sudorazione e attitudine a dissipare calore, con conseguente maggiore necessità di liquidi.

Una dieta bilanciata e rapportata all'attività svolta è in genere in grado di coprire i fabbisogni e reintegrare le perdite in coloro che praticano attività sportiva (Tabella 5). Secondo le attuali conoscenze nutrizionali, una dieta bilanciata prevede che l'apporto calorico quotidiano venga garantito dalla seguente percentuale di macronutrienti: 50-60% carboidrati, 10-15% proteine e 25-30% grassi. Vi sono pochi dati relativi al modificarsi delle richieste proteiche nei bambini atleti. Rispetto ai bambini della stessa età normalmente attivi, è ipotizzabile un aumento della richiesta proteica (dal 10-15% al 20% dell'energia introdotta), al fine di prevenire un bilancio azotato negativo.³⁶ È importante ricordare che i bambini sportivi non hanno in genere bisogno di assumere una maggiore quantità di calorie. La Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) indica che bambini di 10 anni di età che svolgano attività media hanno necessità di un introito calorico di 2300 kcal/die. La quota calorica dovrebbe essere distribuita in 5 pasti/die, indicativamente secondo il seguente schema: colazione 25%, metà mattina 5%; pranzo 35%, merenda 10% e cena 25%. Non esistono, ovviamente, ricette valide per tutti, così come non esistono alimenti "magici". Il pasto deve essere funzionale al raggiungimento della seduta di allenamento o di gara in condizioni di equilibrio. Una regola semplice, ma molto utile per garantire una dieta varia ed equilibrata, è quella di alternare gli alimenti. A titolo di esempio, la carne è ricca di ferro ma povera di calcio, viceversa il latte è ricco di calcio ma povero di ferro; alcuni frutti (mele, arance, mandarini, kiwi, pompelmi) sono ricchi di vitamina C ma poveri di vitamine del complesso B; viceversa, altri (caki, melone, albicocche) sono ricchi

Tabella 5. Dispendio energetico giornaliero (kcal/die) per l'età e i livelli di attività svolta (PAL, Physical Activity Level) nel maschio

Età	Peso (kg)	BMR (Basal Metabolic Rate), kcal/die	PAL, 25° centile	PAL, 50° centile	PAL, 75° centile
2 anni	14	800	1085	1120	1150
6 anni	23,3	1030	1478	1633	1757
12 anni	46,9	1490	2499	2603	2767

Parzialmente modificata dal riferimento bibliografico 31.

di vitamine del complesso B ma poveri di vitamina C. Alternandoli, si ottiene un sufficiente apporto di tutti i componenti presenti. Un altro aspetto fondamentale è rappresentato dal timing nutrizionale: quando e cosa mangiare in funzione dell'attività fisica che si andrà a svolgere. È importante ricordare di non praticare mai l'attività sportiva dopo un periodo di digiuno troppo prolungato, né dopo un pasto troppo abbondante. Gli alimenti hanno tempi di digestione differenti (60' i carboidrati, 90-120' minuti le proteine, 180' i grassi). Occorre tener conto di questi tempi per programmare sedute di allenamento/gara. È importante fare uno spuntino subito dopo l'allenamento (un frutto, latte, pane con miele). Il recupero immediato delle energie consumate facilita il recupero muscolare.

Contestualmente a quanto esposto, l'utilizzo di integratori e/o vitamine nel bambino/ragazzo sportivo è molto diffuso, spesso senza la consultazione del pediatra o del medico di base.^{33,37,38} È importante ribadire la necessità di valutare individualmente il bambino che fa sport, al fine di calcolare, in base all'attività effettivamente svolta, sia il suo fabbisogno calorico sia quello di macro-, micronutrienti e liquidi. Questo consente di intervenire dal punto di vista dietetico e/o farmacologico (raramente) sul singolo, individuando le eventuali reali necessità. Questo approccio individualizzato consente infatti di correggere/integrare possibili carenze, senza favorire la percezione che vi siano sostanze che possono migliorare le performance sportive. Il supplemento di vitamine, oligoelementi e nutrienti può essere utile/necessario per ristabilire un apporto corretto e non per aiutare a vincere una gara.^{39,40} Esistono, peraltro, alcune discipline sportive che sono a maggior rischio di carenza di micronutrienti.⁴¹ Le atlete che praticano ginnastica artistica assumono frequentemente diete con restrizione energetica, per il vantaggio rappresentato da un peso più basso nelle competizioni.^{42,43} Gli atleti che praticano sport di combattimento hanno la necessità di controllare rigorosamente il peso per poter rientrare nei parametri di specifiche categorie.^{44,45} A tale scopo sono descritte diverse "procedure", generalmente messe in atto da 3 a 13 giorni prima di una competizione e consistenti nell'aumento dell'attività fisica, nel salto dei pasti, nell'assunzione di sostanze in grado di ridurre l'assorbimento di nutrienti a livello intestinale e/o di aumentarne l'eliminazione e/o di integratori che aumentano il senso di sazietà o il consumo energetico (caffèina ecc.). Qualora si verificano queste situazioni, appare evidente il pericolo di una compromissione dello stato nutrizionale generale e di una riduzione delle performance fisiche, nonché delle conseguenze negative su crescita e sviluppo. Contestualmente aumenta il rischio clinico correlato all'impiego di integratori/sostanze al di fuori del controllo medico.

Al di là di queste situazioni limite, sono comunque frequenti tra gli atleti errori alimentari quali uno scarso intake energetico, l'eliminazione di uno o più gruppi alimentari, una scarsa variabilità degli alimenti, con la conseguente assunzione di una dieta sbilanciata e con deficit sia di macro- sia di micronutrienti.^{46,47} I micronutrienti a maggior rischio di carenza sono il calcio, le vitamine del complesso B, la vitamina D, la vitamina C, il ferro, lo zinco, il magnesio e il selenio (**Tabella 6**). Focalizzando l'attenzione sulle vitamine del complesso B, occorre ricordare che esse hanno specifiche funzioni direttamente correlate all'esercizio fisico. In particolare, nella produzione di energia nel corso dell'esercizio, nella produzione di globuli rossi, nella sintesi proteica e nella riparazione tissutale (**Tablelle 7 e 8**).

In conclusione, è importante sottolineare che lo sport comporta impegno e fatica costanti e richiede il rispetto di regole, sia durante l'attività sia negli stili di vita (corretta alimentazione, astensione dal fumo e dall'alcol ecc.). Non esistono scorciatoie per raggiungere gli obiettivi che, in base alle proprie capacità, un atleta si prefigge.

Tabella 6. LARN 2014: Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione italiana per vitamine*

Età, anni	Vit. C mg	Vit. B1 mg	Vit. B2 mg	Vit. B3 mg	Vit. B5 mg	Vit. B6 mg	Vit. B7 µg	Vit. B9 µg	Vit. B12 µg	Vit. A µg	Vit. D µg	Vit. K µg
0-1	35	0,3	0,4	5	2,0	0,4	7	110	0,7	450	10	10
1-3	35	0,4	0,5	7	2,0	0,5	10	140	0,9	300	15	50
4-6	45	0,5	0,6	8	2,5	0,6	15	170	1,1	350	15	65
7-10	60	0,8	0,8	12	3,5	0,9	20	250	1,6	500	15	90
11-14												
Maschi	98	1,1	1,3	17	4,5	1,2	25	350	2,2	600	15	130
Femmine	80	1,0	1,2	17	4,5	1,2	25	350	2,2	600	15	130
15-17												
Maschi	105	1,2	1,6	18	5,0	1,3	30	400	2,4	700	15	140
Femmine	85	1,1	1,3	18	5,0	1,3	30	400	2,4	600	15	140

* Assunzione raccomandata (in **grassetto**) e adeguata (in *corsivo*)

Tabella 7. Ruolo delle vitamine del complesso B

Vitamine del complesso B coinvolte nella produzione di energia	Vitamine del complesso B coinvolte nella produzione di globuli rossi, sintesi proteica e riparazione tissutale
B1 - Tiamina B2 - Riboflavina B3 - Niacina B5 - Acido pantotenico B6 - Piridossina B7 - Biotina	B9 - Acido folico B12 - Cobalamina

Tabella 8. Sintomi e manifestazioni cliniche correlati alla carenza di vitamine del complesso B

B1 - Tiamina	Lieve carenza: astenia, disturbi gastrointestinali Grave carenza: beri-beri, encefalopatia di Wernicke
B2 - Riboflavina	Cheilite, stomatite, glossite, dermatite seborroica, congiuntivite, alterazioni corneali, anemia, arresto della crescita
B3 - Niacina	Pellagra, anoressia, apatia, irritabilità
B5 - Acido pantotenico	Irritabilità, astenia, parestesie, alterazioni comportamentali, crampi muscolari
B6 - Piridossina	Irritabilità, convulsioni, neuriti, dermatite, cheilite, glossite, anemia, alterazioni del comportamento
B7 - Biotina	Acidosi metabolica, ipotonia, convulsioni, eczema, alterazioni del tono dell'umore
B9 - Acido folico	Anemia megaloblastica, insonnia, irritabilità, scarsa crescita, ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotonia, epilessia, malformazioni congenite, in particolare del tubo neurale neonatali (se carenza durante la gravidanza)
B12 - Cobalamina	Astenia, inappetenza, alterazioni dello sviluppo psicomotorio, parestesie, ipotonia, convulsioni, alterazioni della personalità, depressione, anemia, leucopenia, trombocitopenia, glossite, vomito, diarrea, ittero, accumulo di omocisteina

Parzialmente modificata da Le Vitamine del Gruppo B: tra carenze e nuovi bisogni. Biomedica 2017.

■ Bibliografia

1. Ministero della Salute. Registro degli integratori alimentari. www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3668&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=registri.
2. Ministero della Salute. Raccomandazioni sul corretto utilizzo degli integratori alimentari. Età pediatrica. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1000_listaFile_itemName_6_file.pdf.
3. Ministero della Salute. Decalogo per un uso corretto degli integratori alimentari. www.salute.gov.it/imgs/C_17_opuscoliPoster_191_allegato.pdf.
4. ISTAT. Bilancio demografico 2018. www.istat.it.
5. Bailey RL, Gahche JJ, Thomas PR, Dwyer TJ. Why US children use dietary supplements. *Pediatr Res* 2013;74:737-41.
6. Scaglione F, De Angelis M, Careddu D, et al. L'integrazione alimentare. Caratteristiche e impiego nella medicina italiana. Supplemento a *Italian Journal of Sport Science*, 2012.
7. Careddu D, Murgia V. L'utilizzo della fitoterapia in età pediatrica in Italia. *Edit-Symposia* 2012/1.
8. Murgia V, Careddu D. Evidence Based Phytotherapy. Prodotti fitoterapici: i criteri per sceglierli. *Area pediatrica* 2010;11(1):26-31.
9. Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali. Decreto 10.08.18, G.U. N. 224, 26 settembre 18. www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/09/26/224/sg/pdf
10. Careddu D, Vitalia M, Trapani GF, et al. Linee guida fitoterapia. *Il medico pediatra* 2015;3:10-4.
11. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res* 2005;19(4):335-40.
12. Martinelli M, Ummano D, Giugliano FP, et al. Efficacy of a standardized extract of *Matricariae chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. and tyndallized *Lactobacillus acidophilus* (HA122) in infantile colic: an open randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(12).
13. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;13(5):1480-91.
14. Rhoads JM. Probiotic *Lactobacillus reuteri* effective in treating infantile colic and is associated with inflammatory marker reduction. *J Pediatr* 2018;196:324-7.
15. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141(1).
16. Ong TG, Gordon M, Banks SS, et al. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Mar 13;3:CD012473.
17. Careddu D, Pettenazzo A. *Pelargonium sidoides* extract EPs7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med* 2018;11:91-8.
18. Monografie ESCOP. Le basi scientifiche dei prodotti fitoterapici. Prima Edizione Italiana. Perugia, Edizioni Planta Medica, 2006:290-7.
19. Cohen HA, Rozen J, Kristal H, et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind randomized, placebo controlled study. *Pediatrics* 2012;130:465-71.
20. Beiler P, McMonagle A, Shaffer ML, et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment for coughing children and their parents. *Ach Pediatr Adolesc Med* 2007;161:114-6.
21. Banderali G, Davanzo R, Lops A. Latte materno e allattamento al seno: fisiologia e pratica. In: *Manuale di nutrizione in età evolutiva*. Napoli, Cuzzolin Editore, 2016.
22. Saggese G, Vierucci FF, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018;44:19-51.
23. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of vitamin k deficiency bleeding in newborn infant: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPN* 2016;63(1):123-9.
24. www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/dati2016.
25. Consensus SIPPS-FIMP-SIMA VIS. Vitamine e integratori supplementari. *Pediatria Preventiva & Sociale* 2017;12(3 suppl.):285-93.
26. Baker RD, Greer FR, and the Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children. *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
27. Domellof M, Braegger C, Campoy C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29.
28. Consensus SIPPS-FIMP-SIMA VIS. Vitamine e integratori supplementari. *Pediatria Preventiva & Sociale* 2017;12(3 suppl.):325-7.
29. CONI-Centro Studi e Osservatori Statistici per lo Sport. I numeri dello sport 2017. www.coni.it/images/1-Primo-piano-2018-fine/Report_FSN_DSA_2018_12_17_v.GN.pdf.
30. Brenner JS. Overuse injuries, overtraining and burnout in child and adolescent athletes. *Pediatrics* 2007;119:1242-45.
31. Meleleo D. Nutrizione per lo sport in età evolutiva. *Non-solofitness* 2015;21-46.
32. Meleleo D, Pecorella C, Orlandi C. Nutrizione ed attività fisica in età scolare: linee guida. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2011;4:8-12.

33. Purcell LK. Canadian Pediatric Society, Pediatric Sports and Exercise Medicine Section. Sport Nutrition for young athletes. *Paediatr Child Health* 2013;18(2):200-2.
34. Timmons BW, BR-Or O, Riddell MC. Oxidation rate of exogenous Carbohydrate during exercise in higher in boys than in men. *J Appl Physiol* 2003;94:278-84.
35. Aucouturier J, Baker J, Duchè P. Fat and carbohydrate metabolism during submaximal exercise in children. *Sports Medicine* 2008;38:213-38.
36. Campbell B, Kreider RB, Ziegenfuss T, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: proteins and exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 2007;26:4-8.
37. Regan LB, Jaime JG, Paul R, Johanna T. Why US children use dietary supplements. *Pediatr Res* 2013;74:737-41.
38. Parnell JA, Wiens KP, Erdman KA. Dietary intakes and supplement use in pre-adolescent and adolescent Canadian athletes. *Nutrients* 2016;8(9):526.
39. Committee on Sports Medicine and Fitness, Use of Performance-Enhancing Substances. *Pediatrics* 2005; 115:1103-6.
40. Fanjiang G, Kleinman RE. Nutrition and performance in children. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2007;1:342-7.
41. Smith JW, Holmes ME, McAlister MJ. Nutritional consideration for performance in young athletes. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp)* 2015;2015:734649.
42. Lopez-Varela S, Montero A, Chandra RK, Marcos A. Nutritional status of young female elite gymnasts. *Int J Vitam Nutr Res* 2000;70(4):185-90.
43. Malina RM, Baxter-Jones AD, Armstrong N, et al. Role of intensive training in the growth and maturation of artistic gymnasts. *Sport Med* 2013;43(9):783-802.
44. Berkovich BE, Stark AH, Eliakim A, et al. Rapid weight loss in competitive judo and taekwondo athletes: attitudes and practices of coaches and trainers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2019;29(5):532-8.
45. Dubnov-Raz G, Mashiach-Arazi Y, Arieli R, et al. Eating attitudes and pre-competition rapid weight loss in young taekwondo fighters. *Harefuah* 2016;155(6):343-7.
46. Coutinho LA, Porto CP, Pierucci AP. Critical evaluation of food intake and energy balance in young modern pentathlon athletes: a cross-sectional study. *J Int Soc Sports Nutr* 2016;13:15.
47. Galanti G, Stefani L, Scacciati I, et al. Eating and nutrition habits in young competitive athletes: a comparison between soccer players and cyclists. *Transl Med UniSa* 2014;11:44-7.

Integrazione alimentare per il benessere della donna.

Apparato riproduttivo, fertilità, gravidanza, menopausa, bellezza

Vincenzo De Leo*, Antonella Biscione**

* Direttore Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena; Direttore UOSA Procreazione Medicalmente Assistita; DAI della Donna e dei Bambini, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

** Specialista in Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena

■ Introduzione

Gli integratori alimentari sono definiti dalla normativa di settore (Direttiva 2002/46/CE, attuata con il Decreto Legislativo 21 maggio 2004, n. 169) come “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”. Gli integratori alimentari sono solitamente presentati in piccole unità di consumo come capsule, compresse, bustine, flaconcini e simili, e possono contribuire al benessere ottimizzando lo stato di salute o favorendo la normalità delle funzioni dell'organismo con l'apporto di nutrienti o altre sostanze a effetto nutritivo o fisiologico.

Lo stile di vita moderno, particolarmente frenetico, sottopone la donna a fattori di rischio importanti per molte patologie e ne mette a repentaglio il benessere psicofisico. Lo stress, l'alimentazione irregolare, l'attività fisica intensa o la scarsa attività fisica, il fumo rappresentano i principali elementi che incidono negativamente sulla salute. Nel corso della vita la donna affronta diverse fasi di cambiamento fisiologico particolarmente delicate; durante tali periodi è necessario prestare particolare attenzione a soddisfare le necessità nutrizionali per mantenere una condizione di benessere generale. I principali cambiamenti che hanno luogo durante la vita di una donna sono rappresentati dalla comparsa del menarca (prima mestruazione), dal progressivo sviluppo osseo e muscolare durante l'adolescenza, da gravidanza e allattamento, precedute spesso da una fase di controllo della fertilità mediante l'utilizzo di contraccettivi orali, e infine dalla delicata fase menopausale.

Gli studi sugli apporti nutrizionali evidenziano, nelle donne, la carenza cronica di alcuni elementi come ferro, acido folico, calcio, magnesio e molte vitamine, sia durante il periodo adolescenziale sia in età adulta. Le diete a basso apporto calorico e quelle dimagranti, i disordini alimentari e la scelta di regimi vegetariani rendono la popolazione femminile ancora più a rischio di squilibri nutrizionali. La gravi-

danza e l'allattamento, inoltre, necessitano spesso di supporto nutrizionale per mantenere la salute della madre e del nascituro. Gli integratori alimentari vengono utilizzati anche per trattare alcuni sintomi, quali la dismenorrea e la sindrome premestruale, durante la vita fertile e molti dei sintomi correlati alla menopausa. Le terapie possono comprendere integratori alimentari, inclusi quelli a base di erbe e, in tutti i casi, possono essere auto-somministrati e sono facilmente reperibili presso farmacie, parafarmacie e supermercati. Questa facilità di somministrazione, sebbene utile, può, nondimeno, creare problemi per le possibili interazioni farmacologiche. Le terapie a base di erbe, in particolare, sono considerate innocue dalla maggior parte dei consumatori. Vari studi in letteratura, tuttavia, hanno dimostrato che possono verificarsi reazioni allergiche, reazioni tossiche, interazioni farmacologiche e contaminazioni. La maggior parte dei Paesi dell'Europa occidentale, in base alle direttive dell'Unione Europea, considera le fitomedicine come farmaci in quanto molti rimedi a base di erbe sono integrati nella medicina convenzionale.

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 (teenager)

La pubertà è il periodo di passaggio dall'infanzia all'età adulta e si manifesta con lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e con la comparsa del menarca. Un'alimentazione non equilibrata in questa fase della crescita ha ripercussioni negative sulla regolarità del ciclo mestruale e sulla calcificazione della massa ossea e può causare disturbi della sessualità e depressione.

In età adolescenziale lo sviluppo è complesso, poiché esistono molteplici interazioni tra pubertà, maturità neurocognitiva e ruolo sociale. Oltre alle condizioni di vita e dell'ambiente, un fattore chiave del normale sviluppo è la nutrizione. Il consumo di una dieta equilibrata è necessario per una crescita sana durante la pubertà e richiede un'adeguata macro- e micronutrizione. Da alcuni anni si assiste a un cambiamento epidemiologico, dalla denutrizione e arresto della crescita all'aumento del tasso di obesità, specialmente tra gli adolescenti; ciò pone il Sistema Sanitario di fronte a un duplice problema riguardo i disturbi nutrizionali: da un lato il sovrappeso e l'obesità, dall'altro l'inadeguato apporto nutrizionale e la carenza di micronutrienti.

Il crescente interesse per l'alimentazione delle adolescenti è dunque il mezzo per migliorare la salute delle future donne e di conseguenza dei bambini, poiché i deficit nutrizionali in età preconcezionale hanno profonde conseguenze sullo sviluppo fetale e infantile, con ripercussioni anche sulla mortalità neonatale. Oltre a interventi nutrizionali supportati dall'utilizzo di integratori, la gestione dei disturbi alimentari dell'adolescenza, in particolare del sovrappeso e dell'obesità, richiede la combinazione di dieta equilibrata, attività fisica e modificazioni degli stili di vita. Una corretta informazione deve essere fornita dal proprio medico, oltre che dalla scuola, dalla famiglia e dalla comunità (**Figura 1**). L'infanzia e l'adolescenza sono periodi fondamentali 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

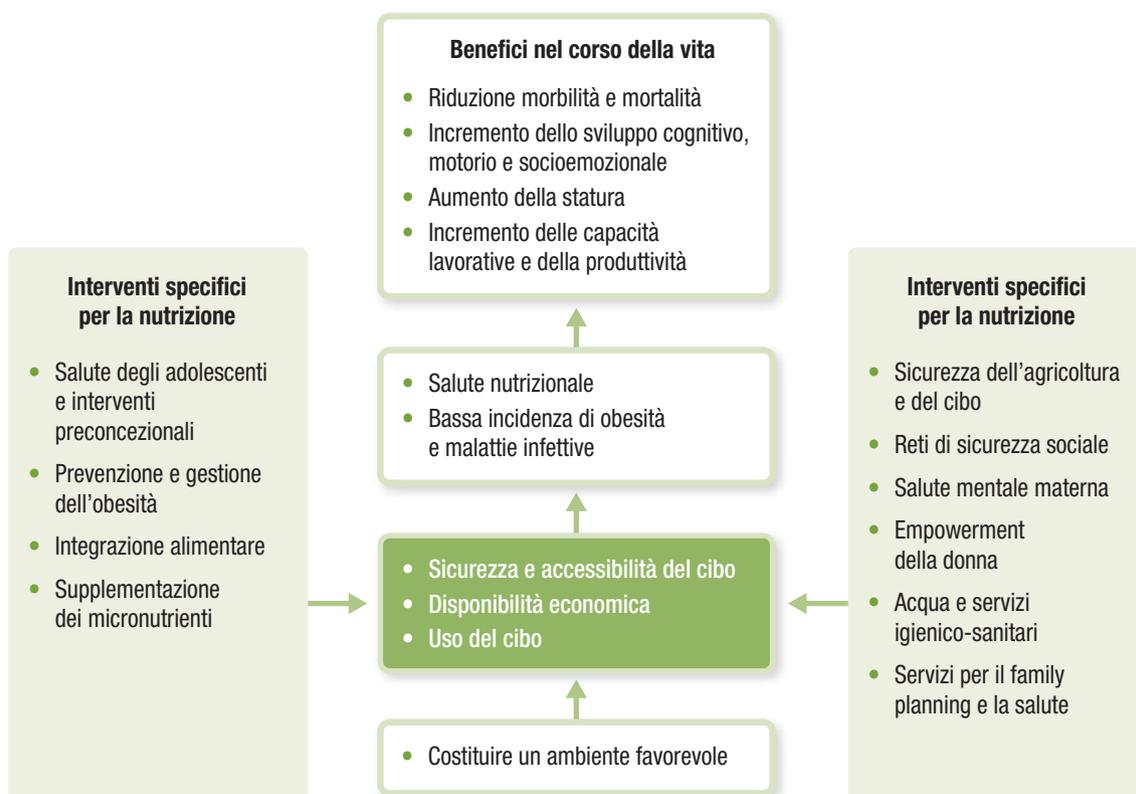


Figura 1. Supporto nutrizionale durante l'adolescenza. Modificata dal riferimento bibliografico 25.

particolare dall'*Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1), dagli ormoni steroidei e da fattori ambientali come dieta e attività fisica.

La vitamina D, giocando un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo del calcio e del fosforo, ha un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo. La vitamina D, o calciferolo, è necessaria 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: vitamina D2, o ergocalciferolo, di origine vegetale, e vitamina D3, o colecalciferolo, di origine animale. Esistono solo pochi alimenti fonti di vitamina D e tra questi il pesce azzurro, il tuorlo d'uovo, le nocciole e alcuni funghi. Come integratori sono utilizzati sia la vitamina D2 sia la vitamina D3. Esistono varie controversie su quale sia la formulazione migliore; una recente metanalisi ha suggerito che la D3 sia preferibile alla D2, soprattutto se utilizzata nei regimi di assunzione settimanale o mensile,⁴ mentre da un successivo studio, eseguito su 53 neonati di 1 mese, è emersa un'uguale capacità nell'innalzare i livelli di 25(OH)D.⁵

Nel 2008 l'American Academy of Pediatrics⁶ ha pubblicato le raccomandazioni per una corretta supplementazione di vitamina D e tali linee guida, recentemente aggiornate,⁷ concordano con quelle formulate dall'Institute of Medicine,⁸ che ha proposto come dose giornaliera raccomandata (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) 400 UI per i neonati sotto l'anno di vita e 600 UI per 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 promuovere una supplementazione eventualmente durante l'inverno.

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 sia 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. L'assunzione di 240 ml di latte fornisce circa 300 mg di calcio; altre fonti sono rappresentate da verdure a foglia verde, legumi, frutta e frutta secca. Sebbene alcuni studi abbiano mostrato, in passato, un effetto positivo dell'integrazione di calcio sul contenuto minerale osseo,^{10,11} una recente metanalisi di studi clinici randomizzati dimostra che l'integrazione di calcio per 1 anno non ha effetti sulla densità di massa ossea a livello della spina lombare e del collo del femore; un piccolo effetto positivo (1,7%) è stato rilevato a livello degli arti superiori e della massa ossea totale.¹²

Il magnesio è un altro componente importante della massa ossea.¹³⁻¹⁵ Circa la metà di tutto il magnesio contenuto nell'organismo si reperta nell'osso sulla superficie di idrossiapatite.^{16,17} Riveste un ruolo centrale nell'omeostasi dei minerali, nella regolazione della secrezione e azione del paratormone (PTH)^{18,19} e nell'attivazione della vitamina 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 Un numero limitato di studi evidenzia come la supplementazione di Mg⁺ diminuisca il turnover osseo e migliori la massa ossea.^{22,23} In un recente studio condotto su ragazze adolescenti (8-14 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 che provoca anche un miglioramento del contenuto minerale osseo a livello dell'anca.²⁴

Il ferro è un nutriente essenziale per il benessere del nostro organismo, poiché è un elemento necessario per la produzione dell'emoglobina, proteina presente nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno. Il ferro, inoltre, interviene nella costruzione della mioglobina, proteina che si lega all'ossigeno presente nelle fibre muscolari, ed entra a far parte di vari enzimi fondamentali in numerose reazioni metaboliche. Il ferro che deriva dall'alimentazione consente di compensare le perdite quotidiane dell'elemento (attraverso la sudorazione, l'urina, le feci, la desquamazione delle cellule intestinali, la mestruazione e l'eventuale allattamento). Negli alimenti il ferro è presente in due forme con diversa importanza dal punto di vista nutrizionale: *ferro eme*, più facilmente assimilabile, presente principalmente nelle carni e legato alle emoproteine, ma anche in pesce e tuorlo d'uovo; *ferro non eme*, di origine vegetale (legumi, funghi secchi, frutta secca, cereali integrali, farina di soia, verdure a foglia verde) in forma inorganica. La differenza tra questi due tipi di ferro è nel diverso meccanismo con cui viene assimilato: il ferro eme è assorbito da siti altamente specifici presenti nella mucosa intestinale e non è influenzato dalla presenza di sostanze che ne diminuiscono (inibitori) o aumentano (promotori) l'assimilazione; per il ferro non eme non esistono meccanismi specifici e l'assorbimento è variabile. Il ferro introdotto con la dieta è trasportato all'interno dell'organismo da una proteina, la transferrina, ed è accumulato nel fegato sotto forma di ferritina, una proteina di deposito. Sebbene non siano disponibili review sull'utilizzo del ferro negli adolescenti, l'analisi di 7 recenti trial clinici mostra che l'integrazione intermittente di ferro (da solo o con altri nutrienti) ha un impatto significativo sul miglioramento dell'anemia, dell'emoglobina e della concentrazione di ferritina sierica. Il dosaggio di ferro solfato utilizzato in questi studi variava da 50 a 260 mg.²⁵

Uno studio su 138 adolescenti non gravide che assumevano 2,42 mg di retinolo come integratore di vitamina A ha riportato una significativa riduzione dell'anemia in queste ragazze (RR 0,73), concludendo che la supplementazione di vitamina A dovrebbe essere consigliata nelle giovani donne.²⁶ Oltre all'accrescimento osseo e alla salute dello scheletro è importante che le ragazze abbiano una percentuale di grasso

sufficiente a garantire la regolarità mestruale. Avere un ciclo regolare vuol dire produrre concentrazioni ormonali, in particolare di estrogeni, in grado di garantire un buon equilibrio psicofisico. In questa fase è utile un'integrazione di aminoacidi e vitamine del complesso B e di sali minerali. Questo tipo di supplementazione è consigliata a cicli, anche per non dare l'idea a queste adolescenti di avere una malattia.

Un problema opposto rispetto alle carenze nutrizionali, ma che vede proprio in questa fase della vita il maggior rischio di sviluppo, è quello relativo al sovrappeso e all'insorgenza della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), con relativa insulino-resistenza. In questo caso, 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, di cui si parlerà ampiamente nei paragrafi successivi.

■ Età fertile

Dismenorrea

La dismenorrea (dolore durante la mestruazione) è un disturbo ginecologico che interessa circa il 60% delle donne e che può essere distinta in primaria o secondaria. Si considera dismenorrea primaria il dolore mestruale in assenza di una patologia ginecologica. Il dolore solitamente inizia poche ore prima o appena dopo l'inizio della mestruazione e si riduce nelle successive 48-72 ore; viene descritto come crampiforme e pelvico e può essere accompagnato da dolore lombosacrale che si irradia lungo la coscia.²⁷ Questo sintomo è causato dalla produzione endometriale di prostaglandine che provocano la contrazione del miometrio.²⁸ La dismenorrea interessa sia le adolescenti sia le donne adulte e rappresenta un importante problema personale e di salute pubblica, causando spesso assenteismo dal lavoro e dalla scuola. Sono note varie possibilità di trattamento farmacologico con i contraccettivi orali o con i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); esistono inoltre molteplici terapie non farmacologiche come l'esercizio fisico, l'agopuntura, la TENS (*Trans-Electrical Nerve Stimulation*) e l'utilizzo di integratori alimentari a base di vitamine E, B e C, calcio e magnesio, da soli o associati a erbe medicinali.^{29,30} I farmaci risultano efficaci nel trattamento della dismenorrea ma, a lungo termine, comportano effetti collaterali anche severi. Per tali ragioni, negli ultimi anni, l'uso di sostanze naturali alternative è aumentato esponenzialmente.

La vitamina B1 si è dimostrata un trattamento efficace per le mestruazioni dolorose. Questa conclusione si basa su uno studio clinico ben condotto in cui le donne hanno assunto vitamina B1 100 mg al giorno. In questo studio indiano, la vitamina B1 somministrata una volta al giorno per due mesi è stata più efficace del placebo nel ridurre il dolore in 556 adolescenti in età scolastica.³¹

La vitamina E fa parte di un gruppo di potenti antiossidanti liposolubili. Buone fonti alimentari di vitamina E sono gli oli vegetali e le margarine. La vitamina E si trova anche in frutta e verdura, cereali, noci, semi e cereali fortificati. Può essere utilizzata nel trattamento della dismenorrea primaria, grazie alla sua attività antiossidante che sopprime l'ossidazione dell'acido arachidonico, diminuendo la produzione di prostaglandine.³²⁻³⁴ Uno studio ha riportato che l'associazione vitamina E/acido mefenamico ha una maggiore efficacia nella riduzione della dismenorrea rispetto alle sostanze somministrate singolarmente.³⁵ In un altro studio in doppio cieco randomizzato veniva confrontata l'efficacia di un'associazione finocchio/vitamina E con ibuprofene, rilevando che il dolore era minore nel gruppo trattato con finocchio e

vitamina E, rendendo questa combinazione una valida alternativa per le pazienti che non possono fare uso di FANS.³⁶

L'assunzione di acidi grassi omega-3 per due mesi causa un efficace sollievo dal dolore. Questa conclusione è tratta da un piccolo studio (42 donne) che confrontava gli acidi grassi omega-3 con il placebo. Le donne assumevano anche meno farmaci durante il periodo di integrazione alimentare con olio di pesce. Solo 4 donne hanno riportato effetti collaterali (difficoltà a deglutire le capsule, nausea, esacerbazione dell'acne) e hanno interrotto il trattamento.³⁷

Anche la vitamina B6, da sola o in associazione con il magnesio, è efficace nel ridurre il dolore mestruale rispetto a un placebo. In questo studio la vitamina B6 è stata somministrata alla dose di 200 mg al giorno e il magnesio alla dose di 500 mg al giorno (da 10 a 13 donne in ciascun gruppo di trattamento).³⁸

La cannella 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.³⁹

Un'altra sostanza facilmente utilizzabile è il finocchio (*Foeniculum vulgare* Mill).⁴⁰ È stato dimostrato che sia i semi sia l'estratto, l'aneto, di questa pianta aumentano l'appetito e hanno proprietà digestive, lassative e antispastiche.⁴¹⁻⁴³ Il legame con i recettori della dopamina, unito all'azione antispastica, è probabilmente alla base della sua efficacia sul dolore mestruale.⁴⁵⁻⁴⁷

Sindrome premestruale

La sindrome premestruale (PMS) affligge milioni di donne. È 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 La PMS comporta sintomi fisici, psicologici e comportamentali come fatica, irritabilità, ansia, depressione, tensione mammaria, edemi, acne, aumentato dell'appetito, cefalea, sintomi gastrointestinali, vampate.^{49,50} In accordo con i criteri diagnostici proposti dall'American Psychiatric Association, 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 alle terapie farmacologiche, sono stati proposti trattamenti a base di vitamine, risultati sicuri ed efficaci. La vitamina 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 vitamina B1 è utilizzata per trattare nausea e vomito ed esercita un effetto positivo su depressione, fatica, dismenorrea e crampi muscolari.⁵³ Uno studio randomizzato in doppio cieco ha dimostrato che la somministrazione di vitamina B1 riduce i sintomi fisici e psichici della PMS rispetto al placebo.⁵⁴

Un altro possibile trattamento è il magnesio, in quanto è noto che la sua concentrazione all'interno degli eritrociti e dei leucociti di donne con PMS risulta diminuita rispetto alle altre donne.⁵⁵

Anche la vitamina B6, agendo sulla sintesi delle prostaglandine e degli acidi grassi e aumentando i livelli di serotonina e dopamina, può avere un ruolo nel trattamento della PMS. Alcuni ricercatori

hanno dimostrato come la carenza di vitamina B6 diminuisca la dopamina a livello renale e incrementi l'escrezione di sodio, con conseguente accumulo di liquidi, gonfiore ed edema.²⁴ Sebbene alcuni studi riportino un'associazione inversa tra i livelli di vitamina D e il rischio di depressione,^{56,57} fibromialgia,⁵⁸ dismenorrea⁵⁹ e fibromi uterini,^{60,61} l'utilità della supplementazione con vitamina D nella prevenzione e nel trattamento della PMS deve essere ancora chiarita. In uno studio è stata dimostrata, nelle donne che assumono 400 UI di vitamina D al giorno, una riduzione del 40% del rischio di PMS nei 2-4 anni successivi se paragonate alle donne che ne assumono 100 UI/die.⁶²

Iperandrogenismo

La PCOS è il più comune disordine endocrino delle donne in età riproduttiva, presente in una donna su cinque.⁶³ La PCOS ha molteplici implicazioni sulla salute della donna, principalmente riguardo le alterazioni del metabolismo (obesità, diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari), i rischi riproduttivi (infertilità, aborto, gravidanza e neonatali) e psicologici (ansia, depressione e stress). La patogenesi è sostenuta dalla insulino-resistenza che colpisce fino al 75% delle donne magre e fino al 95% delle donne obese. La prevenzione e la riduzione del sovrappeso con interventi sullo stile di vita rappresentano il trattamento evidence-based di prima linea. Le donne con PCOS cercano alternative terapeutiche e trattamenti complementari, tra cui integratori alimentari, per migliorare la loro salute, la fertilità e il benessere.^{64,65} I meccanismi endocrini della fitoterapia possono migliorare l'equilibrio ormonale nella PCOS e possono influenzare positivamente la regolarità delle mestruazioni.

Sono note correlazioni tra iperandrogenismo e vitamina D: le donne affette da irsutismo hanno concentrazioni inferiori di vitamina D rispetto ai controlli (17 vs 29 ng/ml, rispettivamente);⁶⁶ inoltre, donne con PCOS con irsutismo hanno concentrazioni più basse rispetto a donne senza PCOS né irsutismo (21,4 vs 26,8 ng/ml, rispettivamente).⁶⁷ Nelle donne con PCOS i livelli di vitamina D sono stati associati positivamente con i livelli di globulina legante gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin*, SHBG) e negativamente con il grado di irsutismo, il *Free Androgen Index* (FAI),⁶⁸⁻⁶⁹ il testosterone totale e il deidroepiandrosterone solfato.⁷⁰

Dai più recenti dati tuttavia risulta che l'integrazione con vitamina D non eserciti alcun effetto significativo sugli ormoni in termini di regolazione di glicemia, insulina, resistenza o sensibilità all'insulina. In uno studio su 28 donne, dopo somministrazione di vitamina D non è emerso alcun miglioramento, rispetto al placebo, relativamente a testosterone libero e totale, colesterolo, trigliceridi, lipoproteine ad alta e bassa densità e infiammazione.⁷¹

Un'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 mio-inositolo e il d-chiro-inositolo. Il mio-inositolo è l'isoforma dell'inositolo più abbondante in natura; da questo, grazie all'azione dell'enzima 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. Le donne con PCOS che assumono inositolo hanno un numero più alto di ovulazioni e tassi significativamente più alti di gravidanza rispetto a quelle trattate con placebo. Inoltre, l'inositolo apporta benefici sulla concentrazione di testosterone totale, androstenedione e SHBG, sebbene risulti poco efficace nel ridurre gli effetti dell'iperandrogenismo clinico rispetto a metformina. Si assiste anche al miglioramento del profilo metabolico (glicemia a digiuno, insulina a digiuno, insulino-resistenza, trigliceridi, colesterolo totale).⁷²⁻⁷⁴

Tra le sostanze naturali che si sono dimostrate in grado di esercitare un ruolo antinfiammatorio e insulino-sensibilizzante vi è l'acido alfa-lipoico, un potente antiossidante naturale e un cofattore enzimatico della catena respiratoria mitocondriale, in grado di migliorare il controllo della glicemia in pazienti affetti da diabete di tipo 2, presumibilmente grazie alla sua capacità di diminuire lo stress ossidativo nonché l'insulino-resistenza. È inoltre risultato in grado di ridurre in modo significativo il peso corporeo in pazienti obese tramite la riduzione dell'accumulo di trigliceridi nei tessuti periferici non adiposi. L'associazione tra mio-inositolo e acido alfa-lipoico è tra quelle che hanno un meccanismo di azione consono a migliorare il quadro sintomatologico delle donne affette da PCOS insulino-resistenti, in particolare nelle donne obese. Uno studio ha messo a confronto l'associazione di acido alfa-lipoico, mio-inositolo e metformina a basse dosi (1,7 g/die) con metformina ad alte dosi (3 g/die) in pazienti obese, affette da PCOS e insulino-resistenti. I risultati hanno evidenziato una maggiore efficacia dell'associazione acido alfa-lipoico, mio-inositolo e metformina a basse dosi nel migliorare l'iperandrogenismo, il BMI e l'HO-MA index e una riduzione degli effetti collaterali rispetto alla sola terapia con metformina ad alte dosi.⁷⁵

Due studi hanno analizzato il ruolo degli integratori a base di selenio vs placebo in 109 donne. In un caso l'integratore era associato a metformina. Un effetto positivo è stato riscontrato per glicemia a digiuno, insulino-resistenza, testosterone totale, SHBG e androgeni. Non è stato rilevato alcun effetto sull'insulina a digiuno. Il selenio in aggiunta a metformina non ha alcun effetto additivo sul testosterone libero, sull'infiammazione o sul tasso di gravidanze.^{76,77}

Uno studio ha esaminato la combinazione di *Cimicifuga racemosa* con clomifene citrato vs clomifene da solo, in 194 donne. È stato riscontrato un significativo miglioramento nel gruppo di pazienti trattate con l'associazione riguardo la riduzione dei giorni all'ovulazione (MD -3 giorni), tasso di gravidanza (RR 1,98), FSH mUI/l (MD 0,40), LH mUI/l (MD -2,3) e ridotto tasso di aborto spontaneo (RR 0,62).⁷⁸

Un altro studio ha evidenziato gli effetti della *Mentha spicata* vs *Matricaria recutita* (camomilla) nella riduzione della concentrazione di testosterone totale in 41 donne.⁷⁹

Prevenzione e trattamento della cellulite

Con il termine cellulite ci si riferisce a una locale alterazione della cute che acquisisce un aspetto a buccia d'arancia. Questa alterazione si forma a seguito della fuoriuscita dei lobuli di grasso dalla struttura di collagene e dalla penetrazione nel derma. Questo fenomeno si manifesta principalmente su fianchi, arti inferiori e addome. Il problema, che inizia solitamente nel periodo dell'adolescenza, è presente, con vari gradi, in circa il 90% delle donne.⁸⁰⁻⁸² Anche se il sovrappeso è un fattore di rischio, la cellulite non è tipica della sola obesità, in quanto ne sono affette anche donne con BMI normale. Ulteriori fattori di rischio sono predisposizione genetica, alterazioni ormonali, stile di vita sedentario, immobilità, fumo, alcol, dieta errata e stress; insufficienza venosa, patologie renali, alterazioni metaboliche e disturbi gastrointestinali sono tra le principali patologie associate alla cellulite.⁸³

L'esatta eziologia della cellulite è ancora materia di dibattito, ma la gran parte degli autori concorda nel ritenere responsabili l'alterazione della microcircolazione, la presenza di edema, l'ipertrofia degli adipociti, lo stress ossidativo, una persistente infiammazione e alterazioni della matrice extracellulare.⁸⁴⁻⁸⁸

La patogenesi potrebbe essere innescata da un'attivazione delle metallo-proteinasi (MMP) indotta dagli ormoni che, indebolendo le pareti capillari e interrompendo l'integrità della matrice extracellulare,⁸⁹ determinerebbero la fuoriuscita di liquidi dai vasi sanguigni, con attivazione di cellule infiammatorie e

ulteriore rilascio di MMP. Nel tentativo di riparare il danno, la matrice alterata diventa fibrosclerotica,⁸⁶ 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 circolazione.⁹⁰

Come prevenzione e trattamento della cellulite si utilizzano preparazioni fitoterapiche che hanno un effetto sul tessuto adiposo e sul tessuto connettivo e migliorano la microcircolazione. Possono essere usate per via orale, a livello topico o per via transdermica. La caffeina, la cui azione dimagrante è nota in letteratura, è in grado di attivare la lipolisi inibendo l'azione della fosfodiesterasi e aumentando i livelli di adenosina monofosfato negli adipociti.⁹¹ Numerosi studi sottolineano come l'associazione della caffeina ad altre preparazioni possa aumentarne gli effetti terapeutici. L'associazione di caffeina e di estratto di *N. nucifera* aumenta i benefici di una dieta equilibrata nel trattamento della cellulite,⁹² mentre l'associazione di caffeina, carnitina, forskolina e retinolo migliora i parametri della cellulite.⁹³ L'associazione di retinolo, caffeina e ruscogenina aumenta la microcircolazione migliorando quindi l'aspetto a buccia d'arancia.⁹⁴ Il retinolo, da solo, migliora 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.^{95,96}

La *Centella asiatica* è un comune ingrediente dei cosmetici anticellulite. Mentre le metilxantine (caffeina, teobromina, teofillina) hanno un effetto lipolitico documentato, 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. Uno studio istopatologico che coinvolgeva 35 pazienti ha valutato la grandezza degli adipociti nella regione gluteo-femorale e nella regione del deltoide. A 20 partecipanti 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.⁹⁷

Donne che fanno uso di contraccettivi orali

I contraccettivi orali (CO) sono i farmaci più usati dalle donne in periodo riproduttivo nei Paesi sviluppati⁹⁸ 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 ponderale.^{99,100} Tra i trattamenti naturali che potrebbero aiutare a ridurre questi effetti collaterali c'è la *Centella asiatica*, preparazione 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 antinfiammatorie), acido madecassico, tiamina, riboflavina, piridossina, vitamina K, aspartato, glutammato, serina, treonina, alanina, lisina, istidina, magnesio, calcio e sodio.¹⁰¹ La *Centella asiatica* ha effetti benefici sul sistema venoso: la frazione triterpenica della *Centella* è efficace nel migliorare le alterazioni della parete venosa nell'ipertensione venosa cronica e protegge l'endotelio.¹⁰² 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.

A partire dal 1960, un certo numero di studi ha suggerito che l'uso di CO abbia un impatto negativo sui livelli di folato.¹⁰³⁻¹⁰⁶ Tra i possibili meccanismi con cui i CO possono interferire con la riduzione dei livelli di folati ci sono sicuramente il malassorbimento, una maggiore escrezione nelle urine e un accelerato metabolismo dei folati attraverso l'induzione di enzimi microsomiali che richiedono acido folico.¹⁰⁷ 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 CO.

La vitamina B2, detta anche riboflavina, è una vitamina idrosolubile presente sia nei tessuti animali sia in quelli vegetali,¹⁰⁸ essenziale in quanto coinvolta in processi chiave del metabolismo, quali la crescita cellulare e la produzione di energia. Sotto forma di flavina mononucleotide (FMN) e flavina adenina dinucleotide (FAD), la vitamina B2 è fondamentale per una serie di reazioni che coinvolgono carboidrati, aminoacidi e lipidi, nonché nella conversione di acido folico e vitamina B6 nella loro forma attiva.^{108,109} La carenza di riboflavina è comune nelle donne in età fertile di livello socioeconomico basso, e l'uso di contraccettivi orali aggrava tale deficit.¹¹⁰ Uno studio ha dimostrato che gli integratori vitaminici inducono un significativo miglioramento nelle carenze preesistenti di vitamina B2 in donne in trattamento con CO a basso dosaggio.¹¹¹ Complessivamente, questi risultati suggeriscono che la supplementazione di vitamina B2 nelle donne che assumono CO può essere importante soprattutto nelle aree geografiche dove la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi è comune.¹¹²

La vitamina B6 è un insieme di sei composti coinvolti in numerose funzioni fisiologiche, tra cui più di 100 reazioni enzimatiche e il metabolismo delle proteine.¹¹³ La vitamina B6 ha inoltre un ruolo chiave nella biosintesi dei neurotrasmettitori; la carenza di vitamina B6 può causare bassi livelli di serotonina e alterazione della conversione del triptofano in niacina. La vitamina B6 è importante per mantenere livelli normali di omocisteina; inoltre, è coinvolta nella gluconeogenesi, nella glicogenolisi e nella formazione dell'emoglobina.¹¹⁴ È stato riportato che l'uso di CO diminuisce i livelli di vitamina B6: poiché bassi livelli di vitamina B6 sono associati a un aumentato rischio di tromboembolismo venoso e arterioso (TE), è possibile ipotizzare che l'uso di CO aumenti il rischio di TE anche con questo meccanismo¹¹⁵ e che sia quindi necessaria una supplementazione di questa vitamina.

La vitamina B12 (nota anche come cobalamina) è un nutriente essenziale che svolge un ruolo significativo nella sintesi e regolazione del DNA, ma anche nella produzione di acidi grassi. Numerosi studi hanno rilevato bassi livelli sierici di vitamina B12 in donne sottoposte a terapia contraccettiva.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Anche se vi è una stretta correlazione tra folati e vitamina B12, i meccanismi che determinano la riduzione della vitamina B12 sembrano essere diversi da quelli che causano bassi livelli sierici di folato; infatti la terapia con folati non corregge i bassi livelli sierici di vitamina B12 nelle donne che usano CO.¹⁰⁷

La vitamina C è una vitamina idrosolubile che agisce come cofattore in una serie di reazioni metaboliche che includono la sintesi di collagene, carnitina e catecolamine e nel metabolismo della tirosina; è inoltre coinvolta nel mantenimento degli ioni metallici (ferro e rame) nelle loro forme ridotte e serve come "spazzino" per i radicali liberi. La carenza di questa vitamina porta a una varietà di anomalie cliniche che includono lo scorbuto, scarsa guarigione delle ferite, instabilità vasomotoria e del tessuto connettivo. La concentrazione di vitamina C nelle piastrine e nei leucociti risulta ridotta nelle pazienti che usano contraccettivi orali; è stato infatti ipotizzato che gli estrogeni aumentino il metabolismo della vitamina C.¹²⁰⁻¹²³

Alcuni autori¹²⁴ hanno dimostrato che i CO combinati diminuiscono i livelli di tocoferoli nel plasma e, di conseguenza, hanno proposto un'integrazione di vitamina E per le donne che seguono questo tipo di trattamento.

■ Gravidanza

Periodo pregravidico

Il concepimento, l'impianto e lo sviluppo iniziale della gravidanza (embrionario e placentare) richiedono energia e micronutrienti, tra cui molte vitamine; un supporto nutrizionale, affiancato a una dieta equilibrata, è spesso consigliato dai ginecologi, sebbene le dosi esatte di questa supplementazione non siano state chiaramente definite. Il giusto apporto di micro- e macronutrienti preserva da patologie quali il parto pretermine e il basso peso alla nascita e sostiene il benessere della donna durante la gestazione.

Studi clinici hanno dimostrato come i multivitaminici, in epoca preconcezionale, siano protettivi nei confronti di patologie gravidiche quali la pre-eclampsia,¹²⁵ i rallentamenti di crescita e il parto pretermine,¹²⁶ ipotizzando che possano agire sullo sviluppo e la funzione placentare.^{127,128} L'utilizzo di acido folico, da solo o contenuto in un multivitaminico, è raccomandato prima della gravidanza e nelle fasi iniziali per il suo ruolo nella prevenzione dei difetti del tubo neurale.^{129,130} Nella **Tabella 1** sono illustrate le principali funzioni dei micronutrienti contenuti nei multivitaminici, il cui ruolo in epoca preconcezionale è tutt'ora oggetto di studio.

Tabella 1. Principali funzioni dei micronutrienti nel periodo preconcezionale

Micronutriente	Funzione
Folato	Implicato nella replicazione del DNA (ciclo cellulare)
Vitamina B12	Conversione di omocisteina in metionina come cofattore della metionina sintetasi
Vitamina B6	Metabolismo di aminoacidi, lipidi, e glicogeno come coenzima; implicata in gluconeogenesi e biosintesi di neurotrasmettitori
Vitamina 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

Gravidanza

Esistono in commercio numerosi integratori che, in varia misura e modalità, vengono prescritti alla donna in gravidanza senza che sia stata eseguita una valutazione dell'effettivo fabbisogno della donna, in modo da correlarlo con le sostanze presenti nel prodotto. Particolare attenzione dovrebbe essere

riservata all'anamnesi della donna. Conoscere le caratteristiche del ciclo mestruale, la familiarità per alcune patologie dismetaboliche quali diabete di tipo 2 o ipotiroidismo, lo stato della pressione arteriosa e l'indice di massa corporea è utile a personalizzazione la prescrizione di un integratore rispetto a un altro, in modo da correggere condizioni deficitarie (anemia sideropenica, carenza elettrolitica, pH urinario basso) e nello stesso tempo prevenire patologie neonatali e gravidiche.

Per rispondere al meglio all'aumento del fabbisogno nutrizionale della gravidanza un integratore alimentare deve prevedere la presenza di numerosi micronutrienti. Tra le varie vitamine assumono particolare rilievo quelle del complesso B, le vitamine A e D e l'acido folico o vitamina B9. L'acido folico, somministrato in concentrazioni adeguate (400 µg), agisce come promoter della formazione dei globuli rossi e come regolatore di un normale sviluppo fetale e delle cellule nervose. È raccomandato inoltre l'uso intermittente di ferro anche in donne non anemiche, al fine di compensare l'insorgenza dell'anemia fisiologica della gravidanza. È stimato che il 41,8% delle gravide di tutto il mondo soffre di anemia,¹³¹ di cui circa la metà ha un'anemia da carenza di ferro; le restanti cause sono da ricercarsi in stati carenziali di folato, vitamina B12, vitamina A e infezioni croniche.

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 vitamina B1, che possiede anche un'azione polimerizzante e vasodilatatrice.

La vitamina A risulta utile nel promuovere la crescita delle ossa e lo sviluppo dentale e nella prevenzione dei disturbi visivi: concentrazioni di 3600 UI esplicano al massimo le loro potenzialità senza essere teratogene. Recentemente è stato ipotizzato un ruolo preventivo della vitamina A nella formazione e nella 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 vitamina A sin dalle prime fasi è utile nel controllare la crescita dei miomi impedendo che raggiungano dimensioni tali da compromettere l'esito della gravidanza.

Sali minerali quali 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 possiede azioni antiacide, rinforza lo smalto dei denti, stimola la funzione muscolare e nervosa e normalizza il ritmo cardiaco. Lo zinco, oltre a promuovere una crescita regolare del feto, in associazione alle vitamine C ed E esercita una spiccata azione antiossidante, in grado di prevenire la pre-eclampsia.

Le donne affette da obesità e diabete gestazionale sono a rischio di malformazioni fetali dovute all'eccessivo passaggio placentare di nutrienti che si rilevano embriotossici mediante processi di stress ossidativi: in questi casi, l'azione antiossidante degli integratori sembrerebbe essere di fondamentale supporto in associazione a una dieta ipocalorica.

Va infine ricordato che alla base di un buono stato di salute e del benessere psicofisico in gravidanza deve esserci una dieta sana e bilanciata, in particolare per le pazienti più a rischio. Alcune categorie di donne sono infatti più esposte a carenze nutrizionali: le obese hanno un rischio aumentato di deficit di vitamina D, le fumatrici hanno livelli più bassi di DHA nel latte materno e le donne che seguono una dieta vegetariana/vegana hanno un maggior rischio di carenza di vitamine B12 e D e calcio.

Per ogni paziente, dunque, andrebbe svolta un'attività di screening per l'individuazione di possibili stati carenziali alimentari e fornita una dieta personalizzata.

Postpartum

Durante la delicata fase del puerperio è spesso necessaria un'integrazione nutrizionale simile a quella della gravidanza per supportare l'allattamento e il recupero fisico dopo il parto. Il ferro consente un più rapido ripristino dei normali livelli di emoglobina. Dal momento che la vitamina A non passa la barriera placentare durante la gravidanza, il neonato si affida sulla disponibilità di vitamina A nel latte materno per formare i suoi depositi, mantenere una crescita rapida e armoniosa e sviluppare il sistema immunitario.^{133,133} Durante l'allattamento infatti una grande percentuale della vitamina A della dieta è diretta alla ghiandola mammaria materna anziché al fegato, al contrario di quanto avviene al di fuori dell'allattamento.¹³⁴

Come nel caso della vitamina A, i livelli circolanti di vitamina E alla nascita sono molto bassi. Di conseguenza l'assunzione di vitamina E attraverso il latte è di massima importanza per fornire al neonato un'adeguata difesa antiossidante e per stimolare lo sviluppo del sistema immunitario.¹³⁵⁻¹³⁷

■ Menopausa

Perimenopausa

Durante la vita fertile, gli estrogeni regolano la sintesi, la liberazione e il metabolismo di numerosi neurotrasmettitori, tra i quali la dopamina e la melatonina, responsabili della modulazione dei sistemi ipotalamico e limbico. L'iniziale decremento degli estrogeni in perimenopausa causa l'alterazione della funzione di molti sistemi della donna, *in primis* termoregolazione, stabilità vasomotoria e ritmo sonno-veglia.^{138,139}

Alcuni sintomi sono tipici della carenza estrogenica (sintomi vasomotori, disturbi del sonno, disturbi del trofismo urogenitale, disturbi della minzione), mentre i disturbi psicologici ed emotivi (ansia, irritabilità, depressione, ridotta capacità di concentrazione, senso di fatica) non sono esclusivamente riconducibili alla carenza estrogenica. Le modificazioni dell'immagine corporea (atrofia cutanea, aumento ponderale, aumento della circonferenza addominale) possono avere ripercussioni negative sulla vita sociale e relazionale delle donne influenzando negativamente la qualità di vita (**Tabella 2**).

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

In questo contesto la medicina ha proposto, negli ultimi anni, nuovi strumenti di indagine e strategie terapeutiche, non più limitati esclusivamente alla rilevazione dei segni fisici e di laboratorio, ma aperti a valutare lo stato soggettivo di salute della donna che aiutino a stimare meglio i potenziali benefici di

terapie sostitutive e supporti nutrizionali. 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.¹⁴⁰

Negli ultimi anni si sono affermati come terapie i fitoestrogeni, prodotti nutraceutici che oltre a rappresentare una buona alternativa alla terapia ormonale sostitutiva si sono dimostrati in grado di esercitare una spiccata attività antiossidante e antinfiammatoria. I fitoestrogeni esercitano un effetto proestrogenico se il livello di estrogeni circolanti è basso e un effetto antiestrogenico quando la concentrazione di estrogeni è alta. Un recente studio randomizzato giapponese ha dimostrato che gli isoflavoni (cumestrol, daidzeina, genisteina) hanno anche un effetto sui sintomi psicologici della menopausa.¹⁴¹ Gli isoflavoni, pur presentando un'elevata affinità verso i recettori per gli estrogeni, possiedono un'attività estrogenica molto debole, circa 1000-10.000 volte inferiore alla loro controparte endogena (estradiolo). In particolare, la daidzeina ha un effetto simil-estrogenico che dipende dal suo assorbimento intestinale: l'effetto dipende dalla metabolizzazione da parte dei batteri intestinali a equolo. Tra le donne solo il 30-50%, per lo più asiatiche e vegetariane, ha una flora intestinale capace di produrre equolo dalla digestione dei prodotti della soia. La somministrazione di equolo (10-20 mg/die) sembra essere efficace nel ridurre la frequenza delle vampate di calore e ancor più efficace nell'alleviare i dolori muscolari e articolari nelle donne in menopausa. L'equolo ha un ruolo anche nella riduzione di ansia, depressione e stanchezza, previene le malattie cardiovascolari, riduce il riassorbimento osseo e aumenta la densità di massa ossea.¹⁴²

Per essere efficace, l'integrazione nutraceutica richiede non solo un processo di assorbimento completo, ma anche la giusta associazione tra diversi principi attivi. In particolare, appaiono interessanti le proprietà mostrate da due flavonoidi, resveratrolo e quercetina. Il resveratrolo, un bioflavonoide che si trova naturalmente nell'uva, ha bassa biodisponibilità ed è in grado di legarsi in minima parte ai recettori degli estrogeni. È noto per la sua azione antiossidante e antinfiammatoria e per la sua capacità di stimolare l'ossido nitrico sintetasi endoteliale. Il resveratrolo è in grado di eliminare i radicali liberi, che possono a loro volta alterare i processi di perossidazione lipidica. La quercetina è un composto flavonoide, presente in molte verdure, che ha proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Arteaga et al. hanno dimostrato che la quercetina ha una potente attività antiossidante, superiore a quella dell'estradiolo. La quercetina inoltre agisce sinergicamente con l'equolo per contrastare gli effetti della menopausa sul rischio cardiovascolare.¹⁴³

Gli integratori che contengono, oltre ai fitoestrogeni, vitamina 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. 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 postmenopausa.

Tra le sostanze naturali più esaminate meritano particolare menzione alcune sostanze quali magnolia e lattobacilli che, insieme alla vitamina D e al calcio, agiscono sui disturbi che le donne lamentano più frequentemente.¹⁴⁴ In particolare, la magnolia possiede spiccate proprietà anti-ansio gene¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ e riduce la sensazione di stanchezza e astenia, migliorando la qualità del riposo. I principi attivi responsabili sono il magnolio e l'honokiolo che hanno capacità modulanti sui recettori GABA-A del sistema limbico cerebrale, che rappresenta 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 calmanti, miorilassanti e riequilibranti.

Postmenopausa

Il protrarsi della condizione di ipoestrogenismo in menopausa provoca a livello vaginale numerose alterazioni (riduzione dello spessore della mucosa vaginale, ridotta concentrazione di glicogeno cellulare, scomparsa dei fornici e delle pliche vaginali), che esitano in atrofia vulvo-vaginale e sindrome genito-urinaria, con conseguenze negative sulla vita di relazione, sulla vita sessuale e sulla qualità di vita. Lo stato postmenopausale è significativamente associato al rischio di sindrome metabolica, indotta dai cambiamenti fisiologici nel metabolismo dei lipidi e del glucosio che si verificano in questo periodo. Le donne in menopausa hanno livelli di colesterolo totale, LDL e trigliceridi più alti e livelli più bassi di colesterolo HDL. Inoltre, si verifica un aumento della glicemia a digiuno e dell'insulino-resistenza.

Tutte le terapie a base di integratori alimentari, in particolar modo se assunti durante la menopausa, per avere effetti tangibili richiedono tempi lunghi di somministrazione; è dunque necessario effettuare un adeguato counselling con la donna e, in base ai sintomi e alle esigenze, consigliare il prodotto più adeguato, non solo in base al meccanismo d'azione, ma anche considerando modi, tempi e vie di somministrazione.

■ Bellezza

L'uso del termine "bellezza" viene associato a uno stato di benessere psicofisico che è proprio di una giovane donna, ancora in età fertile, in presenza di una normale produzione ormonale da parte delle ovaie e in particolare di estrogeni, a cui vengono attribuite le principali azioni positive su organi, apparati e tessuti femminili. Gli estrogeni, come ampiamente dimostrato, esercitano molti effetti positivi sulla fisiologia della pelle attraverso un'azione diretta su cheratinociti e fibroblasti;¹⁴⁸ questi effetti sono confermati dal fatto che l'invecchiamento cutaneo in postmenopausa risulta accelerato.¹⁴⁹ Gli estrogeni non solo aumentano il contenuto e la qualità del collagene a livello della cute, ma incrementano lo spessore e la vascolarizzazione della cute stessa. Questo effetto risulta correlato principalmente alla modulazione della perossidazione lipidica e viene esercitato attraverso la riduzione della formazione di radicali liberi. I fitoestrogeni, di cui è stato scritto nei paragrafi precedenti, rappresentano, pertanto, una valida alternativa per la prevenzione e il trattamento dell'invecchiamento cutaneo.¹⁵⁰

Il processo dell'invecchiamento cellulare ha inizio con l'*inflammaging*, che indica uno stato di infiammazione basale che va avanti di pari passo con il processo di invecchiamento. I meccanismi alla base dell'*inflammaging* dipendono dal sovrapporsi di più fattori: età, stress, alimentazione sbagliata, fumo, alcol, obesità e stile di vita sedentario, a cui spesso si associa una condizione di iperinsulinemia. Esistono numerosi nutraceutici particolarmente attivi nel controllo dell'*inflammaging*, che permettono di attuare strategie di prevenzione dell'invecchiamento. Il meccanismo d'azione di questi prodotti nutraceutici si basa sulla capacità di mantenere in equilibrio il sistema antiossidante, contrastando l'infiammazione che deriva dalla presenza di concentrazioni eccessive di radicali liberi. La prevenzione in tal senso si attua non solo sui danni visibili dell'invecchiamento, quello che il tempo lascia sulla nostra pelle, ma anche sugli effetti negativi legati all'invecchiamento precoce.

Il processo dell'invecchiamento cellulare è un processo fisiologico che può essere accelerato e incrementato dall'esposizione a fattori proinfiammatori di tipo ambientale e nutrizionale, nonché dallo

stress cronico. La vita in città ad alto tasso di inquinamento atmosferico, lo stress psicologico legato al lavoro, l'eccessivo consumo di grassi saturi sono tutti aspetti dello stile di vita che possono accelerare e peggiorare l'invecchiamento e che si traducono in un aspetto somatico della pelle, in particolare quella del viso, che appare ridotta in consistenza ed elasticità, opaca e rugosa. Per il corpo umano non è semplice difendersi dagli innumerevoli e dannosi effetti degli agenti esterni: il sistema immunitario, per reagire agli attacchi che provengono dall'esterno, attiva la risposta infiammatoria. Sebbene l'infiammazione sia un meccanismo utile alla difesa dell'organismo per contrastare infezioni e traumi, quando protratta si cronicizza, determinando iperproduzione di radicali liberi e innescando, in tal modo, un circolo vizioso che si autoalimenta. Strategie utili a contrastare questo processo consistono nel modificare lo stile di vita: correggere le abitudini alimentari, evitare il fumo e l'abuso di alcol e ridurre l'esposizione ai raggi UV.

Quando l'organismo, pur producendo sostanze endogene per la riduzione dei radicali liberi, non riesce a contrastarne l'effetto, è utile fare ricorso agli integratori alimentari come forma di difesa esogena. Gli integratori più completi contengono sostanze come il glutathione, un tripeptide naturale composto da tre amminoacidi, che garantisce un potente effetto contro i radicali liberi. Questo antiossidante ha anche la capacità di attivare altri antiossidanti come la vitamina C e la vitamina E; a livello epatico protegge il tessuto eliminando le tossine nel tratto gastrointestinale prima che vengano assorbite.¹⁵¹

Le vitamine E e C, insieme a carotenoidi e polifenoli, sono molto utili per le donne in quanto agiscono a più livelli e sono presenti nella maggior parte dei prodotti nutraceutici. In particolare, la vitamina E è molto efficace nel prevenire i danni indotti dai ROS (specie reattive dell'ossigeno) e dai raggi UV. Sembra inoltre che abbia potenzialità antinfiammatorie, soprattutto se associata alla vitamina C che agisce a livello della cute e ottimizza la sintesi di collagene.¹⁵²

La vitamina C facilita l'assorbimento del ferro, è necessaria per sintetizzare il collagene ed è in grado di rafforzare la densità minerale ossea, le cartilagini, i muscoli e i vasi sanguigni.

Un ruolo importante nel campo della bellezza è svolto dalle creme che, in molti casi, contengono il coenzima Q10, un antiossidante liposolubile che agisce soprattutto a livello mitocondriale. Studi in vitro hanno dimostrato l'efficacia di questa sostanza nel sopprimere l'espressione di enzimi litici, come le collagenasi, responsabili della degradazione della matrice extracellulare e della conseguente comparsa di rughe e solchi cutanei.¹⁵³

L'acido ialuronico rappresenta la molecola più utilizzata nel settore della medicina estetica per i suoi benefici riguardo il ringiovanimento della pelle e l'appiattimento delle rughe che si formano a causa di un ridotto spessore e di una ridotta idratazione della cute dovuti all'invecchiamento. Il licopene è un'altra sostanza, carotenoide, contenuta nelle creme che protegge la pelle del viso dagli insulti infiammatori fotoindotti. Infine, è anche importante la scelta di una buona crema, che non può prescindere dalla conoscenza di ciò che realmente faccia bene alla pelle e dalla capacità di saper escludere tutte quelle sostanze, quali siliconi, butilene e poloxamer, non utili alla cura della cute e talvolta addirittura dannosi per il sistema immunitario e respiratorio.

■ 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, et al. 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):266-81.
4. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, 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, et al. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breast-fed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months. *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 Washington, DC, D. National Academies Press, 2012.
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. Dodiuk-Gad RP. Sustained effect of short-term calcium supplementation on bone mass in adolescent girls with low calcium intake. *Am J Clin Nutr* 2005;81:168-74.
13. Boskey AL, Rimnac CM, Bansal M, et al. 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. *Magnesium Research* 1988;1:85-7.
15. Carpenter TO. Disturbances of vitamin D metabolism and action during clinical and experimental magnesium deficiency. *Magnesium Research* 1988;1:131-9.
16. Anast CS, Gardner DW. Magnesium metabolism. In: Disorders of mineral metabolism. Vol III. San Diego, Academic Press, 1995:423.
17. Wallach S. Magnesium exchangeability and bioavailability in magnesium deficiency. In: Altura BM, Durlach J, Seelig MS (eds). Magnesium in cellular processes and medicine. Basel, Karger, 1985:27.
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, et al. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:933-40.
21. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC, National Academy Press, Office of News and Public Information, 1997.
22. Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnesium Research* 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, Motlagh SH, Nemati S, et al. Effects of Magnesium and Vitamin B6 on the Severity of Premenstrual Syndrome Symptoms. *J Caring Sci* 2012;1(4):183-9.
25. Lassi ZS, Moin A, Das JK, et al. Systematic review on evidence-based adolescent nutrition interventions. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1393(1):34-50.
26. Ahmed F, Khan MR, Jackson AA. Concomitant supplemental vitamin A enhances the response to weekly supplemental iron and folic acid in anemic teenagers in urban Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 2001;74:108-15.
27. Berek Y. Novak's Gynecology, 14th ed. Philadelphia, Wilkins company, 2007:516-9.
28. Sperroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2009:473.
29. 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.
30. 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.

31. Gokhale LB. Curative treatment of primary (spasmodic) dysmenorrhoea. *Indian J Med Res* 1996;103:227-31.
32. Wu D, Mura C, Beharka AA, et al. Age-associated increase in PGE 2 synthesis and COX activity in murin macrophages is reversed by vitamin E. *Am Physiol Soc* 1998;661-6.
33. 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.
34. Ziaei S, Faghizadeh S, Sohrabvand F, et al. 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.
35. Iaghmaii 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.
36. Nasehi M, Sehhatie F, Zamanzadeh V, et al. 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):355-65.
37. Harel Z, Biro FM, Kottenhahn RK, Rosenthal SL. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(4):1335-8.
38. Pattanittum P, Kuyanone N, Brown J, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Mar 22;3.
39. Jaafarpour M, Hatefi M, Najafi F, et al.. The effect of cinnamon on menstrual bleeding and systemic symptoms with primary dysmenorrhea. *Iran Red Crescent Med J* 2015;17(4):e27032.
40. Mir HH. Application of plants in prevention and treatment of disease, 2nd ed. Vol. 2. Tehran Islamic culture press, 1996:234-8.
41. Zargari A. Herbal remedies, 5th ed. Vol. 2. Tehran University press, 1991:553-6.
42. Valenth ZH. Herbal remedies, Treatment by plants. Tehran Rah Kamalco, 2002:247.
43. Ahmadi L, Baher Niz Z, Barazande Kamkar M, et al. Iran herbal and aromatic remedies, Forest research center. Alavi Publisher, 2001:13.
44. Khorshidi N. Clinical effects of essential oil on primary dysmenorrhea. *Iran J pharmacist Skill* 2003;2:89-93.
45. Alexandrovich I. The effect of Fennel (*Foeniculum Vulgar*) seed oil emulsion in infantile. *Alternate Therap Health Med* 2003;9:58.
46. Ostad SN, Soodi M, Sariffzadeh M, et al. The effect of fennel essenial oil on uterine contraction as a model for dysmenorrheal, pharmacology and toxicology study. *J Ethnopharmacol* 2001;76:299-304.
47. Fleming T. PDR for Herbal medicines, 2nd ed. Montvale (NJ), Medical Economics Company, 2000:302-4.
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. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:531-46.
50. Berek Y. Novak's Gynecology, 14th ed. Philadelphia, Wilkins company, 2007.
51. Gharekhani P, Sadatian SA. Cardinal Manifestations & Management of Diseases (CMMD), 2nd ed. Noure Danesh Publication, 2005:125-45.
52. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, et al. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318(7195):1375-81.
53. McCormick DB. Thiamin. In: Shils ME, Young VR (Eds.), *Modern nutrition in health and disease*, 6th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1998:355-61.
54. Abdollahifard S, Rahmadian 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, O'Brien S. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Reprod Med* 2008;18:29-32.
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, et al. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2007;26:551-4.
58. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Forger NG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of premenstrual syndrome in a prospective cohort study. *BMC Women's Health* 2014;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, Vigano P, 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, et al. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1246-52.
63. March WA, Moore VM, 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. Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, et al. Diagnostic and treatment characteristics of polycystic ovary syndrome: descriptive measurements of patient perception and awareness from 657 confidential self-reports. *BMC Womens Health* 2001;1(1):3.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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 Clin Exp* 2021;60:1475-81.
70. 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.
71. Raja-Khan N, Shah J, Stetter CM, et al. High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled pilot trial. *Fertil Steril* 2014;101(6):1740-6.
72. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2017;25;17(1):500.
73. De Leo V, Tosti C, Cappelli V, et al. Combination inositol and glucomannan in PCOS patients. *Minerva Ginecol* 2014;66(6):527-33.
74. Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, et al. 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.
75. Cappelli V, Di Sabatino A, Musacchio M, De Leo V. Valutazione di una nuova associazione tra insulino sensibilizzanti e acido α -lipoico in donne obese affette da PCOS. *Minerva Ginecol* 2013;65:1-2.
76. Razavi M, Jamilian M, Kashan ZF, et al. Selenium supplementation and the effects on reproductive outcomes, biomarkers of inflammation, and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res* 2015;47:1-7.
77. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, et al. 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.
78. Shahin AY, Mohammed SA. Adding the phytoestrogen *Cimicifugae Racemosae* to clomiphene induction cycles with timed intercourse in polycystic ovary syndrome improves cycle outcomes and pregnancy rates-a randomized trial. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(0):1-6.
79. Grant P. Spearmint herbal tea has significant anti-androgen effects in polycystic ovarian syndrome. A randomized controlled trial. *Phytother Res* 2010;24(2):186-8.
80. 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.
81. Rawlings AV. Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci* 2006;28(3):175-90.
82. 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.
83. Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(4):251-62.
84. Kruglikov I. The pathophysiology of cellulite: can the puzzle eventually be solved? *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 2012;2(1):1-7.
85. Terranova F, Berardesca E, Maibach H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. *Int J Cosmet Sci* 2006;28(3):157-7.
86. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):361-70.
87. Hexsel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for cellulite. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(3):167-70.
88. 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.
89. Pugliese PT. The pathogenesis of cellulite: a new concept. *J Cosmet Dermatol* 2007;6(2):140-2.
90. Draelos ZD. The disease of cellulite. *J Cosmet Dermatol* 2005;4(4):221-2.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
 95. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res* 2001;44(3):183-93.
 96. Incandela L, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. Microcirculation after standardized application of Essaven gel on normal skin – a placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 2001;52 Suppl 3:S5–S10.
 97. 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.
 98. Brunton LI, Blumenthal Dk, Murri N, et al. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, XII ed. New York, McGraw-Hill, 2011.
 99. 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.
 100. Smals AG. Fluid retention with oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:476-8.
 101. 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.
 102. Incandela L, Cesarone MR, Cacchio M, et al. Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. *Angiology* 2001;52(Suppl 2):S9-13.
 103. 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.
 104. Paton A. Oral contraceptives and folate deficiency. *Lancet* 1969;1:418.
 105. 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.
 106. 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.
 107. Shojania AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. *Can Med Assoc J* 1982;126:244-7.
 108. Brody T. Riboflavin. In: *Nutritional Biochemistry*. San Diego, Academic Press, 1999.
 109. WHO. World Health Organization: Vitamin and mineral requirements in human nutrition. WHO Library, 1998.
 110. Briggs M. Oral contraceptives and vitamin nutrition. *Lancet* 1974;1:1234-5.
 111. Bamji MS, Prema K, Jacob CM, et al. Vitamin supplements to Indian women using low dosage oral contraceptives. *Contraception* 1985;32:405-16.
 112. Thorp VJ. Effect of oral contraceptive agents on vitamin and mineral requirements. *J Am Diet Assoc* 1980;76:581-4.
 113. McCormick D. Vitamin B6. In: Bowman RR (ed). *Present Knowledge in Nutrition*, IX ed. Washington DC, International Life Sciences Institute, 2006.
 114. Mackey A, Davis S, Gregory J. Vitamin B6. In: Shils M et al. (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*, X ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 115. Lussana F, Zighetti MI, Bucciarelli P, et al. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res* 2003;112:37-41.
 116. Wortalik LF, Metz EN, Lobuglio AF, Balcerzak SP. Decreased serum B 12 levels with oral contraceptive use. *JAMA* 1972;221:1371-4.
 117. Sutterlin MW, Bussen SS, Rieger L, et al. 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.
 118. 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.
 119. Shojania AM, Wylie B. The effect of oral contraceptives on vitamin B12 metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:129-34.
 120. Veninga KS. Effects of oral contraceptives on vitamins B6, B12, C, and folacin. *J Nurse Midwifery* 1984;29:386-90.
 121. Matsui MS, Rozovski SJ. Drug-nutrient interaction. *Clin Ther* 1982;4:423-40.
 122. Webb JL. Nutritional effects of oral contraceptive use: a review. *J Reprod Med* 1980;25:150-6.
 123. WHO. *Advances in methods on fertility regulation*. World Health Organization, 1975.
 124. Briggs M. Vitamin E status and oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1975;28:436.
 125. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, et al. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2006;164:470-7.
 126. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, et al. 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.

127. 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.
128. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, et al. 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.
129. 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.
130. Nohr EA, Olsen J, Bech BH, et al. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate. *Int J Epidemiol* 2014;43:174-84.
131. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008.
132. 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.
133. Sapin V, Chaïb S, Blanchon L, et al. Esterification of vitamin A by the human placenta involves villous mesenchymal fibroblasts. *Pediatr Res* 2000;48:565-72.
134. 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.
135. Nemeč M, Butler G, Hidiroglou M, et al. 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.
136. 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.
137. Léger CL, Dumontier C, Fouret G, et al. 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.
138. Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause* 1999;6:282-9.
139. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:52-86.
140. Genazzani AR, Gambacciani M. *Premenopausa e Menopausa. Fisiopatologia, clinica e terapia*. Roma, CIC Edizioni internazionali, 2000.
141. Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, et al. Low-dose isoflavone aglycone alleviates psychological symptoms of menopause in Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(3):609-15.
142. Villa P, Amar ID, Bottoni C, et al. The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(4):791-801.
143. Arteaga E, Villaseca P, Rojas A, et al. Phytoestrogens possess a weak antioxidant activity on low density lipoprotein in contrast to the flavonoid quercetin in vitro in postmenopausal women. *Climacteric* 2004;7(4):397-403.
144. Mucci M, Carraro C, Mancino P, et al. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. *Minerva Ginecol* 2006;58(4):323-34.
145. 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.
146. Kalman DS, Feldman S, Feldman R, et al. 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;7:11.
147. Seo JJ, Lee SH, Lee YS, 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.
148. Thronton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002;11:487-502.
149. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000;29:107-7.
150. Richardson TE, Yu AE, Wen Y, et al. Estrogen prevents oxidative damage in the mitochondria in Friedreich's ataxia skin fibroblasts. *PLoS One* 7 2012;3452-600.
151. Cai Z, Zhang J, Li H. Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging Clin Exp Res* 2018;10:1086-9.
152. Panickar KS, Jewell DE. The beneficial role of anti-inflammatory dietary ingredients in attenuating markers of chronic low-grade inflammation in aging. *Hum Mol Biol Clin Investig* 2015;23:59-70.
153. Suggs A, Oyetakin-White P, Baron ED. Effect of botanicals on inflammation and skin aging: analyzing the evidence. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13:168-76.

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

Andrea Poli

Presidente Nutrition Foundation of Italy, Milano

■ **Introduzione: i presupposti evoluzionistici del rischio cardiovascolare**

Nonostante negli ultimi anni si sia osservata una significativa riduzione della loro incidenza (che sostanzialmente conferma la validità delle strategie di prevenzione messe in atto al proposito),¹ le malattie cardiovascolari su base aterosclerotica continuano a rappresentare nel mondo moderno una delle principali cause 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 nella popolazione.²

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 costi sanitari e sociali pure estremamente elevati. 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 il tempo per generare e crescere, fino a renderla autonoma, la generazione successiva. Si tratta quindi di malattie che non rappresentano in alcun modo un rischio per la continuazione della specie (la generazione successiva è già, appunto, 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 invece antagonizzate dai meccanismi dell'evoluzione descritta da Darwin. Una maggiore aggregazione piastrinica (che al giorno d'oggi rappresenta soprattutto un evidente fattore di rischio per la trombosi, e quindi per tutte le malattie cardiovascolari) rappresentava invece probabilmente in passato più 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 evolutivisticamente protette, rappresentano un tipico ambito di intervento 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 danno potenziale, da sorvegliare e se necessario controllare per tutta la vita. 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.³

■ Il ruolo causale delle lipoproteine LDL

La prevenzione delle malattie cardiovascolari, tipiche dell'età adulta o avanzata (la grande maggioranza degli eventi sia cardio- sia cerebrovascolari colpisce infatti, come si ricordava, oltre i 60 anni, e nella popolazione femminile in genere oltre i 70) 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 caregiver.

In questo contesto, le osservazioni epidemiologiche e 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 l'infarto, e l'efficacia della riduzione dei livelli plasmatici di tali lipoproteine nella riduzione del rischio stesso. Molte evidenze confermano il ruolo causale dei livelli di queste lipoproteine nell'aterosclerosi, e suggeriscono che ogni riduzione della colesterolemia legata alle LDL, con qualunque intervento ottenuta, induca nel tempo una riduzione proporzionale del rischio coronarico e, più in generale, cardiovascolare.⁴ Gli studi di randomizzazione mendeliana, condotti da numerosi gruppi di ricerca,⁵ hanno fornito un solido supporto concettuale a questo approccio, confermando che ogni variazione dei livelli plasmatici delle LDL geneticamente indotta (per la presenza di specifici polimorfismi, o SNP) si associa a una variazione nella stessa direzione del rischio coronarico, confermando così la natura causale della relazione tra colesterolo LDL ed eventi. Gli stessi studi hanno anche mostrato come una riduzione dei livelli delle LDL geneticamente indotta (e quindi in tutta evidenza operativa sin dalla nascita) causi una riduzione del rischio sensibilmente maggiore di quella ottenibile se la stessa variazione è stata invece indotta da un intervento dietetico o farmacologico attivato in età adulta o avanzata, confermando l'importanza della tempestività di questi interventi, e inducendo alcuni autori ad affiancare il concetto del “the sooner, the better” a quello, ben noto, del “the lower, the better”.⁶

Alcuni studi molto recenti suggerirebbero in realtà di spostare il focus degli interventi di natura preventiva dai livelli del colesterolo legato alle LDL a quelli dell'apoB, la proteina contenuta, in una singola copia, in ogni lipoproteina LDL.⁷ Il rapporto tra colesterolo e apoB nelle LDL è tuttavia sostanzialmente stabile (e i due valori forniscono quindi, in prima approssimazione, la stessa informazione): ciò consente di continuare a utilizzare per ora (come indicato da tutte le linee guida più recenti) il colesterolo LDL come valore guida del rischio cardiovascolare.

Alla luce di questo solido complesso di evidenze è quindi ragionevole assumere (pur in assenza, per la maggior parte di questi prodotti, di studi di intervento controllati) che un uso protratto nel tempo dei numerosi integratori alimentari dotati di una documentata efficacia su tale parametro consentirà di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti che li assumono. Verranno discussi, al proposito, gli effetti dei fitosteroli, degli integratori a base di riso rosso fermentato, del beta-glucano e della berberina.

Gli steroli vegetali, o fitosteroli

Gli steroli vegetali, o fitosteroli, sono composti con una struttura molecolare molto simile a quella del colesterolo (da cui differiscono solamente per la conformazione della catena laterale), presenti in quantità variabili in tutti gli alimenti di origine vegetale.⁸ 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 denominata NPC1L1.⁹ 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) sono controllati 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, forza il fegato ad aumentare la sintesi endogena, ma anche l’espressione dei recettori per le LDL presenti sulla superficie degli epatociti, aumentando la captazione di queste lipoproteine e abbassandone quindi la concentrazione nel plasma.

I fitosteroli, dopo il loro ingresso nella cellula intestinale “a bordo” delle micelle miste, vengono in larga parte – a differenza del colesterolo, che viene avviato al fegato – riespuli da trasportatori specifici nel lume intestinale, dove possono quindi competere nuovamente con l’assorbimento di altre molecole del colesterolo stesso. I fitosteroli non vengono quindi di fatto assorbiti, e i loro livelli nel sangue sono, di conseguenza, in genere bassi o molto bassi. 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, ormai ben definita sul piano quantitativo,¹⁰ prevede che, per ottenere un significativo effetto ipocolesterolemizzante, vengano assunte quantità di fitosteroli dell’ordine di almeno 1,5 g/die, che si sommano ai 300-400 mg/die assunti con gli alimenti vegetali; tale dose va ottimalmente 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 ne massimizzano l’efficacia.¹¹

Alle dosi ricordate (1,5-2,0 g/die) i fitosteroli riducono la colesterolemia LDL del 9-10% circa;¹² tale riduzione, se protratta nel tempo, indurrà un’analogia riduzione 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); è interessante sottolineare come alcuni studi suggeriscano inoltre che l’assorbimento del colesterolo possa rappresentare un processo potenzialmente più pericoloso della sua sintesi endogena,¹³ probabilmente per la possibilità che i meccanismi dell’assorbimento stesso possano veicolare all’interno della cellula intestinale, e successivamente al fegato, molecole potenzialmente tossiche come gli ossisteroli. Secondo questa visione, che gode di alcuni supporti sperimentali, l’inibi-

zione dell'assorbimento del colesterolo potrebbe quindi comportare un vantaggio proporzionalmente maggiore rispetto a quello attribuibile alla sola riduzione della colesterolemia LDL che esso indurrebbe.

I fitosteroli possono anche efficacemente sinergizzare con le statine, i farmaci più impiegati nel controllo della colesterolemia. Essi 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, a una quadruplicazione del dosaggio della statina impiegata. Tale associazione va comunque realizzata sotto il diretto controllo del medico. Secondo uno studio molto recente possono sinergizzare anche con il beta-glucano, che verrà analizzato più avanti.¹⁴

Riso rosso fermentato

Il riso rosso fermentato, ormai molto popolare nel nostro Paese, rappresenta il prodotto, purificato, di un fungo (*Monascus purpureus*) che fermentando il comune riso bollito produce una gamma di prodotti (alcuni di colore rosso brillante) tra cui una molecola ad attività inibitoria sulla sintesi epatica del colesterolo, la monacolina K.¹⁵ 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 sembra infatti superiore rispetto a quanto si osserva per analoghi dosaggi del farmaco stesso.¹⁶

A dosi che apportano tra 3 e 10 mg/die di monacolina K, il riso rosso fermentato riduce la colesterolemia LDL del 15-25%; l'effetto sulla trigliceridemia è crescente al crescere dei livelli della trigliceridemia basale, mentre gli effetti sulla colesterolemia HDL sono di modesta ampiezza.¹⁷ 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, sia soprattutto la possibilità di ridurre, grazie al controllo del profilo lipidico, l'incidenza di recidive coronariche.¹⁸ Il riso rosso fermentato ha indotto in questo studio un'ampia riduzione della colesterolemia LDL, e questo si è tradotto, nei circa 4 anni di durata dello studio stesso, 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 rispetto ad altre statine;¹⁹ questo buon profilo di sicurezza e tollerabilità si tradurrebbe anche in una maggiore adesione del paziente allo schema terapeutico prescritto, anche in pazienti con scarsa tolleranza o intolleranza nei confronti delle statine classiche.¹⁷

Il tema della sicurezza dei prodotti a base di riso rosso fermentato è stato oggetto, negli anni recenti, di numerose valutazioni. Come ci si poteva attendere, considerando che il principio attivo è a tutti gli effetti una statina, sono stati osservati alcuni casi di sintomatologia dolorosa muscolare, e pochissimi casi di rhabdmiolisi, cioè di danno esteso del sistema muscolare, attribuibili all'uso del prodotto. In Italia,

in particolare, è stato segnalato un solo caso di questa patologia, in una persona che aveva già subito la stessa complicanza durante il trattamento con un'altra statina.²⁰ Altri tre casi sono stati segnalati dai sistemi di monitoraggio francese e degli Stati Uniti.²¹ L'incidenza assoluta di questi eventi è quindi molto bassa, anche alla luce del loro impiego invece molto ampio nella popolazione; la loro descrizione deve tuttavia indurre a considerare con attenzione le potenziali interazioni farmacologiche che ne sono alla base. La monacolina, infatti, interagisce con il citocromo P-450, e in particolare con l'isoenzima 3A4; la sua somministrazione in contemporanea con altri principi attivi metabolizzati dallo stesso isoenzima (va ricordato che anche alcuni componenti amari del succo di pompelmo vengono eliminati per la stessa via metabolica, e possono quindi indurre, se assunti in quantità significative, analoghe interazioni) può indurre accumulo della molecola nel plasma e quindi potenziali danni.

Recentemente l'EFSA ha valutato la sicurezza dei prodotti contenenti riso rosso fermentato, impiegati con integratori,²¹ e ha concluso riconoscendo l'impossibilità di identificare un dosaggio di questi prodotti che risultasse del tutto privo di effetti collaterali, specie nelle popolazioni ad alto rischio. In attesa di una valutazione definitiva della Comunità Europea sull'argomento, si può ricordare come l'incidenza di questi effetti collaterali sia comunque dose-dipendente, e come in particolare sia quasi trascurabile per i dosaggi di 3 mg/die (suggerimenti del Ministero della Salute).

Integratori a base di questo principio attivo sono facilmente acquistabili, oltre che nei canali tradizionali, anche sul web, ma è importante preferire quelli prodotti da aziende note e affidabili,⁶ anche per evitare contaminazioni (come quella da citrinina) diffuse nei prodotti di minore qualità.²² L'impiego clinico di questi prodotti nel controllo della colesterolemia è previsto dalle linee guida rilasciate congiuntamente dalla European Society of Cardiology (ESC) e dalla European Atherosclerosis Society (EAS) relative al controllo del profilo lipidico, pubblicate nel 2016 e in via di aggiornamento, probabilmente già nel corso di quest'anno.²³

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/die, di ridurre la colesterolemia LDL del 5-6%. 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^{24,25} e riconosciuta da EFSA con claim sia ex art. 13 sia ex art. 14: alcune recenti metanalisi (l'ultima pubblicata nel 2016),²⁶ 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.

Recenti lavori sembrano suggerire che le frazioni più efficaci sul piano del controllo della colesterolemia LDL sono quelle a maggior peso molecolare.²⁷ Il beta-glucano svolge altri effetti metabolici di tipo favorevole: sembra infatti in grado di influenzare positivamente 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 dei microbiota intestinale).

Berberina

La berberina, estratta da alcune piante orientali in uso da secoli nella terapia tradizionale locale, è caratterizzata da una significativa capacità di ridurre il colesterolo legato alle lipoproteine LDL, ma anche da effetti favorevoli sui livelli dei trigliceridi nel sangue e sulla glicemia. È dotata di meccanismi d'azione multipli, tuttora in fase di studio. Il meccanismo d'azione principale della berberina sembra essere la sua capacità di ridurre i livelli plasmatici di una proteina, denominata PCSK9, che promuove, mediante un meccanismo complesso ma ormai ben caratterizzato, la degradazione dei recettori per le LDL. L'effetto finale della PCSK9 (che è il target di alcuni farmaci specifici, ad altissima efficacia ma dal costo per ora molto elevato) è quindi 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 riduzione dei suoi livelli plasmatici da parte della berberina svolge un chiaro effetto ipocolesterolemizzante (in media del 20-30% circa).²⁸ 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 sia con l'effetto di aumento della captazione muscolare ed epatica del glucosio stesso.²⁸

Nonostante l'elevata efficacia e i complessi meccanismi d'azione, la berberina sembra caratterizzata da un elevato profilo di tollerabilità, almeno fino a dosi di 500-1000 mg/die. Alcuni studi recenti suggeriscono che la quota non assorbita della berberina, che come si ricordava è molto elevata, raggiungendo il 97-98%, possa svolgere un significativo effetto di tipo prebiotico, facilitando la crescita dei ceppi specifici (come *Akkermansia*) che potrebbero contribuire all'effetto antiaterosclerotico osservato, in modelli sperimentali, dopo trattamento con la berberina stessa.²⁹ Poiché *Akkermansia*, sempre in modelli sperimentali animali, sembra svolgere un diretto effetto antiaterosclerotico, è possibile che l'effetto prebiotico e l'effetto sul profilo lipidico di questo integratore possano in realtà sinergizzare.

■ Candidati all'impiego di integratori ipocolesterolemizzanti

I principi attivi disponibili sul mercato, quindi, consentono di agire 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 complementarietà dei rispettivi meccanismi d'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 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.³⁰ Applicando al campione CHECK (selezionato in maniera randomizzata, e quindi rappresentativo della popolazione italiana adulta di età tra 40 e 79 anni) le linee guida per il controllo della colesterolemia della Società Europea dell'Aterosclerosi, che prevede per soggetti con crescente rischio cardiovascolare il raggiungimento di livelli progressivamente più bassi della colesterolemia LDL (valori obiettivo), è infatti possibile calcolare quanti soggetti debbano ridurre la propria colesterolemia e quanti, in particolare, possano raggiungere il proprio valore obiettivo 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.

Più in generale, un recente documento intersocietario di linee guida ha definito gli ambiti di impiego di questi prodotti in prevenzione cardiovascolare.⁶ I candidati identificati potrebbero essere i soggetti dei seguenti gruppi:

- soggetti di età fino a 40 anni senza specifica indicazione clinica all’uso di un farmaco ipocolesterolemizzante (perché portatori, ad esempio, di una dislipidemia su base genetica, malattie cardiovascolari manifeste, diabete), *nei quali il medico ravveda l’opportunità, per motivi clinici*, di ridurre la colesterolemia e quindi il rischio cardiovascolare globale;
- soggetti di età oltre i 40 anni con rischio SCORE $\leq 1\%$ a 10 anni (e quindi senza indicazione clinica all’uso di un farmaco ipocolesterolemizzante) *nei quali il medico ravveda l’opportunità, per motivi clinici*, di ridurre la colesterolemia e quindi il rischio cardiovascolare globale;
- soggetti con esigenza di un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante *che non intendano, per scelta personale*, assumere farmaci etici;
- soggetti in trattamento con statine *con risposta insufficiente* o soggetti che *non tollerano una statina*: in questi pazienti andrebbe chiaramente considerata l’aggiunta alla terapia di un integratore senza monacolina.

Naturalmente l’identificazione ottimale dei candidati all’uso degli integratori ipocolesterolemizzanti è un problema specifico di carattere clinico, ed è indubbio che il medico debba giocare, al proposito, un ruolo centrale.

■ Acidi grassi polinsaturi omega-3 e antiossidanti

Un meccanismo d’azione completamente differente, e 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, a 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 talora più abbondanti, le due molecole a più lunga catena (acido eicosapentaenoico, 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 (specie la retina, il cervello, il cuore) sia per una loro corretta funzionalità. Sono anche efficaci nella prevenzione cardiovascolare e di alcune condizioni patologiche molto diffuse, a dosaggi e con tempi di latenza differenti.^{31,32}

A dosaggi adeguati, gli omega-3 (soprattutto 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 e 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.

L’effetto ipotrigliceridemizzante degli omega-3, in recenti studi di intervento controllati, si è confermato altamente rilevante sul piano clinico: nello studio REDUCE-IT, per esempio, condotto su pazienti portatori di malattia cardiovascolare o di diabete assieme ad altri fattori di rischio, già in trattamento con una statina, il gruppo trattato con EPA ad alto dosaggio ha beneficiato, durante i 4,9 anni dello studio, di una riduzione degli eventi cardiovascolari del 25% rispetto al gruppo di controllo trattato con la sola statina.³³

Ma al di là di questi impieghi in ambito farmacologico (che rappresentano peraltro conferme di efficacia), l’uso di integratori a base di omega-3 ha un significato preciso nei soggetti nei quali, per i motivi più vari, l’apporto alimentare di questi acidi grassi 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).

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;³⁴ 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. Si vanno infatti 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. Una metanalisi recente ha per esempio rivalutato il valore del cosiddetto potere antiossidante totale, che correlerebbe in modo inverso, e quindi protettivo, con il rischio cardiovascolare e con la mortalità per tutte le cause.³⁵

■ Conclusioni

L’ambito della prevenzione cardiovascolare si caratterizza quindi 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, intervenendo su fenomeni di grande rilevanza teorica potenzierà le capacità preventive nei riguardi di queste diffuse patologie.

■ Bibliografia

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva 2018, p. 112.
2. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al., 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.
3. Poli A. Integratori e salute. *Rivista SIMG* 2008;5:30-1.
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-72.
5. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(15):1552-61.
6. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018;134:51-60.
7. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019;321(4):364-73.
8. Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol Res* 2010;61(3):193-9.
9. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al., Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371(22):2072-82.
10. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al., Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78(8):965-78.
11. Doornbos AM, Meynen EM, Duchateau GS, et al. 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;60(3):325-33.
12. 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;112(2):214-9.
13. Matthan NR, Pencina M, LaRocque JM, et al. Alterations in cholesterol absorption/synthesis markers characterize Framingham offspring study participants with CHD. *J Lipid Res* 2009;50(9):1927-35.
14. Ferguson JJ, Stojanovski E, MacDonald-Wicks L, Garg ML. High molecular weight oat beta-glucan enhances lipid-lowering effects of phytosterols. A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2019 Feb 10. pii: S0261-5614(19)30059-7.
15. Cicero AF, Derosa G, Parini 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;33(8):622-8.
16. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm* 2013;444(1-2):18-24.
17. Banach M, Patti AM, Giglio RV, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(1):96-118.
18. Ye P, Lu ZL, Du BM, et al., 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;55(7):1015-22.
19. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(12):830-9.
20. Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, et al. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(4):894-908.
21. Younes M, Aggett P, Aguilar F, et al., EFSA ANS Panel (EFSA Panel Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal* 2018;16(8):5368, 46.
22. 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;170(19):1722-7.
23. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
 24. Zhu X, Sun X, Wang M, 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;25(8):714-23.
 25. 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;100(6):1413-21.
 26. Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley beta-glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction(i-iv). *Eur J Clin Nutr* 2016;70(11):1239-45.
 27. Wang Y, Harding SV, Eck P, et al. High-molecular-weight beta-glucan decreases serum cholesterol differentially based on the CYP7A1 rs3808607 polymorphism in mildly hypercholesterolemic adults. *J Nutr* 2016;146(4):720-7.
 28. Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis* 2015;243(2):449-61.
 29. Zhu L, Zhang D, Zhu H, et al. Berberine treatment increases Akkermansia in the gut and improves high-fat diet induced atherosclerosis in ApoE(-/-) mice. *Atherosclerosis* 2018;268:117-26.
 30. Poli A, Casula M, Marangoni F, et 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.
 31. Marangoni F, Poli A. n-3 fatty acids: functional differences between food intake, oral supplementation and drug treatments. *Int J Cardiol* 2013;170(2 Suppl 1):S12-5.
 32. Marangoni F, Poli A. Clinical pharmacology of n-3 polyunsaturated fatty acids: non-lipidic metabolic and hemodynamic effects in human patients. *Atheroscler Suppl* 2013;14(2):230-6.
 33. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al., REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22.
 34. Núñez-Córdoba JM, Martínez-González MA. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem* 2011;11(14):1861-9.
 35. Parohan M, Anjom-Shoae J, Nasiri M, et al. Dietary total antioxidant capacity and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 2019;58(6):2175-89.

Integratori e loro ruolo nella fisiologia dell'invecchiamento cerebrale

Giovanni Scapagnini*, **Sergio Davinelli****

* Ordinario di Nutrizione Umana, Dipartimento Scienze per la Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso; Vicepresidente SINUT (Società Italiana di Nutraceutica)

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

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, inoltre, sono 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 glutatione, 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 l'incidenza delle patologie neurodegenerative, e in particolare la malattia di Alzheimer, sta 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

di emergenza socio-sanitaria, l'eventuale disponibilità di sostanze che aumentino le difese naturali del cervello, rallentando la morte dei neuroni e prevenendo l'insorgenza di patologie cognitive è sempre più rilevante.

La maggior parte dei casi di malattia di Alzheimer è sporadica, con eziologia multifattoriale, in cui le differenze ambientali e genetiche possono agire come fattori di rischio. Il fattore di rischio genetico più noto è l'eredità dell'allele ε4 della apolipoproteina E (APO-E). L'allele APO-Eε4 aumenta il rischio della malattia di circa tre volte negli eterozigoti e di 8-15 volte negli omozigoti. Le più recenti 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 agire 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 costituito dalla dieta, identificando nello specifico la dieta mediterranea come la migliore strategia nutrizionale per mantenere una corretta funzione cerebrale.⁵ Numerosi studi epidemiologici e 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 è, quindi, sempre più considerato una potenziale strategia preventiva nei confronti delle patologie neurodegenerative e dell'invecchiamento cerebrale in generale.⁷

Dal 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.

■ Vitamine

In generale, il cervello è particolarmente sensibile a carenze vitaminiche: soprattutto 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 causa perdita di memoria e concentrazione,

disturbi dell'umore e demenza.⁹ Le 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 acetilcoenzima 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 polinsaturi omega-3

Le due principali classi di acidi grassi polinsaturi (PUFA) sono gli acidi grassi omega-3 e omega-6. I PUFA si distinguono dagli altri acidi grassi, saturi e monoinsaturi, per la presenza di due o più doppi legami tra gli atomi di carbonio all'interno della catena che ne costituisce la struttura. I PUFA, oltre a fungere da substrato energetico, svolgono un ruolo importante come componenti dei fosfolipidi che formano le strutture delle membrane cellulari, e costituiscono il substrato da cui vengono prodotti fondamentali molecole regolatorie dei processi infiammatori, del tono vasale e della coagulazione.

Sia gli omega-3 sia gli omega-6 sono considerati acidi grassi essenziali, il che significa da un lato che sono fondamentali per il nostro organismo, dall'altro che non siamo in grado di sintetizzarli e il loro apporto deriva esclusivamente dalla dieta. Per quanto riguarda gli omega-3 ne esistono di diversi tipi, ma la maggior parte della ricerca scientifica si è concentrata principalmente su tre di essi: l'acido alfa-linolenico (ALA), a catena corta e presente in alti quantitativi in alcuni oli vegetali (lino, canola), l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), a catena lunga e presenti soprattutto nel pesce (i pesci a loro volta li assumono da alghe e microrganismi marini). L'ALA può essere convertito nel nostro corpo in EPA e quindi in DHA, ma la conversione (che si verifica principalmente nel fegato) è molto limitata, con tassi riportati inferiori al 15%. Pertanto, il consumo di EPA e DHA direttamente da alimenti e/o integratori alimentari è l'unico modo pratico per aumentare i livelli di questi acidi grassi nel corpo.¹²

I benefici per la salute derivanti da un adeguato consumo alimentare di omega-3 sono stati oggetto di numerose ricerche scientifiche, e molti studi osservazionali e di intervento hanno evidenziato come l'assunzione più elevata di omega-3 nella dieta sortisca un effetto particolarmente positivo a livello del sistema cardiovascolare. Molti studi suggeriscono inoltre che le diete ricche di omega-3 a catena lunga, in particolar modo DHA, sono associate a un ridotto rischio di declino cognitivo, malattia di Alzheimer e demenza. I livelli di DHA sono infatti particolarmente elevati nel cervello e nella retina, e il DHA è il PUFA 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.¹³ Essendo il DHA, come detto, un nutriente essenziale, la corretta composizione lipidica del nostro cervello dipende moltissimo dall'assunzione di questa sostanza con la dieta.

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,¹⁴ e per il contributo a un normale sviluppo cerebrale nell'infanzia (100 mg da 0 a 24 mesi, 250 dai 2 anni in poi).¹⁵

Sin dalle prime fasi dello sviluppo embrionale il ruolo del DHA risulta fondamentale per una corretta formazione del sistema nervoso centrale.¹⁶ Il DHA è trasferito dalla circolazione materna al cervello

del feto in grandi quantitativi e riveste un ruolo cruciale nella crescita cerebrale e nella sinaptogenesi (la formazione di nuove sinapsi).¹⁷ La quantità di DHA materno nelle sinapsi e nelle membrane neuronali del feto dipende strettamente dalla sua assunzione con la dieta.^{18,19} La carenza alimentare di questa sostanza, infatti, si lega ad alterazioni cerebrali di varia severità e ci sono evidenze che anche lievi deficit di acidi grassi essenziali in gravidanza si associano a effetti negativi per le funzioni del cervello del nascituro. Alcuni studi si sono concentrati sugli effetti di una supplementazione con omega-3 sul rendimento scolastico dei bambini.²⁰ Uno studio in doppio cieco ha reclutato presso le scuole di Durham, in Inghilterra, bambini con scarso potenziale di apprendimento e di concentrazione, ma senza patologie comportamentali; i soggetti sono stati randomizzati in due gruppi a ricevere omega-3 o placebo, e quindi sono stati seguiti per mesi e valutati attraverso la somministrazione di svariati test cognitivi. La ricerca ha dimostrato che l'integrazione con omega-3 era in grado di migliorare le prestazioni scolastiche. Questi risultati sono in accordo con ulteriori studi effettuati su bambini scolarizzati in Australia e in Indonesia, in cui è stato rilevato come la supplementazione con omega-3 (DHA 88 mg/die, EPA 22 mg/die) sia in grado di migliorare le performance scolastiche a 6 e 12 mesi di trattamento.²²

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 numerosi 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.^{23,24} Inoltre, evidenze sperimentali hanno dimostrato come il DHA cerebrale diminuisca con l'invecchiamento, particolarmente nell'ippocampo, area cerebrale fondamentale per la formazione della memoria e per i processi cognitivi.^{25,26} Nell'uomo una dieta deficitaria in omega-3 è stata associata a un aumentato rischio di sviluppare numerosi disturbi del comportamento e disordini mentali, inclusi deficit cognitivi e demenza. Alcuni dei meccanismi attraverso cui gli omega-3 agiscono sui processi cognitivi e sulla plasticità neuronale stanno cominciando ad essere compresi.²⁷ È stato dimostrato, ad esempio, che una supplementazione di DHA è in grado di elevare i livelli ippocampali del *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), un fattore di crescita critico per le funzioni neuronali, e di migliorare così la ripresa delle funzioni cognitive in ratti sottoposti a trauma cerebrale.²⁸ Gli omega-3 sono in grado di attivare a livello cerebrale diverse vie metaboliche capaci di modulare l'espressione di fattori cellulari quali il sopraccitato BDNF e l'*Insulin-Like Growth Factor 1* (IGF-1). Queste due molecole agiscono a livello pre- e post-sinaptico innescando una serie di sistemi di segnale 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. La capacità del DHA di elevare i livelli di BDNF spiega anche la capacità di questo acido grasso di interferire su altri meccanismi di segnale cellulari coinvolti nei meccanismi di plasticità neuronale e nei processi cognitivi.

Numerosi studi suggeriscono un'importante funzione di protezione da parte degli omega-3 anche in numerose patologie neurodegenerative, dall'Alzheimer alla sclerosi laterale amiotrofica.²⁹ 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 sia 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 a livello cerebrale. Partendo da queste evidenze alcuni studi hanno dimostrato la capacità del DHA e della neuroprotettina D1 di proteggere il cervello

dall'invecchiamento patologico e dalle malattie neurodegenerative.³⁰ La supplementazione con DHA, ad esempio, è in grado di attenuare il degrado neurodegenerativo e migliorare le funzioni sinaptiche e mnemoniche in topi transgenici APO-E4.³¹

Nell'uomo, molti studi osservazionali hanno associato la quantità di pesce nella dieta, l'assunzione di omega-3 e alti livelli di omega 3 nel sangue con una ridotta incidenza di Alzheimer, migliori funzioni cognitive e mantenimento del volume cerebrale. Una metanalisi del 2016 dose-risposta di 21 studi di coorte ha scoperto che un aumento dell'assunzione di pesce e di DHA dietetico era inversamente associato ai rischi di demenza e Alzheimer. In particolare, un aumento di 100 mg/die nell'assunzione di DHA era associato a un rischio inferiore di demenza del 14% e a un rischio inferiore di malattia di Alzheimer del 37%.³²

La supplementazione con DHA (con dosaggi tra 250 mg e 2 g/die) in studi clinici (randomizzati e non) è risultata positivamente associata a un ritardo del declino cognitivo in soggetti anziani e affetti da *Mild Cognitive Impairment* (MCI).³³ Per le persone affette da MCI, gli omega-3 possono migliorare alcuni aspetti della funzione cognitiva, tra cui attenzione, velocità di elaborazione e richiamo immediato di informazioni.³⁴

Una più recente metanalisi ha inoltre messo in evidenza come la supplementazione con DHA possa supportare un migliore mantenimento della memoria episodica anche nei soggetti anziani sani.³⁵ In un altro studio condotto su soggetti affetti da demenza, la supplementazione con omega-3 ha dimostrato una significativa efficacia nel preservare le funzioni cognitive e addirittura nel preservare il volume cerebrale in pazienti affetti da demenza di Alzheimer.³⁶ Nonostante questo dato positivo, molti altri studi condotti su pazienti alzheimeriani hanno ottenuto risultati meno evidenti e non significativi.³⁷

Gli effetti benefici sui processi cognitivi e sulla memoria legati all'assunzione di DHA nell'invecchiamento e nelle situazioni di predemenza (MCI), ma non nell'Alzheimer conclamato, suggeriscono che una supplementazione precoce potrebbe rappresentare una strategia promettente per ridurre il rischio, o ritardare l'insorgenza, dello sviluppo dei sintomi di demenza, in particolar modo nei soggetti portatori di mutazione genetica APO-E4.³⁷

■ 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 e la fosfatidilserina.

Colina

L'elemento che caratterizza la fosfatidilcolina (PC) 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 sfingomieline (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 uova, fegato, soia e 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 favoriscano 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 funzioni mnemoniche.³⁸ 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,³⁹ 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 ne dimostrano una chiara efficacia nel favorire o preservare i processi cognitivi nell'uomo.

Fosfatidilserina

La fosfatidilserina (PS) è il principale fosfolipide acido dell'organismo e si trova particolarmente concentrato nel cervello, costituendo circa il 15% dei fosfolipidi della corteccia cerebrale. 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, inclusi l'integrità della membrana mitocondriale per la produzione di energia, la depolarizzazione delle membrane neuronali, il rilascio presinaptico dei neurotrasmettitori, le attività recettoriali post-sinaptiche e l'attivazione della protein-kinasi C (una molecola cruciale per la fisiologia dei processi cognitivi, memoria e apprendimento).

Dal punto di vista nutrizionale la PS si trova in diversi alimenti di origine sia vegetale sia 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 polinsaturi, quella da fonti animali (un tempo derivata da cervello bovino) di grassi saturi, quella da fonti marine, come il krill, è 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 demenza di lieve grado,⁴⁰ ridurre gli effetti deleteri dello stress psicogeno⁴¹ e migliorare le performance mentali durante test di calcolo in giovani atleti dopo esercizio fisico. In uno studio randomizzato in doppio cieco, soggetti tra 50 e 69 anni di età con lievi deficit mnemonici hanno ottenuto benefici significativi dopo 6 mesi di integrazione con PS di soia.⁴² 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.^{43,44} Comunque, ad oggi mancano evidenze scientifiche in grado di dimostrare una diretta correlazione della PS assunta oralmente con 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 sono assorbiti intatti. Quanta PS sia quindi realmente assimilata e trasportata al cervello resta un elemento sconosciuto.

■ L-acetil carnitina

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), che rappresenta l'acetil estere dell'aminoacido carnitina ed è un elemento importante nel metabolismo energetico del cervello, come di altri tessuti.⁴⁵ 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.⁴⁶ In modelli murini di Alzheimer, la LAC migliora le funzioni colinergiche, migliora le capacità antiossidanti e protegge il cervello dalla nefrotossicità della beta-amiloide.⁴⁷

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 che variano da 1 a 3 g/die.⁴⁸ Sebbene molti studi dimostrino un'efficacia significativa del trattamento con LAC nei confronti del placebo,⁴⁹ altri 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.⁵⁰ 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.

■ 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.⁵¹

L'efficacia e l'effetto dell'omotaurina sulla progressione dell'Alzheimer sono poi stati investigati in un ampio studio di fase III in pazienti con malattia di Alzheimer 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 malattia di Alzheimer 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.⁵² In particolare, nei soggetti portatori dell'allele APO-Eε4, l'omotaurina ha significativamente rallentato il declino cognitivo globale legato alla malattia.

Due recenti studi che hanno valutato la supplementazione di omotaurina come integratore in soggetti affetti da MCI ne hanno confermato l'azione neuroprotettiva e di miglioramento delle funzioni cognitive, suggerendo un potenziale per questa molecola nel modificare positivamente l'andamento del decorso della malattia di Alzheimer (*disease-modifying therapy*).^{53,54}

■ L-teanina

La L-teanina (L-glutamiletilamide) è un aminoacido non proteico (cioè non serve a fare proteine) che si ritrova nelle piante del genere *Camelia*, in particolare nella *Camelia sinensis*, la pianta usata per fare il tè. La L-teanina è una sostanza ammessa negli integratori alimentari dal Ministero della Salute ("altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico"). Assunta oralmente la L-teanina viene assorbita velocemente dalla mucosa intestinale attraverso il sistema di trasporto metionina, e una volta in circolo attraversa agevolmente la barriera ematoencefalica raggiungendo il cervello in modo dose-dipendente, attraverso la via della leucina.⁵⁵

La struttura chimica della L-teanina è molto simile a quella dell'aminoacido glutammato e a livello cerebrale agisce come un neurotrasmettitore (azione recettoriale diretta o attraverso la modulazione di altri neurotrasmettitori), con influenze sui processi cognitivi, sulla memoria⁵⁶ e sul tono dell'umore.⁵⁷ In particolar modo la L-teanina agisce modulando i livelli cerebrali di GABA, stimolando la produzione di onde cerebrali di tipo alfa (rilevate con EEG) e provocando una sensazione di rilassamento e di benessere.^{58,59}

Numerosi studi sull'uomo, sia in soggetti sani sia in pazienti affetti da disturbi psichiatrici, hanno evidenziato questa capacità ansiolitica e antistress della L-teanina assunta oralmente a un dosaggio di 200 mg.^{60,61} La L-teanina inoltre svolge un'importante azione neuroprotettiva,⁶² sia attraverso un'azione antagonista nei confronti dell'attività eccitotossica del glutammato, sia inducendo la sintesi di glutammina ridotta nelle cellule.⁶³

■ Estratti vegetali (*botanicals*)

Numerose sostanze "non nutrienti", contenute in alimenti vegetali o in piante fitoterapiche, sono state oggetto di ricerche sperimentali e cliniche, in quanto potenzialmente efficaci nel promuovere aspetti della fisiologia e della funzione cerebrale. Ogni specie di pianta ha sviluppato la capacità di sintetizzare peculiari mix di sostanze fitochimiche, potenzialmente in grado di interagire con la no-

stra biochimica. Sebbene le tipologie di composti di origine vegetali siano innumerevoli, la maggior parte dei fitochimici ad azione biologica ricade in tre principali gruppi strutturali: fenoli, terpeni e alcaloidi. I fenoli, e in particolar modo la variegata famiglia dei polifenoli, molecole caratterizzate dalla presenza nella loro struttura chimica di due anelli aromatici fenolici, sono sicuramente i fitocomposti maggiormente studiati dalla ricerca scientifica. Infatti, sono note da anni le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti di tali composti. Queste sostanze sono in grado di stimolare i sistemi di riparazione cellulare, di amplificare le difese antiossidanti endogene e di inibire in maniera specifica l'azione delle molecole infiammatorie. L'innesco di tale risposta difensiva è legato alla specifica capacità di alcuni polifenoli di modulare specifici meccanismi di segnale e fattori di trascrizione. A livello cerebrale, la loro azione risulta particolarmente interessante in termini di neuroprotezione dai danni ossidativi e dall'infiammazione. Inoltre, molti polifenoli sono in grado di migliorare il flusso sanguigno cerebrale, favorendo il metabolismo energetico neuronale.

Le sostanze e i preparati vegetali (*botanicals*), e relative preparazioni derivate, a base di piante, alghe, funghi o licheni sono largamente presenti sul mercato europeo sotto forma di integratori alimentari. Dal 2010 l'EFSA ha temporaneamente sospeso la valutazione degli effetti sulla salute esercitati da sostanze di origine vegetale, mentre in Italia il Ministero della Salute ha sviluppato una lista nazionale delle piante ammesse come integratori, in accordo con Francia e Belgio (lista BELFRIT), dove vengono riportate anche le indicazioni per la salute tradizionalmente riconosciute e ammissibili per gli estratti di tali piante.

Curcuma longa

La *Curcuma longa* L. è una pianta endemica del Sud-est asiatico, dal cui rizoma (tubero) si ricava una polvere gialla chiamata curcuma o turmerico, universalmente nota in quanto costituisce la base principale per la preparazione del curry. La polvere e gli estratti di curcuma contengono numerose sostanze fitochimiche, soprattutto polifenoli, di cui i più abbondanti e caratteristici sono i curcuminoidi. Tra i curcuminoidi, la curcumina è il polifenolo più presente e più studiato dalla scienza medica, e da anni sono note le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti di questa molecola. La *Curcuma longa* è una pianta ammessa come integratore alimentare e presente nella lista BELFRIT, con le indicazioni: Antiossidante; Funzionalità articolare; Contrasto dei disturbi del ciclo mestruale. Il suo utilizzo principale riguarda le condizioni infiammatorie delle articolazioni e la protezione dallo stress ossidativo in vari organi. Sia il danno ossidativo sia i processi infiammatori sono condizioni fortemente associate anche all'invecchiamento cerebrale patologico, in particolar modo nelle patologie neurodegenerative croniche quali la demenza di Alzheimer.⁶⁴ In tal senso l'utilizzo di una supplementazione a lungo termine con un composto come la curcumina, in grado di modulare efficacemente stress ossidativo e infiammazione, è stato ampiamente esplorato dalla ricerca scientifica.⁶⁵

Studi sviluppati nel nostro e in altri laboratori hanno evidenziato negli ultimi anni le rilevanti capacità neuroprotettive della curcumina in vari modelli sperimentali di morte neuronale.⁶⁶ Le nostre ricerche hanno inoltre identificato alcuni tra i principali meccanismi biologici alla base di questa proprietà protettiva della curcumina e dei polifenoli in generale. 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'innesco di tale risposta difensiva è legato alla specifica

capacità di alcuni polifenoli, tra cui la curcumina, di attivare un fattore di trascrizione fondamentale per la sopravvivenza cellulare allo stress, l'Nrf2, e parallelamente inibire l'Nf-kB, un segnale fondamentale nell'innescare i processi infiammatori e di morte programmata.⁶⁷ 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 della malattia di Alzheimer.^{68,69} In tal senso la curcumina, in modelli animali di Alzheimer (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.⁷⁰

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.⁷¹

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 sia il Parkinson hanno un'incidenza bassissima rispetto ad altre parti del mondo (circa 7 volte meno che negli USA).⁷² Un recente studio ha poi evidenziato come nella popolazione asiatica chi assume regolarmente curry mantenga in vecchiaia buone funzioni mnemoniche e cognitive e si ammali meno di Alzheimer rispetto a chi non ne fa uso.⁷³

Sulla base delle suggestioni epidemiologiche e di una notevole mole di lavori sperimentali su cellule e su animali, negli ultimi anni si è passati alla valutazione della curcumina anche in trial clinici randomizzati, mirati a dimostrarne la possibile efficacia nella prevenzione e cura di vari aspetti di patologie degenerative dell'invecchiamento a origine infiammatoria o/e da danno ossidativo.⁷⁴ Dal punto di vista clinico i primi studi condotti su pazienti alzheimeriani hanno fornito indicazioni interessanti, ma pochi riscontri in termini di miglioramento sintomatologico. Per esempio, uno studio ha confermato un potenziale impatto della curcumina e dei curcuminoidi sui meccanismi di eliminazione della beta-amiloide.⁷⁵ I ricercatori, esaminando alcuni campioni di sangue di pazienti affetti da Alzheimer, hanno scoperto che la curcumina stimola in maniera specifica l'attivazione dei macrofagi, cellule immunitarie che svolgono un ruolo importante nel complesso meccanismo delle risposte immunitarie, che si risolve a livello cerebrale in una maggiore rimozione della beta-amiloide. Purtroppo, nei pazienti con diagnosi di Alzheimer tali approcci possono, nel migliore dei casi, rallentare il progresso della malattia, ma è molto difficile immaginare recuperi funzionali, essendo il danno neuronale ormai consolidato.

Decisamente più interessante è la possibilità di definire strategie nutraceutiche mirate con la curcumina in soggetti a rischio o affetti da disturbi cognitivi lievi e non ancora con diagnosi di Alzheimer. In uno studio clinico della durata di 6 mesi, condotto su pazienti anziani affetti da MCI e trattati con 1 o 4 g/die di curcumina, sono stati osservati un rallentamento rispetto al placebo del declino cognitivo (misurato con il Mini Mental State Examination) e un effetto positivo sull'accumulo di beta-amiloide (riscontrando un aumento nel sangue, associato a una maggiore rimozione dal cervello).⁷⁶

In un altro studio condotto su anziani sani trattati per 12 mesi con 1,5 g/die di curcumina è stato riscontrato rispetto al placebo un miglioramento nei primi 6 mesi dello score relativo al Montreal Cognitive Assessment, un test ampiamente utilizzato per valutare il declino cognitivo.⁷⁷

Un altro studio, più breve, condotto su anziani sani trattati per 4 settimane con 450 mg di una formulazione con curcumina a discreta biodisponibilità, ha dimostrato una significativa efficacia nel migliorare sia la memoria sia il tono dell'umore rispetto al placebo. Lo studio ha anche evidenziato che un trattamento in acuto con la curcumina migliora, 2 ore dopo l'assunzione, le risposte a test mnemonici sia

nei soggetti non trattati sia in quelli già in trattamento, come a dire che al di là degli effetti preventivi la curcumina possa agire come un vero e proprio inotropo (booster dei processi cognitivi).⁷⁸

Uno dei principali problemi per l'uso di curcumina orale in un contesto cerebrale resta ovviamente quello della biodisponibilità. Cionondimeno la curcumina (e i curcuminoidi), sostanze piccole e lipofile, una volta assorbita a livello intestinale e in circolo è in grado di attraversare agevolmente la barriera ematoencefalica e raggiungere così il parenchima cerebrale, con una spiccata tendenza a concentrarsi nell'area dell'ippocampo e a legarsi con le fibrille di beta-amiloide. Questo aspetto è stato per la prima volta dimostrato nell'uomo attraverso uno studio a lungo termine (18 mesi) condotto su soggetti adulti non dementi, a cui sono stati somministrati quotidianamente 90 mg di curcumina a elevata biodisponibilità. I soggetti da un lato sono stati esaminati – prima, durante e dopo il trattamento – in termini di funzioni cognitive attraverso test di memoria verbale e visiva (Buschke Selective Reminding Test e Brief Visual Memory Test) e di attenzione (Trail Making A), dall'altro monitorati con una speciale tecnica di neuroimmagine PET, che usa un tracciante radioattivo, il 2-(1-{6-[(2-[F-18]fluoroetil) (metil)amino-2-naftil}etilidene) malonitrile (FDDNP), in grado di visualizzare in vivo sia i depositi di beta-amiloide sia i grovigli neurofibrillari legati alla proteina tau.⁷⁹ Lo studio ha dimostrato che l'azione della curcumina ad alta biodisponibilità migliora significativamente sia la memoria sia i livelli di attenzione, ma soprattutto che tale miglioramento è associato a una riduzione dei depositi di beta-amiloide.

Uno dei principali limiti dell'utilizzo della curcumina come integratore a livello cerebrale è comunque legato alla sua scarsa biodisponibilità.⁸⁰ Le nuove formulazioni di *Curcuma* dotate di migliore assorbimento in termini di principi attivi (nanomicelle, fitosomi, ciclodestrine ecc.), permettendo una maggiore biodisponibilità, rappresentano una grande promessa per il supporto della fisiologia cerebrale e hanno recentemente permesso di dimostrare in studi nutrizionali di intervento sull'uomo una significativa efficacia sia in termini di miglioramento delle funzioni cognitive sia del tono dell'umore.^{81,82}

Theobroma cacao

Le fave del frutto dell'albero di *Theobroma cacao* L. (TC) sono la base per la produzione dell'alimento funzionale più importante e diffuso nella storia umana, cioè il cacao. Il cacao contiene numerose sostanze fitochimiche, tra cui svariate metilxantine, prevalentemente teobromina e caffeina, ed è una ricca fonte di composti polifenolici con un'elevata quantità di flavonoidi, in particolare flavanoli, noti anche come flavan-3-oli, che includono principalmente i monomeri (-)epicatechina e (+)catechina, nonché proantocianidine polimeriche. Al contrario dei curcuminoidi, i flavanoli del cacao sono dotati di una discreta biodisponibilità, in particolar modo i monomeri, e negli ultimi anni sono stati oggetto di intensi studi per valutare i loro effetti sulla salute, inclusa la capacità di interferire positivamente sulla fisiologia cerebrale. Sulla base di tali studi è stato possibile dimostrare che l'assunzione di flavanoli del cacao è in grado di regolare e migliorare le funzioni vascolari dell'organismo, principalmente in funzione della capacità di queste sostanze di aumentare i livelli endoteliali di ossido nitrico (molecola endogena che regola il tono vasale). In tal senso i flavanoli del cacao, alla dose di 200 mg/die, hanno ottenuto un'indicazione salutistica approvata dall'EFSA riguardo l'effetto benefico sulla circolazione sanguigna.⁸⁴

In Italia le fave di TC sono presenti in lista BELFRIT, con le seguenti indicazioni per gli effetti fisiologici: Azione tonica e di sostegno metabolico; Antiossidante; Normale tono dell'umore. Negli ultimi anni, numerosi dati sperimentali, condotti su modelli animali e sull'uomo, hanno evidenziato la capacità dei flavanoli di TC di ridurre il danno ossidativo, sostenere il normale tono dell'umore e migliorare le

capacità mnemoniche. In termini di funzione cerebrale, singole dosi di cacao contenenti rispettivamente 500 e 900 mg di flavanoli sono state in grado di aumentare il flusso sanguigno cerebrale.^{85,86}

Anche somministrazioni con dosaggi di flavanoli più bassi (170 mg e 450 mg), ma per periodi più lunghi (5 giorni o 2 settimane) in soggetti anziani o giovani sani hanno dimostrato di aumentare il flusso sanguigno cerebrale.^{87,88}

Numerosi studi controllati condotti sull'uomo inoltre hanno dimostrato che alimenti contenenti adeguate concentrazioni di flavanoli del cacao possono rallentare il calo mnemonico legato all'età e aumentare la funzionalità fisiologica di aree cerebrali deputate alla prontezza mentale e formazione di nuovi ricordi. Due studi condotti dal gruppo del Prof. Desideri, uno su 90 partecipanti anziani sani⁸⁹ e l'altro su 90 pazienti con deficit cognitivi legati all'età,⁹⁰ in cui è stata somministrata per 4 settimane una bevanda con livelli bassi (controllo), medi (520 mg) o alti (990 mg) di flavanoli del cacao, hanno dimostrato che i livelli elevati di polifenoli del cacao migliorano metabolismo, stress ossidativo e soprattutto capacità cognitive.

Uno 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 – deputata all'acquisizione di nuove informazioni.⁹¹

Ginkgo biloba

Il *Ginkgo biloba* (GB) è un albero antichissimo, già presente sul pianeta 270 milioni di anni fa, originario della Cina, ma oramai coltivato e ampiamente presente anche in Europa e in America. Le foglie, il frutto e la corteccia del GB hanno una tradizione millenaria come rimedi salutistici nella medicina cinese, e i loro estratti sono utilizzati in tutto il mondo per preparazioni erboristiche e farmaceutiche con diverse indicazioni. In particolare, l'estratto secco delle foglie di GB è incluso nella farmacopea Europea, e l'EMA ha pubblicato una monografia⁹² che ne approva le seguenti indicazioni terapeutiche come medicinale vegetale: Uso tradizionale per disturbi circolatori minori; Uso consolidato per il miglioramento del deterioramento cognitivo (associato all'età) e della qualità di vita nella demenza lieve. Per vantare tali indicazioni l'estratto secco deve soddisfare i requisiti previsti dall'attuale monografia e contenere quantitativi standardizzati di principi attivi fitochimici quali flavonoidi e lattoni terpenici. Nello specifico, l'estratto di GB contiene circa il 25% di flavonoidi di ginkgo, circa il 6% di lattoni terpenici e contenuto di acidi ginkgolici (sostanze potenzialmente tossiche) al di sotto di 5 ppm. I lattoni terpenici del GB sono sostanze uniche che si trovano solamente in questa pianta; questi sono i diterpeni ginkgolidi A, B e C e il sesquiterpene bilobalide, tutti dotati di tre anelli di lattoni.

In Italia il GB non è ancora presente come medicinale vegetale, ma è una pianta inclusa nella lista BELFRIT e il suo estratto è presente sul mercato come integratore alimentare, con le seguenti indicazioni di riferimento per gli effetti fisiologici: Antiossidante; Memoria e funzioni cognitive; Normale circolazione del sangue; Funzionalità del microcircolo. Come integratore il GB è ampiamente utilizzato contro i disturbi di memoria e per le condizioni che, soprattutto durante la terza età, sono associate alla riduzione del flusso di sangue al cervello. I meccanismi d'azione sono molteplici e non si limitano all'azione sul tono vascolare. Le diverse componenti attive presenti nell'estratto agiscono contemporaneamente, nel contesto cerebrale, a più livelli molecolari, attraverso molteplici meccanismi d'azione

in grado di sortire effetti benefici sulle funzioni cognitive (modulazione dei neurotrasmettitori) e in termini di neuroprotezione (azione antiossidante e di protezione mitocondriale).

Nella popolazione sana, estratti standardizzati di GB hanno dimostrato di aumentare il flusso sanguigno cerebrale dopo una integrazione di 4 settimane⁹³ e di 8 mesi.⁹⁴ Uno studio recente che ha coinvolto 188 soggetti di mezza età senza difetti cognitivi ha dimostrato un miglioramento della memoria dopo 6 settimane di integrazione.⁹⁵ In un altro studio condotto su 300 soggetti affetti da lieve deficit cognitivo, un trattamento di 12 settimane è stato in grado di migliorare attenzione, memoria e qualità della vita.⁹⁶ I risultati di una metanalisi pubblicata nel 2014 hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità dell'estratto di GB anche in pazienti affetti da demenza.⁹⁷

Il miglior risultato in termini di beneficio dose-dipendente dell'estratto titolato di GB (EGb 761®) sulle funzioni cognitive è stato ottenuto mediante l'assunzione di un dosaggio giornaliero di 240 mg ed è stato osservato soprattutto in quegli studi che includevano pazienti con disturbi neuropsichiatrici significativi. Anche una metanalisi pubblicata nel 2015⁹⁸ ha dimostrato un beneficio associato alla somministrazione di un estratto di GB rispetto al placebo sui disturbi cognitivi in pazienti affetti da malattia di Alzheimer.

Un'altra metanalisi di studi condotti su pazienti dementi con associati disturbi neuropsichiatrici⁹⁹ ha dimostrato che l'estratto titolato di GB alla dose giornaliera di 240 mg è efficace nel migliorare significativamente le funzioni cognitive rispetto al placebo.

Infine, una recente metanalisi¹⁰⁰ ha dimostrato che l'estratto titolato di GB rispetto a placebo è efficace sui sintomi neuropsichiatrici in pazienti con malattia di Alzheimer o demenza vascolare. Oltre al miglioramento dei sintomi già presenti, l'assunzione di GB riduce anche il rischio di sviluppare nuovi sintomi neuropsichiatrici.

Bacopa monnieri

La *Bacopa monnieri* è una pianta acquatica indiana, tradizionalmente utilizzata nel sistema medico ayurvedico per migliorare memoria e processi cognitivi, e anche per promuovere la longevità. La *Bacopa monnieri* è inclusa nella lista Belfrit con le seguenti indicazioni di riferimento per gli effetti fisiologici: Memoria e funzioni cognitive; Rilassamento (sonno), benessere mentale. I componenti attivi presenti negli estratti di *Bacopa monnieri* sono i triterpeni e i bacosidi o bacopasidi, strutturalmente simili ai ginsenosidi presenti nel ginseng. In studi condotti su animali i bacosidi hanno dimostrato una potenziale attività neuroprotettiva, una rilevante capacità di migliorare gli aspetti legati ad apprendimento e memoria e una significativa attività antiossidante. Sebbene i meccanismi esatti con i quali la *Bacopa* moduli la funzione cerebrale rimangano ancora poco chiari, dagli studi preclinici si evince che i bacosidi sono in grado di aumentare il flusso sanguigno cerebrale, di interferire con svariati neurotrasmettitori, tra cui acetilcolina,¹⁰¹ neurotrasmettitori oppioidi¹⁰² e GABA,¹⁰³ e di modulare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.¹⁰⁴

Una recente metanalisi che ha valutato 9 studi clinici, per un totale di 518 partecipanti, condotti con una integrazione di *Bacopa monnieri* per almeno 12 settimane, ha dimostrato che un dosaggio di 300 mg/die di estratto di *Bacopa monnieri* è in grado di migliorare le prestazioni mentali e la velocità di elaborazione.¹⁰⁵

Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco che ha valutato un estratto di *Bacopa monnieri* titolato al 55% di bacosidi, 300 mg/die, somministrato a 46 adulti sani, ha dimostrato un miglioramento

dell'elaborazione delle informazioni visive, della velocità di apprendimento e del consolidamento della memoria, con effetti massimi a 12 settimane di trattamento.¹⁰⁶

Un altro studio condotto su 76 adulti sani ha rilevato che la *Bacopa monnieri* più che aumentare le capacità di apprendimento è in grado, dopo 3 mesi di assunzione, di ridurre significativamente il tasso di dimenticanza delle informazioni acquisite.¹⁰⁷ Tutti gli studi fin qui sviluppati comunque sembrano sostenere un effetto significativo della *Bacopa monnieri* su apprendimento e memoria solo dopo una somministrazione cronica e ripetuta per un periodo di almeno 3 settimane.

■ Conclusioni

Oltre ai principi fin qui brevemente accennati, è necessario sottolineare che altre sostanze nutraceutiche sono state esaminate 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 la 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), uno studio randomizzato in doppio cieco, della durata di 5 anni, condotto dalla Harvard Medical School, che sta arruolando ben 18.000 persone negli Stati Uniti per valutare 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.

In conclusione, ricordiamo che l'EFSA ha pubblicato le Linee guida per valutare l'efficacia di sostanze nutrizionali o derivate dal cibo sulle funzioni cerebrali, incluse quelle psicologiche.¹⁰⁸ 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, et al. 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, 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, et al. 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, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175(7):1094-103.
7. Gomez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(7):568-78.
8. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to glycaemic carbohydrates and maintenance of normal brain function (ID 603, 653) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9(6):2226.
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, et al. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci* 2016;19(10):461-6.
11. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to pantothenic acid and mental performance (ID 58), reduction of tiredness and fatigue (ID 63), adrenal function (ID 204) and maintenance of normal skin (ID 2878) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8(10):1758.
12. Jones PJH, Papamandjaris AA. Lipids: cellular metabolism. In: Erdman JW et al. (ed). *Present Knowledge in Nutrition* 10th ed. Washington, DC, Wiley-Blackwell, 2012:132-48.
13. 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.
14. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA) and maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 533, 691, 3150), protection of blood lipids from oxidative damage (ID 630), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 629), brain, eye and nerve development (ID 627, 689, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal brain function (ID 565, 626, 631, 689, 690, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal vision (ID 627, 632, 743, 3149) and maintenance of normal spermatozoa motility (ID 628) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010;8(10):1734.
15. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to DHA and contribution to normal brain development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2014;12(10):3840.
16. Innis SM. Dietary (n-omega-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007;137:855-9.
17. Koletzko B, Larqué E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med* 2007;35 Suppl 1:S5-11.
18. Larqué E, Krauss-Etschmann S, Campoy C, Hartl D, et al. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):853-61.
19. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on maternal and fetal erythrocyte fatty acid composition. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(3):429-37.
20. Portwood MM. The role of dietary fatty acids in children's behavior and learning. *Nutr Health* 2006;18:233-47.
21. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005;115(5):1360-6.
22. Osendarp SJ, Baghurst KI, Bryan J, et al., NEMO Study Group. Effect of a 12-mo micronutrient intervention on learning and memory in well-nourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1082-93.
23. Moriguchi T, Greiner RS, Salem N Jr. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. *J Neurochem* 2000;75:2563-73.
24. Lim GP, Calon F, Morihara T, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci* 2005;25(12):3032-40.
25. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, et al. Age-related changes in phospholipid fatty acid composition and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus of rats fed a balanced or an n-3 polyunsaturated fatty acid-deficient diet. *J Lipid Res* 1997;38(4):680-9.

26. Pomponi M, Pomponi M. DHA deficiency and Alzheimer's disease. *Clin Nutr* 2008;27(1):170.
27. Bazinet RP, Laye S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(12):771-85.
28. Wu A, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Dietary Omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2004;21:1457-67.
29. Bazan NG. Neuroprotectin D1-mediated anti-inflammatory and survival signaling in stroke, retinal degenerations, and Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S400-5.
30. Lukiw WJ, Bazan NG. Docosahexaenoic acid and the aging brain. *J Nutr* 2008;138(12):2510-4.
31. Kariv-Inbal Z, Yacobson S, Berkecz R, et al. The isoform-specific pathological effects of apoE4 in vivo are prevented by a fish oil (DHA) diet and are modified by cholesterol. *J Alzheimers Dis* 2012;28(3):667-83.
32. Zhang Y, Chen J, Qiu J, et al. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2016;103(2):330-40.
33. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010;6:456-64.
34. Mazereeuw G, Lanctot KL, Chau SA, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2012;33:1482.e17-29.
35. Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elswyk ME. Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(3):e0120391.
36. Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, et al. 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.
37. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903-11.
38. Yassine HN, Braskie MN, Mack WJ, et al. Association of docosahexaenoic acid supplementation with alzheimer disease stage in apolipoprotein E ε4 carriers: a review. *JAMA Neurol* 2017;74(3):339-47.
39. Poly C, Massaro JM, Seshadri S, et al. The relation of dietary choline to cognitive performance and white-matter hyperintensity in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6):1584-91.
40. Scientific Opinion on the safety of "citicoline" as a Novel Food ingredient. *EFSA Journal* 2013;11(10):3421.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, et al. Phosphatidylserine containing omega-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.
46. Jones LL, McDonald DA, Borum PR. Acylcarnitines: role in brain. *Prog Lipid Res* 2010;49:61-75.
47. Barnes CA, Markowska AL, Ingram DK, et al. Acetyl-L-carnitine. 2: Effects on learning and memory performance of aged rats in simple and complex mazes. *Neurobiol Aging* 1990;11:499-506.
48. Calabrese V, Colombrita C, Sultana R, et al. 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.
49. Hudson S, Tabet N. Acetyl-L-carnitine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003158.
50. 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.
51. 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 Demen* 2009;24:27-33.
52. Caltagirone C, Ferrannini L, Marchionni N, et al. The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review. *Aging Clin Exp Res* 2012;24(6):580-7.
53. Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH, et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MRI sub-group of the Alpha study. *J Nutr Health Aging* 2009;13:550-7.
54. Bossù P, Salani F, Ciaramella A, et al. Anti-inflammatory effects of homotaurine in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci* 2018;10:285.
55. Spalletta G, Cravello L, Gianni W, et al. Homotaurine effects on hippocampal volume loss and episodic memory

- in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2016;50(3):807-16.
56. Unno T, Suzuki Y, Kakuda T, et al. Metabolism of theanine, gamma-glutamylethylamide, in rats. *J Agric Food Chem* 1999;47(4):1593-6.
 57. Park SK, Jung IC, Lee WK, et al. A combination of green tea extract and L-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *J Med Food* 2011;14(4):334-43.
 58. Hidese S, Ota M, Wakabayashi C, et al. Effects of chronic L-theanine administration in patients with major depressive disorder: an open-label study. *Acta Neuropsychiatr* 2017;29(2):72-9.
 59. Nobre AC, Rao A, Owen GN. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:167-8.
 60. Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biol Psychol* 2007;74(1):39-45.
 61. Lu K, Gray MA, Oliver C, Liley DT, et al. The acute effects of L-theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(7):457-65.
 62. White DJ, de Klerk S, Woods W, et al. Anti-stress, behavioural and magnetoencephalography effects of an L-theanine-based nutrient drink: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Nutrients* 2016;8(1).
 63. Kakuda T. Neuroprotective effects of the green tea components theanine and catechins. *Biol Pharm Bull* 2002;25(12):1513-18.
 64. Li G, Ye Y, Kang J, et al. L-Theanine prevents alcoholic liver injury through enhancing the antioxidant capability of hepatocytes. *Food Chem Toxicol* 2012;50(2):363-72.
 65. Candore G, Bulati M, Caruso C, 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.
 66. 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.
 67. Scapagnini G, Colombrita C, Amadio M, et al. Curcumin activates defensive genes and protects neurons against oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(3-4):395-403.
 68. Scapagnini G, Vasto S, Abraham NG, et al. Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 2011;44(2):192-201.
 69. 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.
 70. Cole GM, Teter B, Frautschy SA. Neuroprotective effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:197-212.
 71. Lim GP, Chu T, Yang F, et al. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci* 2001;21(21):8370-7.
 72. Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, et al. 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.
 73. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Jet al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology* 2001;57:985-9.
 74. Ng TP, Chiam PC, Lee T, et al. Curry consumption and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol* 2006;164(9):898-9.
 75. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008;75:7870809.
 76. Fiala M. Innate immunity and transcription of MGAT-III and Toll-like receptors in Alzheimer's disease patients are improved by bisdemethoxycurcumin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(31):12849-54.
 77. Baum L, Lam CW, Cheung SK, et al. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):110-3.
 78. Rainey-Smith SR, Brown BM, Sohrabi HR, et al. Curcumin and cognition: a randomised, placebo-controlled, double-blind study of community-dwelling older adults. *Br J Nutr* 2016;115:2106-13.
 79. Cox KH, Pipingas A, Scholey AB. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol* 2015;29:642-51.
 80. Small GW, Siddarth P, Li Z, et al. Memory and brain amyloid and tau effects of a bioavailable form of curcumin in non-demented adults: a double-blind, placebo-controlled 18-month trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018;26(3):266-77.
 81. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004;10:6847-54.
 82. Panahi Y, Badeli R, Karami GR, Sahebkar A. Investigation of the efficacy of adjunctive therapy with bioavailability-boosted curcuminoids in major depressive disorder. *Phytother Res* 2015;29:17-21.
 83. Lopresti AL, Drummond PD. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2017;207:188-96.

84. Scientific Opinion on the modification of the authorisation of a health claim related to cocoa flavanols and maintenance of normal endothelium-dependent vasodilation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006 following a request in accordance with Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2014;12(5):3654.
85. Lamport DJ, Pal D, Moutsiana C, et al. The effect of flavanol-rich cocoa on cerebral perfusion in healthy older adults during conscious resting state: a placebo controlled, crossover, acute trial. *Psychopharmacology* 2015;232(17):3227-34.
86. Decroix L, Tonoli C, Soares DD, et al. Acute cocoa flavanol improves cerebral oxygenation without enhancing executive function at rest or after exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41(12):1225-32.
87. Francis ST, Head K, Morris PG, Macdonald IA. The effect of flavanol-rich cocoa on the fMRI response to a cognitive task in healthy young people. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(Suppl 2):S215-20.
88. Sorond FA, Lipsitz LA, Hollenberg NK, Fisher ND. Cerebral blood flow response to flavanol-rich cocoa in healthy elderly humans. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(2):433-40.
89. Mastroiaco D, Kwik-Urbe C, Grassi D, et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study—a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;101(3):538-48.
90. Desideri G, Kwik-Urbe C, Grassi D, et al. Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension* 2012;60(3):794.
91. Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, et al. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat Neurosci* 2014;17(12):1798-803.
92. EMA/HMPC/321097/2012 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium EMA/HMPC/321097/2012.
93. Mashayekh A, Pham DL, Yousem DM, et al. Effects of Ginkgo biloba on cerebral blood flow assessed by quantitative MR perfusion imaging: a pilot study. *Neuroradiology* 2011;53(3):185-91.
94. Santos RF, Galduroz JCF, Barbieri A, et al. Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(4):127-33.
95. Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers. *Phytomedicine* 2011;18(14):1202-7.
96. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, et al. Effects of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in very mild cognitive impairment (vMCI). *Neurosci Med* 2011;2(1):48-56.
97. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging* 2014;9:2065-77.
98. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, et al. Metaanalysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *J Pharm Health Care Sci* 2015;1:14.
99. von Gunten A, Schlaefke S, Uberla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:622-633.
100. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, et al. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr* 2018;30:285-293.
101. Saraf MK, Prabhakar S, Khanduja KL, Anand A. Bacopa monniera attenuates scopolamine-induced impairment of spatial memory in mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:236186.
102. Abbas M, Subhan F, Mohani N, et al. The involvement of opioidergic mechanisms in the activity of Bacopa monnieri extract and its toxicological studies. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011;5(8):1120-4.
103. Mathew J, Balakrishnan S, Antony S, et al. Decreased GABA receptor in the cerebral cortex of epileptic rats: effect of Bacopa monnieri and Bacoside-A. *J Biomed Sci* 2012;19:25.
104. Sheikh N, Ahmad A, Siripurapu KB, et al. Effect of Bacopa monnieri on stress induced changes in plasma corticosterone and brain monoamines in rats. *J Ethnopharmacol* 2007;111(3):671-6.
105. Kongkeaw C, Dilokthornsakul P, Thanarangsarit P, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of Bacopa monnieri extract. *J Ethnopharmacol* 2014;151(1):528-35.
106. Stough C, Lloyd J, Clarke J, et al. The chronic effects of an extract of Bacopa monniera (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 2001;156:481-4.
107. Roodenrys S, Booth D, Bulzomi S, et al. Chronic effects of Brahmi (Bacopa monnieri) on human memory. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:279-81.
108. Guidance on the scientific requirements for health claims related to functions of the nervous system, including psychological functions. *EFSA Journal* 2012;10(7):2816.

