

PENSARE “NUTRACEUTICO”, RIFLESSIONI E METODI

Thinking “nutraceutical”, thoughts and methods

Alberto Martina

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Corso di Laurea in Farmacia e Master in Prodotti Nutraceutici, Università di Pavia

Keywords

Nutraceuticals
Quality
Safety
Efficacy
Nutra-economy

Abstract

To drive complex systems we need a state of the art knowledge and deep capability to think looking forward, with a wide integration of data coming from different sources.

In the “pharmacocentric world” health was seen only as an absence of disease; now we all know and feel that it isn’t definitely true.

Today health is made by different tools: maintenance and improvement of still existing health, primary and secondary disease’s complications, prevention, add-on treatment made by drugs and nutraceuticals and others important components like life style, nutrition, physical activity and sport.

Despite integrators are still considered only like “food”, it’s fast growing a new expert’s opinion concerning the role of modern “integrators” and “bio-treatment” inside a general vision of health (like final product of a “balance” concerning cellular, tissue and body contents of nutrients).

Today life-style and balanced nutrition are sometimes not enough to maintain general health, in various physiological (e.g. pregnancy or post-menopause), in pre-pathological situations (e.g. border-line levels of total or LDL-cholesterol), in drug-induced effects (e.g. Protonic Pump Inhibitors and spasmophilia), in patients intolerant to some drugs, or in ageing patients with low levels of D3 vitamin or in multi-pathological and multi-treated patients needing lowering drugs levels, or in add-on treatments. So we need a different way of approach.

Now new guidelines documents, position papers, and expert opinion panels start to introduce nutraceutical evaluation and positioning along with traditional drug treatment.

This is not enough: we need more published studies with a good design, conducted *in vitro* and *in vivo*, controlled trials and wide surveillance studies along with scientific reviews to set up dosage, efficacy, safety and treatment duration.

Introduzione

La nutraceutica è una disciplina recente ed in fase evolutiva.

L’atteggiamento verso i cosiddetti integratori-nutraceutici è molto cambiato in questi anni recenti, fondamentalmente per un insieme di fattori concatenati:

- a) l’emergere di una visione “nutraceutica” a partire dal termine e dalla definizione conosciuti da Stephen De Felice nel 1989 [1] e dal conseguente concetto di “bio-trattamento” [2, 3];
- b) la mole crescente di dati pubblicati relativi a studi condotti secondo protocolli con disegno sul tipo di quelli in uso per i farmaci;
- c) la redazione e pubblicazione di testi scientifici, inclusi libri di rilevante importanza, di linee guida, di *position paper*, di *white paper* e di *expert opinion panel*;
- d) la fondazione di molte *start-up* dedicate specificamente agli integratori e l’ingresso anche delle grandi aziende del farmaco nel settore degli integratori stessi;
- e) l’attenzione di varie ed importanti Aziende leader nel settore alimentare per la nuova *branch* degli integratori;
- f) l’attenzione del pubblico, dei Media ed anche dei consumatori a questo settore legato al benessere ed alla salute.

Corrispondenza: Alberto Martina. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Corso di Laurea in Farmacia e Master in Prodotti Nutraceutici, Università di Pavia. E-mail: alberto.martina@fastwebnet.it

Origini del concetto di medicina nutrizionale

Nel 1968 Linus Pauling introdusse e sviluppò successivamente il concetto di “medicina ortomolecolare”, definendola come il mantenimento della salute e il trattamento delle patologie tramite la modifica delle concentrazioni nel corpo umano di sostanze normalmente presenti, come vitamine, minerali, aminoacidi, ecc. [4].

Oggi il concetto originale di Pauling e di altri medici, viene meglio definito come “medicina nutrizionale”, in quanto la ricerca scientifica e l’esperienza clinica hanno potuto constatare e dimostrare come modifiche dietetiche e somministrazione di nutrienti e di altre sostanze naturali siano in grado di trattare molti sintomi e prevenire o ritardare l’insorgere di alcune patologie [5]. Accanto al tema dell’efficacia, grande rilevanza riveste quello del profilo di “sicurezza”. Inoltre, una caratteristica della “medicina nutrizionale” è indubbiamente quella di essere estremamente “individualizzata”, in quanto le risposte ai vari principi attivi differiscono anche in modo significativo da individuo a individuo.

Razionale e meccanismo d’azione

La ricerca scientifica e l’esperienza clinica hanno potuto constatare e dimostrare come modifiche dietetiche e somministrazione di nutrienti e di altre sostanze naturali siano in grado di trattare molti sintomi e prevenire o ritardare l’insorgere di alcune patologie.

Gli integratori rappresentano oggi un valido aiuto per proteggere da inadeguatezze nutrizionali derivanti da un apporto inadeguato di nutrienti o da un alterato metabolismo di essi, soprattutto in alcuni gruppi di individui [6], come ad esempio nel caso emblematico degli anziani e la diffusa carenza di vitamina D. Altra caratteristica dell’approccio nutraceutico è rappresentata dalla sinergia dei singoli componenti, in genere più efficace dell’intervento con la sostanza singola. Sul tema dei possibili meccanismi d’azione, poi, le ipotesi sono varie: dall’effetto generale su diverse vie metaboliche e sul contrasto ai radicali liberi, agli effetti più selettivi inerenti il contrasto all’infiammazione e allo stress ossidativo, all’effetto sull’assorbimento o la ricaptazione tissutale di altri nutrienti; inoltre molti nutrienti ed integratori sono in grado di rimuovere molti “colli di bottiglia” biochimici, attivando “vie” parallele.

Criticità

Gli integratori-nutraceutici presentano a loro volta alcune criticità, quali:

- Costi di trattamento
- Elevato numero di assunzioni/die
- Rapporto fra efficacia e durata dell’impiego
- Possibili effetti collaterali a livello gastro-intestinale o sistemico
- Possibili interazioni con alimenti, altri integratori o farmaci
- Allergie ad alcune sostanze naturali o ad eccipienti, coloranti e/o conservanti utilizzati nella filiera produttiva

In questi ultimi anni anche la ricerca su modelli in vitro sta supportando le nuove formulazioni degli integratori/nutraceutici, consentendo di ottenere dati predittivi, da confermare poi nell’impiego in vivo, sull’efficacia, sul meccanismo d’azione, sul confronto con altri principi attivi farmacologici e non, utilizzati nella stessa indicazione [7].

Supporto scientifico

Nel 2016 abbiamo assistito ad un deciso aumento di documenti di sintesi relativi al ruolo “nutraceutico” accanto a quello farmacologico tradizionale; segnaliamo la comparsa in Italia di alcuni documenti specifici inclusivi della “opzione nutraceutica” quali:

- Position Statement della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana per lo Studio dell’Aterosclerosi (SISA) su nutraceutici e colesterolo [8]
- Documento di consenso intersocietario sul trattamento del rischio cardiovascolare [9]
- Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea per l’Aterosclerosi (EAS) per il trattamento delle dislipidemie [10]
- Review Scientifica sull’Integrazione Alimentare, a cura dell’Associazione Italiana Industrie Prodotti Alimentari (AIIPA) [11]

Pur di fronte alla necessità, segnalata in tutti questi documenti scientifici, di disporre

di maggiori e consistenti dati inerenti i prodotti nutraceutici, emerge una nuova visione del “mondo nutraceutico”, già segnalata pochi anni prima in altre pubblicazioni, sia nazionali che internazionali.

Soffermandosi sui criteri d'uso dei nutraceutici, possiamo notare come il concetto di *add-on treatment* o trattamento di supporto al farmaco stesso ne esca notevolmente rafforzato, in particolare nell'impiego nutraceutico in corso di patologie iatrogene, come ad esempio nella carenza di Coenzima Q10 associato all'impiego delle statine o nell'ipomagnesemia indotta dal ridotto assorbimento di magnesio ed altri oligoelementi ad opera della variazione del pH gastrico indotta dagli inibitori di pompa protonica.

Aumentati fabbisogni

Alla luce dello scenario attuale, caratterizzato da una popolazione che invecchia e in cui aumenta la prevalenza di patologie croniche, è fondamentale studiare e implementare interventi finalizzati alla riduzione del “gap” tra durata della vita e durata della vita in salute.

Un'analisi degli aumentati fabbisogni di integratori riconosce fundamentalmente tre diverse concause principali:

- a) invecchiamento della popolazione;
- b) aumento considerevole delle patologie croniche;
- c) utilizzo quotidiano dei farmaci.

Longevità, cronicità e polipatogenicità sono strettamente fra loro correlate e rappresentano una svolta rispetto agli scenari di pochi decenni orsono. Nel 2007, sul *New England Journal of Medicine*, per la prima volta veniva posta con grande evidenza l'opzione nutraceutica [12] con l'obiettivo di implementare e potenziare sia la produzione energetica sia l'ossigenazione cellulare a livello miocardico nel paziente scompensato. Il tema del “caricamento” dei substrati biologici e del “ripristino” dei componenti ivi contenuti è indubbiamente un tema innovativo, in funzione dei “compiti” e delle finalità nutraceutiche in tema di:

- reintroduzione
- rimodellamento
- resetting
- ripristino

di componenti fondamentali quali minerali, vitamine, ceppi probiotici, fitoestratti e fitocomplessi ed altre sostanze di origine naturale.

Modulazione dei substrati biologici e dei loro componenti

Gli effetti attesi dalla “modulazione nutraceutica” sono sia quantitativi, come ad esempio la reintegrazione di magnesio e potassio dopo un esercizio fisico con sudorazione, sia quali-quantitativi, come nel caso della modulazione dell'assorbimento del colesterolo contenuto negli alimenti, o essenzialmente qualitativi, come avviene nell'azione anti-ossidante dell'acido lipoico a livello della guaina mielinica in corso di neuropatia periferica.

Gli effetti degli integratori-nutraceutici possono essere valutati a livello sintomatico, ad esempio sul dolore e sull'infiammazione, mediante l'impiego di scale analogiche o tramite questionari specifici, o ancora mediante microanalisi sui marker infiammatori correlati, oppure tramite il monitoraggio dei livelli ematici (es. della vitamina D o di altre vitamine) pre- e post-trattamento in rapporto ai benefici attesi. Particolare attenzione andrebbe posta per identificare gli individui adatti a ricevere particolari integratori in rapporto ai bisogni in prevenzione primaria [13].

Medicina di intervento

Se taluni hanno definito il trattamento farmacologico come “medicina d'attesa” e il bio-trattamento come “medicina di intervento”, volendo con questo sottolineare la possibilità dell'uso dei nutraceutici in prevenzione primaria, ad esempio in soggetti con livelli *borderline* di colesterolemia che presentano familiarità all'ipercolesterolemia familiare di tipo A1, resta di grande attualità, in mancanza di studi specifici, quali criteri utilizzare per individuare soggetti che possono beneficiare del mono-trattamento di supporto con integratori. Sempre rimanendo nel contesto dell'ipercolesterolemia, potremmo in questo ambito definire eleggibili per un trattamento nutraceutico [10]:

- pazienti nei quali i livelli di colesterolemia raggiunti in seguito al trattamento farmacologico non sono quelli auspicati ed attesi;

- pazienti intolleranti alle terapie farmacologiche;
- pazienti che rifiutano il trattamento farmacologico;
- pazienti in trattamento farmacologico che pur raggiungendo i livelli di colesterolemia desiderati mantengono un rischio cardiovascolare residuo;
- pazienti con livelli *borderline* di colesterolemia e rischio cardiovascolare ridotto che necessitano di una gestione del rischio stesso.

In tali categorie la nutraceutica può offrire soluzioni sia in mono-trattamento che come *add-on treatment*, o trattamento di supporto, purché l'utilizzo delle opzioni nutraceutiche sia corretto in dipendenza della titolazione dei principi attivi, del dosaggio giornaliero e della durata del trattamento stesso.

Il punto cardine di cui occorre tenere conto onde evitare pericolosi “fraitendimenti” è costituito dalla non sovrapposibilità fra farmaci e nutraceutici: l'integratore non è il “sostituto” del farmaco, ma è un “supplemento” che il medico deve saper posizionare correttamente all'interno del programma terapeutico di prevenzione. Inoltre la conoscenza dei cosiddetti *claims* che la *European Food Safety Authority* (EFSA) ha autorizzato per alcuni specifici impieghi di ben determinati prodotti nutraceutici, vale a dire “indicazioni” nutrizionali e salutistiche, dovrebbe essere nota e meglio utilizzata in generale [14].

Qualità e sicurezza nutraceutica

È una proprietà intrinseca anche per i prodotti nutraceutici e gli alimenti funzionali possedere un elevato livello di sicurezza e salubrità, per cui è da tenere in debito conto la sorveglianza di tutte le fasi di produzione, distribuzione e conservazione.

Dovendo i nutraceutici in primo luogo beneficiare di una elevata sicurezza d'impiego, è essenziale comprendere che qualità e sicurezza sono inscindibili.

La qualità riguarda l'insieme di fattori anche molto diversi fra loro quali:

- provenienza, tracciabilità, titolazione delle materie prime impiegate;
- tipologia di eccipienti, conservanti e coloranti e delle possibili interazioni sull'assorbimento, sul trasporto, sul metabolismo, sulla cinetica della sostanza o del fitocomplesso;
- assenza di sostanze inquinanti o contaminanti (dagli anticrittogamici agli inquinanti marini o delle falde terrestri ed acquifere);
- protezione specifica esercitata dal packaging (ad esempio la protezione alu-alu per impedire l'effetto dell'umidità sui ceppi probiotici e la loro conseguente inattivazione, oppure la busta bicamerata monodose per separare due diversi componenti potenzialmente interattivi quali ad esempio monocolina K e probiotici);
- GMP, GLP e GCP (*Good Manufacturing, Good Laboratory e Good Clinical Practice*);
- Attività di nutra-vigilanza specifica.

Nutra-economia

Indubbiamente se l'impiego, l'esperienza “clinica”, la qualità dei nutraceutici, il livello di ricerca e di informazione scientifica andranno di pari passo, nel futuro a breve termine occorrerà fare, come per i farmaci in uso, delle valutazioni anche di tipo “nutra-economico”, analizzando l'impatto in termini di costo-beneficio, di rischio-beneficio, di Qualità della vita (QoL) e di possibile risparmio a carico di Regioni e SSN in funzione di quanto ottenuto nell'impiego in prevenzione o in trattamento di supporto, laddove possibile. In questo specifico contesto, andranno definiti i criteri e gli end point per la nutra-economia e per gli studi a carattere nutra-economico.

L'impatto economico della nutraceutica sulle politiche sanitarie e sui modelli organizzativi riguardanti la salute nel suo complesso potrebbe rappresentare un elemento di valutazione e di validazione utile a meglio inquadrare, definire e valorizzare il “ruolo nutraceutico” [15]. La pubblicazione di *outcome studies*, metodologie, review, analisi e report in associazione alle linee guida, ai costi delle patologie, alle analisi di costo-efficacia e di riduzione dei costi, rappresenteranno un aspetto importante nella crescita e nella validazione della nutraceutica secondo criteri rigorosi e non empirici, per l'efficacia, per il risparmio indotto a livello di farmaci ed altri trattamenti e per la sostenibilità economica individuale e di sistema. Le analisi a carattere qualitativo, quali la soddisfazione al trattamento, l'aderenza, la persistenza al trattamento e la disponibilità ad investire sulla propria salute (*Willingness To Pay*) e gli studi analitici per massimizzare le risorse per la salute acquisiranno grande rilevanza e priorità [15].

Armonizzazione di prescrizione e consiglio

È necessario perseguire una sinergia comunicativa fra i protagonisti della salute al fine di trasmettere messaggi chiari al paziente o all'utilizzatore.

Non possiamo inoltre non tenere in debito conto che l'impiego-prescrizione ad opera del medico o il consiglio diretto in farmacia andranno armonizzati il più possibile, in quanto l'impiego dei nutraceutici va presentato al paziente o all'utilizzatore, soprattutto in fase preventiva o per il consolidamento-mantenimento dello stato di salute in essere, in modo chiaro, efficace, obiettivo e consapevole, evitando il più possibile il ricorso a forme di "auto-prescrizione" spesso più dannose che utili, in ossequio a "mode di turno", ad una distorta visione dei vantaggi derivanti dall'acquisto di prodotti con *claims* e promesse mirabolanti, allo spreco di risorse economiche derivanti da un utilizzo incongruo dei prodotti stessi, sia per la non congruità dei tempi di impiego che per l'effettivo razionale d'uso.

In questo senso l'informazione scientifica, cartacea e digitale, sia professionale ed accademica che laica, radiofonica e televisiva, deve focalizzarsi maggiormente sulla novità dell'impostazione "nutraceutica", valorizzandone gli aspetti documentati e vantaggiosi e dichiarandone d'altro canto le aree e gli aspetti da indagare. Poiché, a differenza di quanto avviene per i farmaci, per gli integratori l'iter "registrativo" è completamente diverso ed è sostanzialmente incentrato sulla "autonotifica" delle aziende produttrici all'apposito Ufficio del Ministero della Salute, occorre che in particolare gli operatori sanitari pongano attenzione non solo alla tipologia dei diversi componenti, ma anche ai dosaggi ed alle caratteristiche formulative. Dieci mg di monacolina K ad esempio hanno diversa efficacia sulla colesterolemia totale ed LDL rispetto a 3 mg, come pure 150 mg di ubiquinone non equivalgono a 50 mg, anche se negli ultimi anni, sofisticati processi industriali e produttivi hanno dedicato vaste risorse in fase di ricerca per la messa a punto di particolari formulazioni che a parità di dosaggio migliorassero in modo significativo i parametri di biodisponibilità [16]. Un esempio eclatante è rappresentato dai processi di chelazione dei minerali per il loro assorbimento ed il trasporto endocellulare. In alcuni casi, lo stesso Ministero della Salute è intervenuto sul tema dei dosaggi e dei requisiti necessari in ambito nutraceutico, come nel caso dei probiotici. In particolare nel Documento di Revisione delle Linee Guida su Probiotici e Prebiotici edito dall'Ufficio IV del MINSAL [17] si è posto l'accento su come identificare e descrivere i requisiti minimi necessari, anche al fine dell'efficacia dei dosaggi, per poter vantare lo status di probiotico.

Efficacia in prevenzione

La teoria più accreditata e documentata dell'efficacia preventiva degli integratori-nutraceutici è basata sulla loro capacità di migliorare alcune funzioni metaboliche, come ad esempio il contrasto al deterioramento e all'invecchiamento del mitocondrio e del metabolismo mitocondriale, un fattore rilevante per l'*ageing* generale dell'organismo dovuto in particolare per l'azione dei radicali liberi dell'ossigeno formati e rilasciati nel mitocondrio stesso [18, 19]. Tale processo ossidativo mitocondriale sarebbe un fattore concomitante, in concorso ad altri, per l'insorgere di neoplasie e di malattie croniche degenerative a carico in particolare del sistema nervoso centrale. Inoltre il decadimento delle funzioni e dell'attività mitocondriale si ripercuote in concomitanza all'invecchiamento anche sull'integrità del DNA, sulla sua replicazione e riparazione.

Epigenetica e nutrigenomica

In questi ultimi anni, un impulso considerevole sul ruolo dell'alimentazione e dell'integrazione è venuto anche dallo studio dell'epigenetica [20] proprio in stretto rapporto ai possibili meccanismi d'interazione del DNA col *tool* nutrizionale. La nutrigenomica esprime in tal senso l'enorme interesse sul binomio fra nutrizione, integrazione ed espressione genica di talune patologie.

L'innovazione correlata agli integratori-nutraceutici e l'approccio multi-disciplinare allo studio ed alla definizione d'uso di tale strumento impone ineludibilmente un *resetting* cognitivo nel modo di pensare e di agire di coloro che approcciano tale "dimensione". Se l'integrazione e l'alimentazione possono modulare l'espressione genica, è evidente che a maggior ragione potranno modulare sia il corredo sintomatico che la "storia naturale" di alcune patologie.

Conclusioni

L'applicazione delle nanotecnologie consentirà di indagare il comportamento di specifici ingredienti e formulazioni dopo l'ingestione da parte dell'uomo e valutare la capacità di rilasciare il principio attivo e l'efficacia, rappresenta un utile strumento di screening a sostegno dello sviluppo sostenibile di nuovi prodotti commerciali.

È nella creazione di un *pool* di dati sugli integratori-nutraceutici, basato sulla *evidence-based medicine*, che risponda ai requisiti della scienza e della medicina in modo esaustivo, documentato e sostenibile, che risiede il percorso da compiere da ora in poi. Occorrerà ovviamente che di pari passo anche il “pensiero scientifico”, gli strumenti, i modelli e le metodologie di indagine rispondano ai nuovi bisogni di salute e alla complessa realtà dell'integrazione e della nutrizione moderna [21-26]. Nuovi studi sono in particolare richiesti per investigare gli “effetti biologici” dei nutraceutici utilizzati da soli o in combinazione. L'importanza primaria degli stili di vita e dell'alimentazione troveranno sicuramente una amplificazione nell'associazione con gli integratori; d'altro canto la sinergia fra ricercatori, clinici, farmacologi ed epidemiologi contribuirà alla conoscenza scientifica sul ruolo degli integratori alimentari nei moderni stili di vita. Queste sono le sfide da superare e gli obiettivi da raggiungere che ci attendono. Un ruolo sempre più rilevante potrebbero svolgere le nanotecnologie applicate ai nutrienti e agli integratori, una volta accertati vantaggi e criticità [27].

Ringraziamenti

Sono grato ai miei studenti per lo stimolo costante ed entusiasta che mi trasmettono sempre.

Bibliografia

- [1] De Felice S. The Nutraceutical Revolution: Fueling a Powerful. New International Market, 1989.
- [2] Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Rafieian M. New concepts in nutraceutical as alternative for pharmaceuticals. *Int. J. Prev. Med.* 2014; 5: 1487-99.
- [3] Das L, Bhaumik E, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Role of nutraceuticals in human health. *J. Food Sci. Technol.* 2012; 49: 173-83.
- [4] Wright JV, Gaby AR. *Nutritional Medicine*. Fritz Perlberg Publishing, Concord, NH. 2011: p. XIII.
- [5] Gaby AR. Why Nutritional Medicine. In: “Nutritional Medicine” Fritz Perlberg Publishing, Concord, NH. 2011: 1.
- [6] Cicero AF, Borghi C. Evidence of clinically relevant efficacy for dietary supplements and nutraceuticals. *Curr. Hypertens Rep.* 2013; 15: 260-7.
- [7] Albert PL. Preclinical in vitro screening assays for drug-like properties. *Drug. Discov. Today Technol.* 2005; 2: 179-85.
- [8] Rivelles AA, Pirro, M. Position Statement su “Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia” della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA). 2016.
- [9] Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO /ISS/ AMD/ ANCE/ ARCA/ FADOI/ GICR-IACPR/ SICI-GISE/ SIBioC/ SIC/ SICOA/ SID/ SIF/ SIMEU/ SIMG/ SIMI/ SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *G. Ital. Cardiol.* 2016; Vol 17 (Suppl. 1), Al. N 6.
- [10] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I et al. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011; 217: 3-46.
- [11] AIIPA/INTEGRATORI ITALIA. Review Scientifica sull'integrazione alimentare: Stato dell'arte alla luce delle evidenze scientifiche. Milano 23 giugno 2016, Prima Edizione, EDRA S.p.A.
- [12] Neubauer S. The failing heart - An engine out of fuel. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1140-51.
- [13] Borghi C, Cicero AFC. Nutraceutici e Alimenti Funzionali in Medicina Preventiva. Bononia University Press, Bologna. 2011.
- [14] ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register
- [15] Editoriale. Metodi per costruire una guida passo passo per principianti ai modelli di costo-efficacia per l'analisi decisionale. *Clinico Economics*, Ed. S.A.V.E., Milano. 2016.
- [16] Bender AE. Nutritional Significance of Bioavailability. In *Bioavailability 88: Chemical and Biological Aspects*. AFRC Institute of Food Research, Norwich. 3-9.
- [17] Linee guida su probiotici e prebiotici. Ministero della Salute, revisione maggio 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.
- [18] Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
- [19] Mehlforn RJ. Oxidants and Antioxidants in Aging. In: Timiras PS. Third ed. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. Boca Raton: CRC Press. 2003: 61-83.
- [20] Perls T, Kunkel L, Puca A. The genetics of aging. *Curr Opin Genet Dev.* 2002; 12: 362-9.
- [21] Baker H. “Nutrition in Elderly”, an overview. *Geriatrics.* 2007; 62: 28-31.
- [22] Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013; 1-11.
- [23] Ames BN. Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake. *J Nucleic Acids.* 2010 Sep 22.
- [24] Glier MB, Green TJ, Devlin AM. Methyl nutrients, DNA methylation, and cardiovascular disease. *Mol. Nutr Food Res.* 2013.
- [25] Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality. *Systematic review and meta-analysis.* *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 23-34.
- [26] Hipkiss AR. Errors, mitochondrial dysfunction and ageing. *Biogerontology.* 2003; 4: 397-400.
- [27] Benetti F. Le nanotecnologie e i nanomateriali negli alimenti. *L'Integratore Nutrizionale.* CEC Ed. 3, luglio-settembre, 2016.