Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale Volume 9 • Numero 1 • Marzo 2017

NUMERO MONOTEMATICO

LA NUTRACEUTICA IN ITALIA: A CHE PUNTO SIAMO

ANGOLO DEL MASTER IN FARMACOVIGILANZA

Periodicità Trimestrale - Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento Postale

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Editor in Chief
Alberico L. CATAPANO
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale
Vincenzo ATELLA
Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Claudio BORGHI
Dipartimento di Medicina Clinica
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",
Università degli Studi di Bologna
Ovidio BRIGNOLI
Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina
e Farmacologia
Università degli Studi di Messina
Francesco CIPOLLONE
Centro Studi di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara
Giovanni CORRAO
Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca
Romano DANESI
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa
Gianfranco DE CARLI
GDC - Pharmaservices
Renato FELLIN
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara
Ettore NOVELLINO
Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II
Francesco ROSSI
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli
Elena TRAGNI
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano
Mauro VENEGONI
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

Periodico trimestrale
Reg. Trib. N. 506
del 15.09.2008
ISSN 2279-9168

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Direttore responsabile
Paolo E. Zoncada

Redazione
Manuela Casula
Elena Loggia

© 2017 by
Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale Volume 9 • Numero 1 • Marzo 2017

Sommario

NUMERO MONOTEMATICO: LA NUTRACEUTICA IN ITALIA: A CHE PUNTO SIAMO
Prefazione
Cesare R. Sirtori 5

PARTE GENERALE
La nutraceutica: un approccio innovativo per fronteggiare l'attuale epidemia di malattie degenerative
Andrea Poli 6
Nutraceutici: uno sguardo alla disciplina regolatoria italiana nel quadro di quella unionale
Giuseppe Durazzo 11
Nutraceutici di origine vegetale: ricerca e sviluppo in azienda
Paolo Morazzoni 17
Biodisponibilità e forme farmaceutiche
Francesco Di Pierro 22
Studi clinici, health claim e raccomandazioni secondo evidence-based medicine in nutraceutica
Paolo Magni, Angela Pirillo 29
Controlli di qualità e sicurezza: materie prime, prodotto finito, produzione, contraffazione
Patrizia Restani, Chiara Di Lorenzo 36
Il mercato degli integratori alimentari in Italia
Sergio Liberatore 47

PARTE SISTEMATICA
Nutraceutici per il controllo delle dislipidemie
Franca Marangoni 57
Nutraceutici: ruolo, potenzialità nel trattamento dell'obesità
Lorenzo M. Donini, Anna Maria Giusti 64
Nutraceutici per il mantenimento della salute cerebrale e il trattamento di malattie neurodegenerative cervello
Gloria Brombo, Francesco Bonetti, Giovanni Zuliani 68
La modulazione del microbiota intestinale: nutraceutica in gastroenterologia
Francesca Mangiola, Lucrezia Laterza, Antonio Gasbarrini 74
Nutraceutici in pediatria
Piercarlo Salari 81
Nutraceutica in campo uro-andrologico
Aldo E. Calogero e Sandro La Vignera, Antonio A. Aversa 88
La nutraceutica al femminile: aspetti attuali e prospettive future
Alberto Martina, Paolo Magni 96
Nutraceutici nelle malattie reumatiche
Francesca Oliviero, Paolo Spinella, Leonardo Punzi 107
Nutraceutici in otorinolaringoiatria
Antonio Pirodda, Gian Gaetano Ferri, Cristina Brandolini 112
Nutraceutici e protezione della funzione visiva: attualità e prospettive
Gianluca Scuderi, Antonio Greco 118
La nutraceutica per ottenere un invecchiamento di successo
Mariangela Rondanelli, Mara Nichetti, Simone Perna, Gabriella Peroni, Milena Faliva 124
Nutraceutica e esercizio fisico: quali benefici?
Eliana Tranchita, Attilio Parisi 132

IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE
Federfarma 138
Federsalus 140
FOFI 143
SIAMS 146
SIE 151
SIGENP 154
SIMPeSV-FIMMG 155
SiNut 157
SISA 159

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE
Pensare "nutraceutico", riflessioni e metodi
Alberto Martina 162

LETTERATURA 168

ANGOLO DEL MASTER 171

EDITORIALE

Cari colleghi,

Il primo numero del GIFF 2017 è interamente dedicato alla Nutraceutica, una tematica di grande attualità e in rapida evoluzione in Italia e nel mondo. Per tali motivi, un corretto approccio a questa area biomedica richiede solide informazioni in campo tecnologico, scientifico, clinico e regolatorio, fornite da esperti nei singoli settori. Secondo tale logica, questo numero monografico propone in modo sintetico, ma il più completo possibile, rassegne sullo stato attuale della Nutraceutica in Italia, affrontandone, nella prima sezione ("Parte generale") le principali tematiche tecnologiche, scientifiche e regolatorie, per poi descrivere ("Parte sistematica") le più diffuse applicazioni cliniche dei prodotti nutraceutici in patologia umana. Infine, abbiamo pensato di arricchire la monografia proponendo il punto di vista di diverse associazioni e società scientifiche coinvolte nella declinazione teorica e pratica della Nutraceutica stessa.

Ci auguriamo che il presente numero monotematico possa rappresentare uno strumento di aggiornamento utile e fruibile, contribuendo in modo costruttivo alla crescita culturale di questo importante settore.

Buona lettura!

Paolo Magni
Editor di Volume

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

PREFAZIONE

La Nutraceutica

Appare un tema quanto mai appropriato per una rivista che si occupa, oltre che di farmacoutilizzazione, farmacoepidemiologia e farmacovigilanza, anche di farmacoeconomia.
Nutraceutica significa un fatturato annuo, solo in farmacia, di oltre 3 miliardi di euro, con un aumento medio del 7-8% ogni anno, sia pur escludendo il fatturato esterno: grande distribuzione, parafarmacie, ecc. Con i nutraceutici finalmente si supera la barriera farmaco-economica del "meno di 5 €", che riguarda ormai più dell'80% dei farmaci di uso corrente.
Le aziende che producono e distribuiscono nutraceutici sono oltre 500 in Italia, e coinvolgono direttamente o indirettamente quasi 20.000 persone. I prodotti italiani sono inoltre assai graditi anche all'estero, con un'ottima esportazione verso Paesi vicini (Francia e Germania).
Il termine "nutraceutico" è ancora oggi poco apprezzato da personaggi a livello ministeriale e regolatorio, ove è ritenuto non idoneo a definire le caratteristiche dei prodotti. Ma ormai non si torna indietro.
Un altro risultato a mio giudizio assai positivo della moderna nutraceutica è l'abbandono di frasi come: "il nutraceutico è per il sano; il farmaco per il malato!" Un ipercolesterolemico è da considerare un sano o un malato? E un iperteso? Inoltre oggi indicazioni di nutraceutici sono anche per malattie gravi, dalla malattia di Alzheimer, all'autismo, ad alcune forme intrattabili di epilessia, fino a tumori farmaco-resistenti, dove la presenza di cellule staminali rende il tumore poco sensibile ai classici chemioterapici, non a nutraceutici selezionati.
L'area della farmacoeconomia deve anche considerare gli investimenti in ricerca. In Italia, per ora, l'impegno non è elevato. Non ci si rende forse conto degli aspetti economici di questi prodotti, sviluppati a poco costo e in tempi ragionevoli, che possono determinare un reddito molto elevato, purché le caratteristiche di composizione e potenzialmente terapeutiche siano incontestabili. Trattare l'ipertensione con un cioccolato amaro a composizione ben definita, approvato ormai in tutta Europa, può essere gradevole ed apprezzato da molte persone. C'è quindi spazio per studi di composizione, di miglioramento di gusto e digeribilità, di meccanismo d'azione e di efficacia anche preventiva. Ad esempio, lo studio COSMOS in corso negli Stati Uniti su 18.000 ipertesi trattati in doppia cecità con i flavanoli del cioccolato sarà in grado a breve di definire molti importanti end-point.
Va apprezzata quindi l'occasione di un volume del GIFF interamente dedicato alla Nutraceutica con contributi snelli inseriti in un piano editoriale che unisce tematiche generali, possibili applicazioni cliniche e il punto di vista di Società Scientifiche che si stanno aprendo verso questo settore con progetti ad hoc.
Si tratta a mio parere di uno strumento divulgativo che risponde alle esigenze di una disciplina che sta conoscendo uno sviluppo fino a pochi anni fa del tutto inimmaginabile e che potrà essere perseguito con vantaggio da tanti giovani ricercatori.

Prof. Cesare Sirtori
Presidente Onorario,
Società Italiana di Nutraceutica

NUTRACEUTICA: PARTE GENERALE

LA NUTRACEUTICA: UN APPROCCIO INNOVATIVO PER FRONTEGGIARE L'ATTUALE EPIDEMIA DI MALATTIE DEGENERATIVE

Nutraceuticals in the prevention of degenerative disorders: an evolutionary perspective

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy, Milano

Keywords
Food
Supplements
Evolutionary Processes
Degenerative disorders
Physiology

Abstract
Evolution is modelling our physiology and our metabolism to maximize our probability of reproducing and raising our offspring until it becomes fully independent. Consequently, nature did not select mechanisms able to prevent the degenerative disorders now largely prevalent in our societies: such diseases, in fact, usually hit human beings after 50/60 years of age, when the survival of individuals is no longer relevant for the continuation of our species. Additionally, most risk factors for such diseases (platelet aggregation is an example) may actually be protective during the first decades of life and are being conserved rather then eliminated by evolution. In this context, it is probably naive to hope that naturally occurring foods will prove the best approach for effectively preventing degenerative disorders: no evolutionary pressure, in such direction, is in fact likely to have taken place. Conversely, well-designed and properly studied food supplements may help mankind prevent and/or control such widely diffused pathological conditions.

Introduzione

È sufficiente alimentarsi in modo equilibrato e variato, privilegiando gli alimenti cosiddetti "naturali", nell'ambito di uno stile di vita corretto, per ottimizzare la nostra salute e mantenerla buona nel tempo? La natura, in altre parole, ci fornisce, con gli alimenti che ci mette a disposizione, tutto il necessario per godere di una vita lunga e sana?
È lecito dubitarne, anche se questa convinzione sembra essere ormai molto diffusa nella nostra società. Una lettura in chiave evoluzionistica della nostra fisiologia tende in realtà a fugare quasi tutti i dubbi al proposito.
Iniziamo da un dato ormai consolidato: la durata media della vita si è allungata in modo continuo, negli ultimi 100 anni, sia nei Paesi industrializzati e sia nelle regioni meno sviluppate del mondo [1], con una velocità che non ha precedenti nella storia della specie umana. Dopo essere rimasta per decine o centinaia di migliaia di anni attorno ai 20-30 anni, la speranza di vita alla nascita ha raggiunto in Europa i 50 anni all'inizio del 1900, mentre oggi si colloca, in media, oltre gli 80 anni e per le donne sfiora ormai gli 85 [2]. La contropartita di questo imponente aumento, che secondo le rilevazioni più recenti sta tuttora continuando [3], è l'aumento dell'incidenza delle malattie degenerative come i tumori, le malattie cardiovascolari, le demenze, che ormai rappresentano i principali problemi sanitari nelle società evolute.

Evoluzione darwiniana e fattori di rischio delle malattie degenerative

Ci si può forse chiedere come mai i meccanismi dell'evoluzione darwiniana non abbiano sviluppato, nel tempo, efficienti meccanismi di protezione nei confronti di queste

Corrispondenza: Andrea Poli. Nutrition Foundation of Italy, Milano.
E-mail: poli@nutrition-foundation.it

I fattori di rischio per le malattie degenerative non rappresentano un rischio per la specie, perché le patologie che ne derivano colpiscono in genere l'individuo in una fase della vita nella quale la riproduzione e la crescita dei piccoli è già completata.

patologie e come mai, in particolare, i fattori di rischio che ne facilitano la comparsa (e che sono ben noti, per esempio, nel caso delle malattie cardiovascolari, ma che iniziano ad essere conosciuti anche per quanto riguarda alcuni tumori) non siano adeguatamente controllati nel nostro organismo.
I livelli plasmatici della colesterolemia LDL, per esempio, sono in media attorno ai 130-140 mg/dL nella popolazione italiana [4], ma a tali valori si associa un rischio cardiovascolare nettamente più elevato di quello che si osserva tra coloro i cui livelli del colesterolo LDL si collocano attorno ai 70 mg/dL [5]. Analogamente, i valori pressori più diffusi nelle popolazioni industrializzate, specie se di età adulta o avanzata, superano nettamente i valori considerati ottimali (tanto che oltre un terzo della popolazione, nel nostro Paese, va considerato iperteso) [6]; lo stesso può dirsi per l'indice di massa corporea, o BMI, ormai collocato in media attorno al valore 26, e quindi nel range che caratterizza il sovrappeso [7].
Come mai, ci si potrebbe chiedere, il colesterolo sierico, il peso, la pressione arteriosa della popolazione si sono spostati verso valori in media elevati?
La risposta è apparentemente facile: perché ci alimentiamo in maniera eccessiva, consumando troppe calorie, e in particolare troppi grassi di origine animale e troppo sale. Ma questa risposta in realtà non fa che spostare il problema, e la domanda diventa: perché ci alimentiamo in maniera eccessiva, consumando in particolare troppi grassi di origine animale e troppo sale?
Una prima osservazione pertinente al proposito è che questi fattori di rischio (ipercolesterolemia, ipertensione, sovrappeso), così diffusi nella popolazione moderna, aumentano le probabilità di comparsa di patologie (soprattutto l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale, ma anche - per quanto concerne il sovrappeso - alcuni tumori) che colpiscono mediamente oltre o ben oltre i cinquant'anni di età. Un'età che ormai larghissima parte della popolazione moderna raggiunge, ma che, nell'ottica della continuazione della specie (ragionevolmente l'unico obiettivo dei meccanismi dell'evoluzione, inizialmente descritti da Darwin), è probabilmente del tutto ridondante. Anche in una specie caratterizzata da lento accrescimento e lenta maturazione dei piccoli, come la nostra, gli individui sono, infatti, già pronti per la riproduzione nella seconda decade di vita, e gli adulti oltre i quaranta-cinquant'anni, che hanno già generato e cresciuto fino a renderla autonoma la generazione successiva, hanno di fatto esaurito il loro ruolo biologico nel mantenimento della specie stessa.
La più ragionevole spiegazione dell'assenza di adeguati ed efficaci meccanismi di controllo dei livelli di alcuni fattori di rischio delle principali malattie cardiovascolari, pertanto, ha a che fare con il principio di economia: le patologie che derivano dal loro insufficiente controllo colpiscono gli individui in una fase della loro vita che non è più rilevante dal punto di vista della continuazione della specie, e ciò rende irrilevante ottimizzarne il controllo; con la conseguenza che tale controllo ottimale (inutile, e quindi "costoso" in termini evoluzionistici) non è stato perseguito dai meccanismi evolutivi che hanno modellato, nel tempo, il patrimonio genetico della nostra specie, e quindi, semplicemente, non si è sviluppato.

Fattori di rischio o fattori di protezione?

Molte condizioni che aumentano la probabilità di comparsa di malattie degenerative rappresentavano, per i nostri antichissimi progenitori, fattori protettivi (si pensi all'iperaggregazione piastrinica o alla tendenza ad accumulare grasso corporeo di riserva). L'evoluzione ha quindi favorito la permanenza dei tratti genetici che li codificano.

L'interrelazione tra il nostro patrimonio genetico e la lunga vita moderna, tuttavia, è in realtà, probabilmente ancora più complessa. Se le si guarda in un'ottica di mantenimento della specie, infatti, alcune delle condizioni che oggi definiamo "fattori di rischio cardiovascolare" risultano aver rappresentato in realtà, nelle prime decadi della vita dei nostri lontani progenitori, fattori ad azione protettiva, in grado di migliorare la loro probabilità di sopravvivenza. È comprensibile, quindi, che questi fattori siano stati "protetti" dall'evoluzione.
È intuitivo, per esempio, che un aumento del peso corporeo (e quindi del tessuto adiposo dell'organismo) potesse rappresentare un meccanismo di protezione per l'uomo preistorico, qualche decina o centinaia di migliaia di anni addietro; questi individui si confrontavano spesso, durante la loro breve e tumultuosa vita, con carestie o lunghi periodi invernali (o addirittura glaciali) durante i quali il reperimento di cibo era certamente difficoltoso, ed una certa quota di grasso di riserva era quindi potenzialmente preziosa. Oggi è inoltre ben noto che un'adeguata quantità di grasso corporeo

è necessaria anche per la fertilità femminile (ben nota è l'amenorrea che si associa ad una eccessiva riduzione del grasso corporeo stesso): una funzione evidentemente essenziale per la continuazione della specie, e quindi fortemente protetta dai meccanismi evolutivi. Ancora, un bambino con qualche riserva calorica aggiuntiva poteva avere maggiori probabilità di sopravvivenza nel mondo preistorico (in realtà, fino forse a non più di 100 anni addietro, in alcune povere zone rurali dei nostri Paesi): non è quindi sorprendente che le madri tendano, probabilmente per una forte pressione comportamentale di tipo istintuale, ad "iperalimentare" i propri figli quando la disponibilità di cibo lo consente, con la conseguenza, nell'opulento mondo moderno, di facilitare la comparsa del sovrappeso e dell'obesità infantile.
In questo contesto, è quindi ben comprensibile come si siano sviluppati nel tempo meccanismi di controllo della ricerca del cibo, dell'alimentazione e della sazietà orientati a facilitare il risparmio calorico e a consentire quindi (e probabilmente a facilitare) lo sviluppo di sovrappeso, in presenza di adeguate quantità di cibo, sia negli adulti e sia nei bambini (il cosiddetto "genotipo risparmioso") [8], con l'obiettivo di permettere la deposizione di tessuto adiposo di riserva che potesse svolgere il duplice ruolo di protezione nei riguardi delle carestie e nei riguardi della possibile infertilità e facilitare pertanto il ruolo del singolo individuo nella continuazione della specie. Il limite di opportunità nella deposizione di grasso corporeo, e quindi nell'incremento ponderale, era, evidentemente, solo la comparsa di un'obesità così grave da rendere difficoltoso lo spostamento dell'individuo, che aumentava la probabilità che lo stesso cadesse vittima di animali feroci (o di attacchi dei suoi simili).
Ma i meccanismi comportamentali che facilitano un elevato apporto di cibo, e che sono poi associati a un assetto metabolico orientato alla tesaurizzazione delle calorie sotto forma di grasso corporeo, continuano a funzionare anche nel mondo moderno, nel quale la maggior parte delle persone gode di un accesso al cibo di fatto illimitato, con il risultato che questo eccesso di calorie disponibili tende a trasformarsi in accumulo di grasso corporeo, spiegando probabilmente, in buona parte, la crescente diffusione di sovrappeso e di obesità nelle società evolute. Ed è d'altra parte intuitivo, seguendo il ragionamento già fatto, che l'aumentato rischio di malattie diabetica e di malattie cardiovascolari che si associa al sovrappeso o all'obesità, e che colpiscono le persone nella seconda parte della loro vita (dopo i cinquant'anni, in media), non abbia rappresentato un deterrente significativo in un'ottica evoluzionistica e non abbia quindi promosso la comparsa di efficaci meccanismi di controllo di questi fenomeni.
Del tutto analogamente, un efficiente meccanismo di aggregazione piastrinica, certamente protettivo durante l'esistenza dei nostri progenitori, che vivevano in un mondo ostile ed erano probabilmente esposti ad un alto rischio di emorragie anche gravi, era auspicabile; ma nel mondo moderno l'aggregazione delle piastrine rappresenta uno dei meccanismi più rilevanti della formazione del trombo, da cui può derivare un evento vascolare ischemico, tanto che una quota significativa della popolazione inibisce, mediante farmaci adeguati (aspirina) o alimenti specifici (come il pesce ricco di acidi grassi omega 3 a lunga catena) questi meccanismi biochimici, per ridurre il rischio cardiovascolare.
Meccanismi simili sono probabilmente operativi per la ritenzione del sodio nell'organismo, che aveva un significato protettivo nelle aree a bassa disponibilità sodica, come l'area centrafricana in cui si è sviluppata la nostra specie, ma che nel mondo moderno, nel quale la disponibilità di sale è invece virtualmente illimitata, svolge un ruolo rilevante nello sviluppo dell'ipertensione; l'evoluzione può inoltre aver "scelto" di privilegiare valori pressori lievemente più elevati di quelli ottimali anche per ridurre il rischio di episodi ipotensivi acuti, che nell'ostile mondo in cui i nostri progenitori vivevano potevano comportare facilmente la morte.
Anche elevati livelli delle lipoproteine LDL possono svolgere un effetto protettivo contro il rischio (del tutto teorico, nella società moderna) di una carenza di colesterolo, essenziale nello sviluppo delle membrane cellulari e in particolare delle guaine mieliniche che proteggono gli assoni neuronali nel nostro cervello e nel sistema nervoso periferico. Questo può forse spiegare perché l'organismo si sia dotato addirittura di un triplice meccanismo biochimico per permettere un'elevata disponibilità epatica di colesterolo praticamente in qualunque condizione metabolica (l'assorbimento intestinale, la sintesi epatica e la captazione epatica per via recettoriale delle LDL); ciascuna di queste vie tende infatti

immediatamente a compensare interventi che modifichino l'efficienza delle altre due, in un'evidente ricerca di mantenimento di un'omeostasi considerata essenziale.
Una lista (certamente incompleta) dei fattori che possono svolgere un ruolo protettivo nella prima fase della vita, ed un ruolo al contrario negativo nella seconda, è presentata nella **Tabella 1**. I meccanismi evolutivi privilegeranno tuttavia gli effetti favorevoli a breve, tutelando quindi la persistenza dei fenomeni biologici che li generano indipendentemente dai loro possibili effetti negativi a lungo termine.
Nel mondo moderno, e nel contesto della nostra lunga durata di vita, fattori una volta caratterizzati da un evidente significato protettivo rappresentano quindi in realtà fattori di rischio per future patologie e il loro controllo mediante interventi di stile di vita, di natura alimentare o farmacologica, diviene pertanto essenziale per continuare il trend di allungamento della durata della vita stessa e di miglioramento della sua qualità, che è in essere ormai da molti decenni.
Ma va tenuto presente che tale controllo, che interferisce con processi biologici o comportamentali molto consolidati, è complesso, e spesso può interferire con scelte che l'evoluzione ha rafforzato mediante il meccanismo del "piacere". Mangiare è per esempio fonte di piacere, e per molte persone il controllo del piacere derivante dall'apporto di cibo non è di fatto gestibile, comportando, in presenza di una disponibilità alimentare illimitata, un eccesso calorico che si trasformerà, più o meno inevitabilmente, in sovrappeso o obesità.

Tabella 1 Fenomeni biologici che possono svolgere un effetto protettivo nella prima fase della vita (fino a 40-50 anni), facilitando la sopravvivenza o specifiche funzioni dell'organismo, ed effetti invece sfavorevoli oltre tale età.

Meccanismi biologici	Effetti a breve	Effetti tardivi
Aggregazione piastrinica	Riduzione del rischio emorragie	Trombosi (infarto, ictus)
Ritenzione sodica	Vantaggi nelle aree dove il sodio è scarso	Ipertensione
Ipercolesterolemia	Mantenimento della disponibilità di colesterolo	Aterosclerosi e infarto
Iperalimentazione dei bambini	Protezione dalle carestie	Obesità infantile e adulta
Obesità	Protezione dalle carestie e dall'infertilità	Diabete e aterosclerosi
Infiammazione	Controllo delle infezioni	Malattie autoimmuni, aterosclerosi, demenze

Possibili strategie: il ruolo degli integratori

La prevenzione delle malattie degenerative deve adottare approcci pragmatici; un uso intelligente di integratori alimentari con un solido background scientifico può rappresentare, al proposito, una strategia importante.

È quindi necessario, per controllare questi fattori protettivi ormai divenuti "di rischio", adottare un approccio pragmatico e disincantato, che talvolta punti deliberatamente ad "ingannare", o almeno ad ignorare, i processi sviluppati e tutelati dall'evoluzione. La scelta di alimenti a elevato potere saziante, che "ingannino" i meccanismi che controllano l'appetito e l'apporto di cibo, attenuando la pressione a consumare alimenti e calorie, può rappresentare per esempio una delle strategie utili per facilitare il controllo del sovrappeso in una società ad ampia disponibilità di cibo come la nostra. In un simile contesto, l'uso di integratori specifici può svolgere un ruolo di grande importanza, specie nella prevenzione delle malattie degenerative tipiche dell'età avanzata. È infatti plausibile (e quindi probabile) che almeno alcune delle vie metaboliche che controllano fattori di rischio delle malattie cardiovascolari (o di altre malattie degenerative) possano non essersi ottimamente "calibrate" sull'apporto alimentare di specifici cofattori enzimatici, per l'irrilevanza evoluzionistica di tale ottimizzazione.
Si consideri per esempio il caso dei folati. Gli enzimi che controllano la sintesi dell'eme hanno probabilmente subito una precisa pressione evoluzionistica per modellarsi sull'apporto di folati tipico dell'alimentazione umana: in assenza di tale pressione, infatti, la sintesi di emoglobina sarebbe risultata insufficiente, con un immediato danno per l'organismo. Del tutto diverso è invece il problema ove si consideri l'apporto di folati necessario per ottimizzare le vie enzimatiche che riducono i livelli ematici dell'omocisteina. Un aumento dei livelli di tale sostanza si associa infatti ad un aumento del rischio di eventi cardio-cerebrovascolari, ma l'inesistenza di una significativa pressione evolutiva orientata a controllarne i livelli (attribuibile alla tardiva comparsa delle complicanze di tale aumentato livello) fa sì che una ottimale funzione di questi enzimi si ottenga solo se l'apporto di folati alimentari è significativamente integrato [9]. Analogamente, l'integrazione con folati riduce la comparsa di labbro

leporino e di difetti congeniti del tubo neurale: patologie evidentemente non sufficientemente rilevanti, per la loro bassa frequenza, in un'ottica di protezione della specie, per giustificare modificazioni adattatorie del corredo enzimatico coinvolto.
Analoghe considerazioni possono essere fatte a proposito dell'apporto di antiossidanti con gli alimenti (in genere insufficiente per controllare lo stress ossidativo associato a condizioni frequenti, come il fumo di sigaretta, e che pure facilita la comparsa di patologie caratterizzate da una tardiva insorgenza, non rilevanti da un punto di vista di protezione della continuazione della specie) e, in un'ottica più ampia, anche a proposito dell'apporto di fitosteroli con gli alimenti (pari in media a 300-400 mg/die, e non sufficienti quindi per svolgere un'adeguata azione ipocolesterolemizzante) [10].
Ma si può anche immaginare che la ricerca di alimenti naturalmente ricchi di polifenoli (o la loro assunzione come integratori) possa modulare il metabolismo dei carboidrati, inibendo le attività amilasiche e rallentando così il rilascio del glucosio dai carboidrati complessi assunti con l'alimentazione, riducendo la comparsa dei picchi glicemici ed insulinemici che attivano i fenomeni del metabolismo ossidativo e si traducono poi in un incremento dei fenomeni infiammatori [11]. E che l'integrazione con fibre alimentari specifiche possa svolgere un effetto prebiotico selettivo, favorendo la crescita di ceppi del microbiota con effetti metabolici protettivi o favorevoli [12].
Da questo scenario emerge quindi un quadro complesso, e di non semplice gestione. Le malattie degenerative tipiche della nostra società sono probabilmente figlie di un'inappropriatezza genetica a gestire la nostra prolungata durata di vita, del maggior tempo a disposizione dei fattori di rischio per facilitarne la comparsa, della presenza di una "zavorra evoluzionistica" ormai inutile e spesso sfavorevole ma fortemente radicata nel nostro patrimonio genetico. La conoscenza di questa situazione, e degli interventi che possono aiutare a controllarla, è sempre più necessaria e va diffusa alle fasce meno favorite della popolazione, che meno hanno finora incorporato tali interventi nella loro vita.
Un'integrazione alimentare mirata, basata su solide evidenze scientifiche, e in particolare costruita sulla base di informazioni di carattere biochimico ed epidemiologico convincenti, può svolgere al proposito un ruolo di notevole interesse. È naturalmente necessario che gli integratori in questione siano caratterizzati da un solido background fisiopatologico, da adeguate evidenze di efficacia e sicurezza e da formulazioni farmaceutiche (nonostante non siano evidentemente farmaci) appropriate (per esempio in termini di biodisponibilità). È anche importante che il loro uso sia promosso da una comunicazione pubblicitaria equilibrata, che non ne orienti l'uso in combinazione con pattern dietetici deliberatamente incompleti o squilibrati, o in sostituzione di trattamenti farmacologici di accertata efficacia, ma a completamento di questi interventi fondamentali nella ricerca del benessere.

Bibliografia

[1] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016; 388: 1459-544.
[2] http://demo.istat.it/tvm2016/index.php?lingua=ita
[3] World Health Organization. World health statistics 2016. 2016. www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/.
[4] Poli A, Tragni E, Casula M, Filippi A, Diotti R, Brignoli O, Cricelli C, Catapano AL; CHECK Group. How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012; 22: 327-36.
[5] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 201; 376: 1670-81.
[6] Filippi A, Casula M, Tragni E, Brignoli O, Cricelli C, Poli A, Catapano AL; CHECK Study Group. Blood pressure and antihypertensive therapy according to the global cardiovascular risk level in Italy: the CHECK Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010; 17: 562-8.
[7] Marangoni F, Brignoli O, Cricelli C, Poli A. Lifestyle and specificdietaryhabits in the Italianpopulation: focus on sugar intake and association with anthropometricparameters-the LIZ (Liquidi e Zuccheri nella popolazione Italiana) study. Eur J Nutr. 2016 May 6. [Epub ahead of print].
[8] Neel JV, Weder AB, Julius S. Type II diabetes, essential hypertension, and obeisty as 'syndromes of impaired genetic homeostasis': the 'thrifty genotype' hypothesis enters the 21st century. Perspect Biol Med. 1998; 42: 44-74.
[9] Zeng R, Xu CH, Xu YN, Wang YL, Wang M. The effect of folate fortification on folic acid-based homocysteine-lowering intervention and stroke risk: a meta-analysis. Public Health Nutr. 2015; 18: 1514-21.
[10] Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. Mayo Clin Proc. 2003; 78: 965-78.
[11] Grussu D, Stewart D, McDougall GJ. Berry polyphenols inhibit α-amylase in vitro: identifying active components in rowanberry and raspberry. J Agric Food Chem. 2011; 59: 2324-31.
[12] Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. Nutrients. 2013; 5: 1417-35.

NUTRACEUTICA: PARTE GENERALE

NUTRACEUTICI: UNO SGUARDO ALLA DISCIPLINA REGOLATORIA ITALIANA NEL QUADRO DI QUELLA UNIONALE

Nutraceuticals: A look at the Italian legal regulation in the European context

Giuseppe Durazzo

Avvocato, Principato di Monaco

Keywords
Nutraceuticals
Regulation
Labelling
Food
Health

Abstract
Nutraceuticals is a common definition in the daily use of consumers, who perceive the deepest sense of the term: "any food which is good for the health", answering to the well being need simply by food intake.
The nutraceuticals legal framework is complex: a food is presented to have a specific effect, thus the real effect on health and the accuracy of the information to the consumer are the essential requirements. Therefore, the food regulation should be implemented. After the legal harmonization by the European Union, we can consider that the CE regulation 1924/2006 concerns all the types of food in which the consumer can recognize the nutraceuticals. From the examination of the process of nutraceutical legitimacy, it appears how the EU regulation configuration had actually excluded all the botanicals products.

Introduzione

Nutraceutico è un alimento che, grazie al contenuto di particolari costituenti, è in grado di rivendicare un effetto benefico svolto su una specifica funzione dell'organismo.

Mancando una definizione normativa esplicita delle sostanze nutraceutiche, dobbiamo ricostruirne la possibile rappresentazione giuridica e quindi la collocazione sistematica procedendo da ciò che materialmente viene definito come nutraceutico. Mi sembra che ben ne tratteggi la natura, non giuridica, quanto detto nei Quaderni della Salute [1]: *nutraceutico è un alimento che, grazie al contenuto di particolari costituenti, è in grado di rivendicare un effetto benefico svolto su una specifica funzione dell'organismo.*
In passato, chi scrive definì [2] i nutraceutici come quelle sostanze che associano la funzione nutrizionale allo scopo salutistico in una prospettiva d'uso regolare e prolungato nel tempo. Si tratta di prodotti alimentari, e come tali assunti, che trovano la propria disciplina nell'ordinamento alimentare, quindi nell'ambito della regolamentazione giuridica che disciplina la produzione, la comunicazione e il commercio delle sostanze alimentari. La prossimità comunicativa e d'uso, non sempre percepita in maniera pacifica, tra i prodotti farmaceutici e gli stessi alimenti di uso corrente che beneficiano dei così detti *claim* [3] previsti dalla normativa unionale [4] costituiscono anche i fattori che delimitano i nutraceutici e le categorie di alimenti che potrebbero qualificarsi come tali rispetto alle altre e più prossime [5].

Tentativo di collocazione sistematica dei nutraceutici rispetto ad altri alimenti nutrizionalmente qualificati

Chi ha vissuto l'evoluzione di questi ultimi anni, sa che soltanto 15 anni fa il termine nutraceutico era sostanzialmente sconosciuto anche nell'uso degli addetti ai lavori e non soltanto all'ordinamento alimentare. Come spesso accade, è il settore produttivo

Corrispondenza: Giuseppe Durazzo. E-mail: gdurazzo@monaco.mc

e quello consumeristico (talvolta opportunamente attivato anche attraverso i *social*), a creare un'offerta e una domanda di un qualche cosa che, per il principio generale per cui tutto quanto non è vietato è libero [6], compare sul mercato in quanto non vietato, ma che deve essere regolato e controllato con gli strumenti giuridici preesistenti. Ancora nel 2012, ragionando sull'accettabilità del termine "nutraceutico" nell'etichettatura alimentare degli integratori alimentari, esso fu ritenuto un termine di fantasia, privo di riscontri normativi, che avrebbe potuto ingenerare nei consumatori una falsa rappresentazione. Evidentemente il timore che il termine comunicasse al consumatore l'attesa di proprietà "salutistiche" particolari, al di fuori della normale informazione d'etichetta, fu tale da giustificare l'interdizione di tale qualificazione.
L'alimento funzionale, altra dizione che ha trovato spazio nell'applicazione del regolatorio alimentare, fu definito, in un *Consensus Document* della Commissione Europea di concerto con FUFOSE (*Functional Food Science in Europe*) [7] come quella sostanza che possiede effetti addizionali dovuti alla presenza di componenti, generalmente non nutrienti, che interagiscono selettivamente con una o più funzioni fisiologiche dell'organismo, in modo tale che risultino evidenti un miglioramento dello stato di salute e di benessere e/o una riduzione del rischio malattia. Questa definizione entrò anche all'interno del lavoro dell'allora Commissione per la Dietetica e la Nutrizione del Ministero della Salute, che definì come funzionale l'alimento «se viene soddisfacentemente dimostrato che può implicare un effetto benefico mirato su una o più funzioni dell'organismo, al di là di adeguati effetti nutritivi, in modo tale che risultino evidenti un miglioramento dello stato di salute e di benessere e/o una riduzione del rischio di malattia» [8].
Nel dicembre 2002, il Ministero della Sanità definì «Le linee guida su integratori, alimenti arricchiti e funzionali. Criteri di composizione e di etichettatura», così iscrivendo nei documenti nazionali ad effetto regolatorio, o per lo meno di indirizzo, gli alimenti funzionali. Nonostante la presa d'atto dell'uso degli alimenti funzionali anche quelli non possiedono una identità sul piano regolatorio [9]. Fin da subito, con riferimento agli alimenti funzionali, venne la necessità di determinarne un perimetro il più possibile chiaro sia a livello merceologico, che conseguentemente legale. Oltre alla natura di alimento, il «funzionale» deve essere portatore di una componente funzionale che qualifichi il prodotto. Quindi, la natura anche alimentare che accompagna quella funzionale distingue quell'alimento dall'integratore, nel quale l'assunzione di un determinato nutriente è la ragione unica dello specifico consumo. L'integratore quindi potrà anche presentarsi, a differenza di un funzionale, in particolari forme e dosi, quali sono la compressa, la pillola, la capsula, in gocce, ecc. [10]. L'alimento funzionale, inoltre, fa parte del regime alimentare normale, a differenza di un integratore alimentare. Non mi pare condivisibile, per le ragioni dette sopra, considerare l'integratore alimentare come appartenente alla famiglia degli alimenti funzionali.
La definizione di nutraceutico offerta nell'introduzione di questo breve studio permette di considerare detta dizione come applicabile (con giudizio e molta attenzione al contesto, visto che dal divieto del 2012 la normativa si è modificata ed il consumatore è più informato sulla tematica) alla categoria di prodotti sostanzialmente assimilabile a quella degli alimenti funzionali dei quali abbiamo appena visto i caratteri essenziali e la differenza rispetto agli integratori alimentari [11].
L'alimento addizionato, detto anche arricchito, cioè quello al quale sono state aggiunte vitamine e/o minerali previsti dalla normativa e nelle forme previste dalla stessa [12], è esso stesso nella sua ragion d'essere [13] un alimento al quale il legislatore e il consumatore riconoscono una funzionalità non solo strettamente alimentare, ma per lo meno anche nutrizionale.
Altra categoria collaterale è quella dei così detti "botanici", vale a dire piante ed altre sostanze vegetali e relative parti da cui possono derivare ingredienti per l'impiego negli integratori alimentari [14]. Il loro uso non è esclusivamente nella forma e nella funzione tipica degli integratori alimentari, ma certamente lo è nella maggior parte dei casi. Vi sono degli impieghi nei quali possiamo immaginare l'utilizzo di un «botanico» quale alimento e non quale integratore, e in tali casi non si può escludere anche una classificabilità di quegli alimenti all'interno dei funzionali.
Si collocano più lontani, dal punto di vista sistematico, gli alimenti per specifici gruppi (i *Foods for Specific Groups* da cui l'acronimo FSG) di cui al Reg. (UE) 609/2013, tra

i quali si annoverano le formule per lattanti e quelle di proseguimento di cui alla Dir. 2006/141/CE (che sarà abrogata e sostituita del Reg. (UE) 2016/127 a partire del 22 febbraio 2020), gli alimenti a base di cereali e altri alimenti per lattanti e bambini, di cui alla Dir. 2006/125/CE, gli alimenti a fini medici speciali di cui alla Dir. 99/21/CE (che sarà abrogata e sostituita dal Reg (UE) 2016/128 dal 22 febbraio 2019), gli alimenti presentati come diete totali per la riduzione del peso corporeo di cui alla Dir. 96/8/CE. Tra gli alimenti che oggi ricadono tra quelli di uso corrente, seppure qualificati nutrizionalmente, annoveriamo i latti di crescita, gli ex alimenti dietetici per sportivi e in genere gli alimenti arricchiti ai quali si applica il Reg. (CE) 1925/2006 sull'aggiunta di vitamine e minerali e di talune altre sostanze.

Va anche ricordata la categoria degli alimenti che vantano una funzionalità slegata dall'aspetto nutrizionale e più in generale alimentare. L'utilità di tali sostanze per il consumatore è conseguenza, ad esempio, dell'effetto meccanico del transito dell'alimento, o del suo masticamento. Si pensi all'effetto prodotto per contatto col cavo orofaringeo, o agli effetti facilitativi della respirazione dovuti al masticamento di caramelle balsamiche o alla riduzione del rischio di carie collegata al consumo di talune gomme da masticare. Meccanismi con effetti sul benessere del consumatore diversi tra di loro, ma accomunati dal non essere la conseguenza dal transito nell'apparato digestivo. La particolarità di questa limitata pattuglia di prodotti è nel fatto che, secondo l'indirizzo maggioritario, ad essa non si applicano, in ragione di non produrre un effetto alimentare in senso stretto, le disposizioni in tema di *claim*.

Per completezza, è opportuno ricordare che il Ministero della salute definisce esplicitamente sostanze funzionali quelle seguenti:

1) caffeina, per l'aggiunta nelle bevande cosiddette *energy drink*,
2) coenzima Q, per l'aggiunta nelle bevande,
3) glucuronolattone, per l'aggiunta nelle bevande cosiddette *energy drink*,
4) luteina,
5) taurina, per l'aggiunta nelle bevande cosiddette *energy drink*, sottoponendo l'impiego specifico di dette sostanze nelle individuate matrici alimentari ad uno speciale obbligo di notifica al Ministero stesso.

L'EFSA, che per altro è un *organismo tecnico* (e quindi privo di potere normativo autonomo), definisce gli alimenti funzionali come quelli cui sono riferibili le dizioni (*claim*) di cui all'articolo 13 Reg. CE 1924/2006, di fatto raggruppando la maggior parte delle categorie viste sopra, nei funzionali.

A parere di chi scrive, l'alimento funzionale ha anche perso ogni collegamento con la sua origine: può essere salutistico perché in natura esso contiene il componente funzionale, ma può anche esserlo in quanto arricchito industrialmente con la componente funzionale. Quindi, è plausibile affermare che "funzionale" non vuol dire e non può necessariamente essere accostato, ad un alimento naturale [15]. Certamente ciò costituisce, almeno per una parte dei consumatori, un appiattimento sia tra simili prodotti (sia per matrice che per funzionalità), che con matrici alimentari differenti (e identica natura funzionale); ma nulla vieta che, rispettando la disciplina sulla informazione del consumatore, possa essere vantata la differenza di origine del componente funzionale o della stessa matrice.

Dal mosaico appena tratteggiato emerge come diverse siano le «specializzazioni» degli alimenti secondo i criteri nutrizionali, oltre che in funzione della destinazione. Nell'articolazione del sistema, i nutraceutici, che sono assimilabili ai funzionali, hanno una propria identità merceologica o per lo meno commerciale, pur non mancando tratti in cui determinate sostanze possono avere una duplice natura, anche fuori dall'ambito alimentare.

Accenni sul tema della comunicazione degli alimenti funzionali

L'informazione al consumatore è soggetta a regole che riguardano le notizie di tipo salutistico, oltre che nutrizionale.

L'informazione al consumatore, intesa come quella che si realizza con le etichette degli alimenti preimballati, come per gli sfusi con i documenti previsti, è soggetta a regole che riguardano le notizie di tipo salutistico, oltre che nutrizionale. L'art. 7, punto 3 del Reg. (UE) 2011/1169, in tema di preimballati, in continuità con l'abrogata regolamentazione, dispone che «le informazioni sugli alimenti non attribuiscono a tali prodotti la proprietà di prevenire, trattare o guarire una malattia umana, né fanno riferimento a tali proprietà». Anche il D.L.vo 109/92, per le parti non in contrasto col

Reg. (UE) 2011/1169, quindi principalmente per quanto riguarda gli alimenti sfusi, dispone similmente all'art. 2, 1), d) che l'etichettatura (definita all'art. 1.2 dello stesso D.L.vo come«l'insieme delle menzioni, delle indicazioni, dei marchi di fabbrica o di commercio, delle immagini o dei simboli che si riferiscono al prodotto alimentare e che figurano direttamente sull'imballaggio o su un'etichetta appostavi o sul dispositivo di chiusura o su cartelli, anelli o fascette legati al prodotto medesimo») (secondo la definizione di cui all'art. 1, 2 del citato D.L.vo 109/92) «non (deve, ndr) attribuire al prodotto alimentare proprietà atte a prevenire, curare o guarire una malattia umana né accennare a tali proprietà, fatte salve le disposizioni comunitarie relative alle acque minerali ed ai prodotti alimentari destinati ad un'alimentazione particolare».
Anche il Codice del Consumo [16] si occupa, all'art. 21, punto 1, del tema della qualità dell'informazione al consumatore: «È considerata ingannevole una pratica commerciale che contiene informazioni non rispondenti al vero o, seppure di fatto corretta, in qualsiasi modo, anche nella sua presentazione complessiva, induce o è idonea ad indurre in errore il consumatore medio riguardo ad uno o più dei seguenti elementi e, in ogni caso, lo induce o è idonea a indurlo ad assumere una decisione di natura commerciale che non avrebbe altrimenti preso» ... specificando al punto 1), a) ... «l'idoneità allo scopo, gli usi, la quantità, la descrizione, l'origine geografica o commerciale o i risultati che si possono attendere dal suo uso, o i risultati e le caratteristiche fondamentali di prove e controlli effettuati sul prodotto»...
Lo strumento centrale che disciplina quanto può essere rivendicato, in maniera scientifica circa gli effetti salutistici e nutrizionali di un alimento, è il più volte citato Reg. (CE) n. 1924/2006 sui *claim*.
Com'è evidente, la norma regola non solo l'informazione vietando ciò che non è vero, ma anche ciò che è scientificamente fondato, ma non riconosciuto attraverso un percorso ufficiale.
La domanda d'informazione sui vantaggi nutrizionali e soprattutto salutistici e l'offerta di alimenti vantanti funzioni è costantemente in crescita e preme sulla regolamentazione legale che costituisce un fattore limitativo allo sviluppo del settore qualora non si evolva tenendo conto del contesto scientifico e consumeristico. La regolarità del commercio, la corretta informazione al consumatore, la veridicità dei messaggi sono i punti focali di ogni disciplina legale nel settore alimentare, ma proprio la lentezza di aggiornamento e la difficoltà nell'armonizzazione a livello unionale sono causa di difficoltà ben note ai diversi soggetti coinvolti. La procedura, d'altronde, prevede che l'evidenza scientifica posta alla base della valutazione ufficiale unionale sia condotta allo standard più alto possibile.
La procedura per ottenere il riconoscimento della funzionalità di un alimento, nonostante i chiarimenti e il fatto che oramai si possa definire matura [17], si conclude nella maggioranza dei casi con il non accoglimento della domanda, il che pone l'osservatore di fronte al legittimo dubbio che i petenti non chiedano, in maniera corretta e/o con presupposti corretti, quanto loro interessa o la metodologia di verifica imposta all'EFSA sia carente. Nel caso degli integratori vegetali, il ritardo sulla stessa *road map* del 2015 [18] non è stato ancora recuperato e i *claim* sui *botanicals* non hanno ancora visto la luce.
Mentre l'alimento funzionale può comunicare soltanto quanto previsto nel quadro della normativa *claim*, l'integratore botanico, per lo meno allo stato attuale quindi in un regime transitorio, comunica quanto è legato ad un effetto plausibile, ma non necessariamente verificato scientificamente, conformemente alle Linee guida ministeriali. Ma anche per questo genere di prodotto il mancato rispetto delle dizioni ammesse è oggetto di sanzione [19].
Il merito principale del seppur non completamente attuato - si pensi al tema dei profili nutrizionali- Reg. (CE) n. 1924/2006 è quello di aver contribuito in maniera fondamentale all'armonizzazione dell'informazione salutistica e nutrizionale dei consumatori che, nonostante le forzature di ogni processo di unificazione, ha permesso di superare le visioni dei diversi Paesi membri con le proprie norme e usi in quella materia.
Pur in vigenza della normativa legale, continua ad esistere una certa fluidità della nomenclatura, alla quale chi scrive non riesce a sottrarsi. Anche senza una rassegna completa, possiamo cogliere detta "fluidità" ad esempio negli atti sanzionatori. Un provvedimento in tema di pasta per diabetici [20], ad esempio, sanziona la comunica-

zione dell'alimento funzionale in ragione dell'assenza di una specifica autorizzazione da parte del Ministero, ma come emerge dall'analisi fattuale del regolatorio vigente, non abbiamo né una vera e propria definizione di alimento funzionale, né allo stato attuale esistono dei procedimenti di autorizzazione ministeriale per quei prodotti.
Nell'esperienza sanzionatoria italiana, si perviene alla condanna per violazione del Codice del Consumo per il tramite dell'accertamento della violazione del Regolamento *claim* il quale costituisce la guida dal punto di vista della fondatezza scientifica (oltre che dell'ammissibilità) del *claim* controllato, e la violazione alla disciplina dei *claim*, secondo l'interpretazione nazionale, diventa l'elemento oggettivo per la contestazione della violazione al Codice del Consumo [21].
Non sfugge che tutto il settore sia principalmente polarizzato agli estremi: tra chi rispetta ogni norma e chi si pone, eufemisticamente, sul limite estremo della legalità tendente all'illegalità. Col supporto di blog e simili strumenti di comunicazione, via internet ma anche attraverso i canali tradizionali, si è creato anche un lato oscuro del sistema solo parzialmente giustificato dalla rigidità normativa e nel quale il compendio regolatorio, di controllo e sanzionatorio rischia di essere parzialmente virtuale.
Un accenno va doverosamente fatto a quelli che potrebbero essere gli sviluppi del settore dal punto di vista normativo.
Raggiunta, seppure con molte criticità, l'armonizzazione unionale sia relativamente alla procedura di delibazione di nuovi prodotti, che relativamente alle modalità di comunicazione al consumatore, nuovi scenari potranno prodursi in base agli obblighi internazionali assunti dai Paesi membri e dalla stessa UE verso organismi internazionali o Stati non comunitari. Mi riferisco in particolare agli accordi in seno all'Organismo mondiale del commercio (WTO) che molto opera in tema di barriere tecniche al commercio attraverso il comitato TBT (*Technical Barriers to Trade*), o il CETA, «Trattato economico comprensivo» tra UE e il Canada [22]. Le norme sul commercio internazionale, come più radicalmente il Trattato CETA, che introduce un generale principio di equivalenza (art. 5.6) delle norme in tema di sicurezza applicate dall'altra parte dell'accordo, tendono a creare un sistema nel quale ogni soggetto può esportare secondo le norme del Paese di produzione, (insomma qualcosa di simile al principio di libera circolazione intracomunitario), ma non sulla base di norme armonizzate, ma su quello del riconoscimento dell'applicabilità delle disposizioni valevoli nell'altra parte, anche se meno stringenti. Quindi, non è ingiustificato ipotizzare che accanto ai prodotti nazionali o fabbricati in altri Stati UE secondo le norme unionali, possano trovare spazio alimenti funzionali disciplinati da regole di Paesi extra UE.

Conclusione

Negli alimenti funzionali in generale ed in quelli definiti come nutraceutici l'aspettativa di un effetto ulteriore rispetto a quello alimentare è prevalente e sovente la ragione unica che guida il consumatore all'acquisto. Il sogno alimentare di un soggetto indistinto ed anonimo, qual è il consumatore medio normalmente informato e ragionevolmente attento e avveduto [23], spinge alla medicalizzazione dell'alimento.
Lasciando ad altri la questione sociologica, è evidente la centralità del ruolo normativo che deve permettere di verificare l'efficacia nutrizionale degli alimenti, di ricondurre alla corretta informazione gli alimenti che non possono vantare alcunchè od ove la vanteria eccede l'ammesso, di tutelare la ricerca, di tutelare il prodotto corretto dalla concorrenza sleale. L'Italia, in questo contesto, ha un ruolo di prim'ordine a livello europea in materia di funzionali, integratori e specialmente degli integratori vegetali, anche per gli sforzi per la loro disciplina posti in essere in questo settore molto prima di quanto avvenuto a livello unionale e per tale ragione credo che possa, con la forza che le deriva dalla grande esperienza regolatoria, ma anche produttiva delle aziende nazionali, incidere con un particolare titolo nelle determinazioni di settore a livello di UE.

Bibliografia e note al testo

[1] Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione. Feeding the planet, feeding it healthy. Nutritional balance of a healthy diet, Quaderni della Salute, n. 25, ottobre 2015, disponibile anche su: http://www.quadernidellasalute.it/quaderni-html/25-ottobre-2015.php, ultimo accesso 3 gennaio 2017.
[2] Governance dell'azienda alimentare ed etica della legislazione, Roma, Unionalimentari, 2010.

[3] Reg CE 1924/2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari.
[4] Circ. Ministero della Salute DGISAN 0027074-P-24/06/2013.
[5] Cescatti G, Feller E, Ferrarini S, Novelli E. La sicurezza alimentare per la produzione e il consumo, Padova, 2013; 248-250. Cfr per comprendere meglio le basi dell'attuale sistema regolatorio: MacMaolain C. Eu Food Law, Protecting Consumers and Health in a Common Market, Oxford, 2007; 228; Guidarelli L, Copparoni R, Scarpa B. Prodotti destinati ad un'alimentazione particolare, Roma, 2001.
[6] Principio che è stato adottato anche in Svizzera con la Legge federale sulle derrate alimentari e gli oggetti d'uso del 20/06/2014 ed entrata in vigore il 01/05/2017.
[7] Scientific Concepts of Functional Foods in Europe, Consensu Document, https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/B4C837254CBFCE95E11BA1BBF89FF047/S0007114599000471a.pdf/div-class-title-scientific-concepts-of-functional-foods-in-europe-consensus-document-div.pdf , ultimo accesso 3 gennaio 2017.
[8] Scarpa B. Alimenti funzionali, novel food e claims, in atti 8° Neotron Conference, Nonantola, 2007. Si veda anche: Claudio Mazzini, L'esplosione dei Functional food: come coniugare business, rigore scientifico e tutela dei consumatori, in atti dell'8° Neotron Conference. 2007.
[9] Come scrive il Ministero della Salute, con tale denominazione si fa riferimento ad alimenti che per qualche aspetto particolare della composizione apportano un beneficio aggiuntivo all'organismo che va oltre il semplice apporto di nutrienti. Va sottolineato che non si tratta di una categoria di alimenti autonoma sul piano normativo. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1266&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=addizionati, ultimo accesso 3 gennaio 2017. Un'interessante definizione di integratori alimentari è rintracciabile nella nuova Ordinanza del DFI sugli integratori alimentari (OIAI), ad oggi senza numero, ma che sarà applicabile dal 1° maggio 2017, che così statuisce all'art. 1: sono derrate alimentari destinate ad integrare la dieta normale. Costituiscono una fonte concentrata di vitamine, di minerali o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo e fisiologico, sia monocomposti sia pluricomposti, e sono immessi sul mercato in forme di dosaggio.
[10] Nella normativa unionale, la materia è disciplinata dalla Dir. 2002/46/CE, attuata in Italia con il D.L.vo 21/5/2004, n. 196. Gli integratori sono regolati dalla Direttiva 2002/46/CE (mod. da Dir. 2006/37/CE, Reg. (CE) 1137/2008, Reg. (CE) 1170/2009, Reg. (CE) 1161/2001, Reg. (CE) 119/2014, Reg.(CE) 2015/414) recepita ed 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", dove per nutrienti si intendono le vitamine ed i minerali. Si veda anche: Consiglio d'Europa, Forum sur les aliments fonctionnels-Actes, Strasbourg, 1998.
[11] Sulla definizione di alimento funzionale e del suo inquadramento all'interno del diritto unionale: Leire Escajedo San Epifanio, Esanyoas clinicos con alimentos funcionales en la Union Europea: reflexiones juridicos-costitucionales, in UE: sociologia y Derecho Alimentarios, Estudios Juridicos en Honor de Luis Gonzales Vaquè, a cura di L. A. Bourges, Navarra. 2013; 287. Alimentos funcionales: https://fr.scribd.com/document/231301679/Alimentos-funcionales ultimo accesso 3 gennaio 2017.
[12] Reg (CE) n. 1925/2006, mod.dai Reg (CE) n. 108/2008 e 1170/2009, e dai Reg (UE) n. 1161/2011 e 1169/2011. A livello nazionale si veda la Circ. Ministero Salute 6/3/2008, n. 4075-P.
[13] La «carenza di una o più vitamine e/o minerali nella popolazione o in gruppi specifici di popolazione dimostrata o indicata da stime di bassi livelli di assunzione di sostanze nutritive, o possibilità di migliorare lo stato nutrizionale della popolazione o di gruppi specifici di popolazione e/o compensare le eventuali carenze negli apporti dietetici di vitamine o minerali dovute a cambiamenti delle abitudini alimentari, o evoluzione di conoscenze scientifiche generalmente accettabili riguardo al ruolo nutrizionale delle vitamine e dei minerali e ai conseguenti effetti sulla salute» come indicato all'art. 3, punto 2 del Reg. (CE) n. 1925/2006.
[14] Come definiti dal DM 9/7/2012 del Ministero della Salute.
[15] In senso diverso, cfr Pirillo A., Catapano A.L., Nutraceutica: definizione, regolamentazione e applicazione, Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione. 2014; 6: 23-30.
[16] D.L.vo 6/9/2005, n. 206.
[17] General scientific guidance for stakeholders on health claim applications, EFSA Journal. 2016; 14: 4367 [38 pp.]; Outcome of a public consultation on the draft scientific and technical guidance for the preparation and presentation of a health claim application, http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4680/full, ultimo accesso 2 febbraio 2017; Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of a health claim application (Revision 2), EFSA Journal 2017;15(1):4680 [31 pp.].
[18] EC Healt Claims Roadmap 071015.
[19] Si veda da ultimo Provvedimento n. 26250, AGCM, Aloe Ghiglione, proprietà terapeutiche.
[20] Provvedimento n. 24189, AGCM.
[21] Provvedimenti n. 24990, 26147, 25794, ed altri dell'AGCM.
[22] Pubblicato in GUUE 14/01/17, L11/23.
[23] Sentenza della Corte di Giustizia (Seconda Sezione), 8/2/2017 nella causa C-562/15, Carrefour Hypermarchès SAS contro ITM Alimentaire International SASU.

NUTRACEUTICA: PARTE GENERALE

NUTRACEUTICI DI ORIGINE VEGETALE: RICERCA E SVILUPPO IN AZIENDA

Botanical nutraceuticals: company research and development

Paolo Morazzoni

Indena SpA, Milano

Keywords
Nutraceutical
Research & development
Botanical
Standardization

Abstract
Despite the protracted economic crisis, nutraceuticals represent since many years one of the fastest growing market in many European countries being Italy at the top of the list. This trend is also reported at the international level confirming a gradual but constant change in the cultural attitude of consumers worldwide. In this scenario, botanical-based nutraceuticals are by far the sub-group of products provided with the highest turn-over. As a matter of fact, the global nutraceutical market is expected to reach about 35 billion euros in 2020. On the other side, the rapid development of this market, paralleled by an impressive increase in the number of operators, is facing a regulatory scenario, which is trying with some delay to maintain the control of this crowded area. In Europe, for example, the full resolution of the harmonized claiming policy for botanical nutraceuticals is still pending. In this framework, companies seriously operating in the area are oriented to consider quality of the ingredients and preclinical and clinical documentation of the products as an unavoidable approach in order to fulfil both regulatory agencies requirements and consumer expectations. By respecting this correct approach, high quality products provided with convincing documentation of safety and efficacy can be prepared in order to fulfil the most relevant market needs.

Introduzione

L'interesse mondiale per la nutraceutica è in aumento, ma è necessario promuovere l'informazione, monitorare costantemente la qualità produttiva e adeguare la legislazione.

In netta controtendenza con l'andamento critico della economia nazionale che ha caratterizzato a grandi tratti l'ultimo decennio, uno dei settori che ha rivelato una crescita costante nello stesso arco di tempo con un tasso di crescita annuale composto medio intorno al 9% [1] è quello degli integratori alimentari o nutraceutici. All'interno di questo compartimento di così rilevante vitalità, i prodotti monocomponenti o multicomponenti a base erbale hanno poi rappresentato la sezione più agguerrita in termini di incrementi costanti di vendite. Anche per il 2016, secondo i dati di FederSalus, questo trend sembra essere confermato dal momento che l'anno si è chiuso con un incremento del 6,5% (in valore) e del 5,4% (in volume), con un fatturato globale superiore ai 2,7 miliardi di euro. Cifre da capogiro che fanno invidia a molti altri settori della nostra economia, inclusi quelli più vicini al campo salutistico che invece registrano situazioni di stallo o addirittura di calo del fatturato. L'Italia è in questo settore, insieme alla Germania, uno dei Paesi a più elevato tasso di crescita in Europa, ma la situazione internazionale sembra ancora una volta confermare questo trend. Secondo il report 2017 della Market&Market, il mercato globale dei nutraceutici cresce del 7% annuo ed è destinato a raggiungere nel 2020 il valore di circa 35 miliardi di euro. Anche a livello internazionale i nutraceutici a base erbale costituiscono la fascia a più alto tasso di crescita.
A questo contesto internazionale di grande omogeneità per quanto comporta il fermento commerciale del settore della nutraceutica, ed in particolare dei prodotti di

Corrispondenza: Paolo Morazzoni. Indena S.p.A., Viale Ortles, 12 - 20139 Milano.
E-mail: scientificadvisor.pm@indena.com

origine erbale, fa invece da contro-altare una situazione regolatoria disomogenea e spesso in ritardo sulle esigenze del mercato. Senza volere entrare nel merito di questa complessa materia, oggetto peraltro di altri interventi su questo stesso volume, è però necessario spendere almeno qualche commento sulla situazione europea, dove il problema della armonizzazione di questo importante settore costituisce a tutt'oggi un notevole *challenge* per il legislatore. La Commissione Europea (CE) ha recentemente riconosciuto l'esistenza di due possibili scenari, uno legato al mantenimento della situazione legislativa attuale (con tutti gli aspetti problematici ben noti) e l'altro invece volto, attraverso un cambiamento di importanti aspetti legislativi, al riconoscimento di una specificità ai derivati botanici. Questi cambiamenti dovrebbero in particolare riguardare il riconoscimento della tradizione d'uso a fini di concessione di *claims*, la definizione dei concetti di qualità e sicurezza e la rivalutazione delle basi del mutuo riconoscimento. In sintonia con questo secondo scenario sta evolvendo l'esperienza BELFRIT, cioè l'accordo per il libero utilizzo di prodotti di origine botanica che sono stati selezionati come integratori in Belgio, Francia e Italia. Sulla base dell'esperienza BELFRIT, che è stata molto apprezzata da esponenti della CE, si stanno muovendo anche altri Paesi europei quali Polonia, Spagna, Croazia, Romania e Germania. È questo sicuramente un approccio auspicabile e che dovrebbe portare a breve ad una situazione di armonizzazione più avanzata.
Le aziende che operano in questo settore, e che in Italia sono aumentate in modo progressivo negli ultimi anni, si trovano quindi a dovere affrontare aspetti regolatori complessi (ancora di più se operano sul mercato internazionale) che devono essere coniugati con aspetti strategici di ricerca e sviluppo di prodotti per il settore salutistico, in ottemperanza con i *market needs* più rilevanti.

Valutazione delle necessità del mercato e identificazione di aree di interesse per l'azienda

Le analisi dei mercati più importanti (EU, USA, Giappone) a questo riguardo, indipendentemente dalle tipologie dei canali di vendita, mettono in evidenza una situazione ben delineata per quanto concerne le aree a maggiore richiesta di prodotti innovativi. In questo contesto emergono quindi: nutrizione per lo sport, benessere gastrointestinale, *mood/relaxing*, declino cognitivo/memoria, benessere articolare, prevenzione cardiovascolare, protezione epatica. La grande scommessa per il futuro di questo mercato sarà quindi quella di mettere a punto prodotti spendibili in queste aree del mercato nutraceutico. I prodotti a base erbale che mostrano una candidabilità in questi settori possono derivare sia dalla esperienza epidemiologica, riguardante prevalentemente le piante di origine alimentare, che dall'enorme bacino delle diverse culture fitoterapiche occidentali e orientali. È in ogni caso necessario che i prodotti siano ottemperanti rigorosamente i criteri di qualità e riproducibilità industriale, oltre che essere caratterizzati da una documentazione preclinica e clinica convincente.

Le materie prime

Per ottenere materie prime vegetali di alta qualità, esperti botanici monitorano le coltivazioni conformi alle norme Good Agricultural and Collection Practices (GACP), e alti standard qualitativi sono ottenuti nel massimo rispetto dell'ambiente e della biodiversità.

Uno degli aspetti più critici inerenti lo sviluppo di prodotti di origine erbale è senz'altro quello legato alle problematiche di qualità delle materie prime che vengono impiegate per l'allestimento di derivati standardizzati quali per esempio gli estratti. Le piante che vengono utilizzate per la preparazione di prodotti nutraceutici possono oggi essere o di origine spontanea o derivanti da coltivazioni. La nostra scelta oggi si orienta prevalentemente verso l'utilizzo di piante coltivate (55% circa) poiché garantiscono una continuità di filiera maggiore oltre che una garanzia importante di standardizzazione e controllo dei contaminanti. Nel caso si utilizzino ancora piante da raccolta spontanea, oggi comunque le tecnologie più avanzate, come ad esempio l'analisi sequenziale del DNA, consentono di ridurre al minimo l'errore di scelta della specie botanica appropriata.
Con lo scopo di mantenere un grado qualitativo elevato delle materie prime vegetali, le aziende tendono oggi ad adottare (con i dovuti adattamenti) anche per il settore nutraceutico le linee guida correntemente utilizzate per il campo farmaceutico. In questo contesto, infatti, la normativa europea impone da circa un decennio le cosiddette *Good Agricultural and Collection Practices* (GACP), che prevedono una sequenza di eventi volti a documentare la tracciabilità del materiale vegetale e dei presupposti di qualità. Le GACP prevedono infatti la necessità della fase di training sia per raccoglitori che

coltivatori (*Section 4*), della documentazione inerente tutti gli aspetti che possono compromettere la qualità (*Section 7*: fertilizzanti, pesticidi, fattori di crescita, fumiganti), la definizione del materiale di partenza (*Section 8*: semi, materiale di propagazione) e delle coltivazioni (*Section 9*: metalli pesanti, altri composti chimici, limiti dei residui, qualità acqua di irrigazione), le condizioni di raccolta (*Section 11*: controllo dell'umidità, controllo dei contaminanti, pulizia dei contenitori), le condizioni di maneggiamento primario (*Section 12*: taglio, pulizia, lavaggio, essicamento) e infine le condizioni di packaging, immagazzinamento e distribuzione (*Section 14*).
Facendo riferimento a queste linee guida, è oggi possibile compiere in modo corretto il primo passo della preparazione di un nutraceutico, cioè la messa a punto del materiale vegetale di partenza, con una accettabile "*batch to batch quality consistency*". Il controllo del grado di accettabilità raggiunto del materiale vegetale di partenza viene peraltro certificato internamente dal severo controllo di qualità, che può decidere nel merito dell'avanzamento a fasi successive.

Il processo estrattivo

Anche per le fasi successive dove il materiale viene processato per la preparazione del prodotto finale, come un estratto standardizzato, le aziende più importanti del settore nutraceutico tendono oggi ad applicare o a pretendere direttamente dal produttore alcuni concetti di qualità che vengono correntemente impiegati per il settore farmaceutico. In altre parole ci riferiamo ai procedimenti di *Good Manufacturing Practices* (GMP) e in particolare alle ICH Q7/Parte II delle GMP che rappresentano le linee guida armonizzate internazionalmente dall'industria e dalle agenzie regolatorie, sotto l'egida dell'ICH, che regolano la produzione dei principi attivi farmaceutici. Queste prevedono una sequenzializzazione documentata di tutto il procedimento produttivo a partire dalla quarantena della biomassa (il prodotto vegetale selezionato nella fase precedente) e al suo controllo finale di qualità, alla macinazione, alla estrazione, alla eventuale purificazione, all'essicamento, al controllo di qualità e infine alla spedizione. Nel corso di questo processo vengono eseguiti una serie di quelli che vengono definiti "*in-process controls*", che hanno lo scopo di esercitare un controllo durante la produzione.

La ricerca applicata in azienda

Il riferimento alle linee guida riguardanti le materie prime e la loro processazione estrattiva consente la messa a punto di prodotti standardizzati e riproducibili industrialmente e che possono essere sottoposti alla verifica di sicurezza ed efficacia attraverso studi pre-clinici e clinici.

Il riferimento alle linee guida riguardanti le materie prime (GACP) e la loro processazione estrattiva (GMP) consente la messa a punto di prodotti standardizzati e riproducibili industrialmente e che possono essere agevolmente sottoposti alla verifica di sicurezza ed efficacia attraverso studi pre-clinici e clinici, in accordo con i *requirement* definiti per il settore nutraceutico.
A questo riguardo può essere utile riferirci ad alcuni esempi di nostri prodotti recentemente lanciati in settori differenziati del mercato nutraceutico internazionale.
La messa a punto a livello di laboratorio e quindi industriale di questi prodotti ha comportato, in assonanza con quanto descritto nei paragrafi precedenti, un lungo lavoro di selezione delle materie prime e una loro solida validazione per quanto concerne il contenuto in pesticidi residui (effettuato con tecniche incrociate HPLC-MS/MS e GC-MS/MS), micotossine quali aflatossine (purificazione per immunoaffinità e analisi con HPLC-MS/MS), metalli pesanti (effettuata con ICP-MS). Soltanto dopo questa severa selezione le materie prime sono poi state utilizzate per le fasi successive fino all'allestimento del formulato finale.

Curcumina biodisponibile (Meriva®)

Il rizoma della *Curcuma longa* L. (Fam. Zingiberacee) è utilizzato da millenni in molti Paesi asiatici sia per scopi nutrizionali che per scopi terapeutici. Il rizoma contiene una famiglia molto interessante di polifenoli, i curcuminoidi, che contano ormai una letteratura imponente relativa alle loro innumerevoli proprietà biologiche. Secondo le più recenti acquisizioni infatti i curcuminoidi sono in grado di modulare in modo selettivo alcuni eventi molecolari fondamentali presenti sia a monte (AP-1, NF-kB etc.) che a valle (interleuchina-6, MMP-9 etc.) del processo infiammatorio [2-4] oltre che essere in grado di operare a livello epigenetico come modulatori di espressione di fattori rilevanti nello stesso processo [5]. Come molti altri polifenoli naturali, anche

i curcuminoidi sono però gravati da alcuni problemi relativi alla loro biodisponibilità orale (bassa assorbibilità, elevato metabolismo presistemico, rapida *clearance*) che limitano il loro potenziale utilizzo in ambito nutraceutico. Sono stati fatti numerosi tentativi per migliorarne la biodisponibilità orale [6] e tra questi il più documentato da un punto di vista farmacocinetico è quello che prevede una formulazione mirata con lecitina (fitosoma) a dare il prodotto finito (Meriva®) [7, 8].
Meriva®, grazie al notevole miglioramento della biodisponibilità orale dei curcuminoidi, ha quindi consentito lo sviluppo di una serie di sperimentazioni precliniche e cliniche che ne hanno documentato sia la *safety* che l'efficacia in diversi ambiti del settore nutraceutico, quali per esempio la *sport nutrition* [9, 10] e la *joint-health* [11-13].

Estratto standardizzato biodisponibile di *Boswellia serrata* (Casperome®)

La resina (*frankincense*) che si ottiene dalla corteccia di alcune specie del genere Boswellia, e in particolare dalla *Boswellia serrata* (fam. Burseracee), contiene alcuni principi attivi (acidi boswellici) di grande interesse biologico e farmacologico, oggetto di un numero rilevante di pubblicazioni scientifiche. Già nel 2008 sul *British Medical Journal* [14] veniva celebrata la grande potenzialità clinica di estratti ottenuti dalla *Boswellia serrata* in alcuni contesti di supporto terapeutico quali asma, malattie infiammatorie dell'intestino, artrite reumatoide. Lavori scientifici molto recenti hanno in parte delucidato i principali meccanismi d'azione degli acidi boswellici, che sono relati alla capacità di modulare alcuni importanti *aspetti* regolatori anche in questo caso del processo infiammatorio, come ad esempio la mPGEs-1 e la catepsina G [15].
Anche per questi peculiari triterpenoidi, gli acidi boswellici, è descritta in letteratura una bassa ed erratica biodisponibilità per via orale rendendo necessario l'impiego di dosi molto elevate per potere raggiungere effetti valutabili e correlabili ai livelli plasmatici [16]. Gli acidi boswellici hanno dimostrato a livello preclinico di essere notevolmente avvantaggiati dalla formulazione fitosomiale con lecitina [17]. Questo favorevole quadro farmacocinetico preclinico ha poi trovato conferma in un recente studio in volontari sani dove la somministrazione di 500 mg di Casperome® ha per la prima volta consentito di raggiungere livelli plasmatici farmacologicamente attivi di alcuni importanti acidi boswellici [18]. La validazione di questo schema posologico ha poi consentito di effettuare alcuni studi clinici in cui Casperome® ha dimostrato di possedere un buon grado di efficacia in diversi ambiti tra cui l'asma [19], la radiculopatia cervicale e lombare [20], la epicondilite laterale e la tendinopatia achillea [21]. Più recentemente Casperome® ha anche dimostrato di essere un valido mezzo per il co-trattamento del dolore artrosico del ginocchio in giocatori professionali di rugby, aprendo quindi la strada per un suo interessante impiego nella *sport nutrition* [22].

Combinazione mirata di estratti standardizzati di *Cynara cardunculus L.* e *Zingiber officinale Rosc.* (Prodigest®)

Gli estratti di carciofo e di zenzero trovano da sempre un largo impiego nel settore gastroenterologico. Lo zenzero è utilizzato nella medicina tradizionale cinese e indiana per il trattamento di cattiva digestione, flatulenza, nausea e vomito. Recentemente è stato osservato che questi effetti possono essere spiegati soprattutto da una marcata azione procinetica a livello gastrico di alcuni componenti (gingeroli) della radice della pianta [23]. Il carciofo, in particolare l'estratto ottenuto dalle foglie, esercita invece un effetto procinetico a livello dell'intestino tenue, che potrebbe quindi integrarsi con quello dello zenzero.
Nella combinazione razionale Prodigest® è stato possibile realizzare un prodotto che ha risolto da un punto di vista fitochimico alcuni aspetti problematici della stabilità di alcuni componenti dello zenzero, e dall'altro aspetti di standardizzazione dell'estratto di carciofo che qui è utilizzato, mantenendo inalterata la composizione nativa delle foglie. Sulla base di queste caratteristiche, Prodigest® è stato poi sottoposto a studi clinici che hanno confermato da un lato un importante effetto procinetico [24] e dall'altro una significativa capacità di migliorare sintomi e qualità della vita di soggetti con un quadro riferibile alla dispepsia funzionale di diversa eziopatogenesi [25]. Gli effetti clinici rivelati da Prodigest® sono poi di particolare rilevanza in quanto sono

stati osservati in assenza totale di effetti collaterali. Questo ultimo aspetto è ancora più interessante alla luce delle recenti limitazioni d'uso per prodotti ad attività procinetica quali ad esempio il domperidone.

Considerazioni conclusive

La rilevanza del mercato nutraceutico in Italia e nel contesto internazionale è testimoniata dagli importanti e costanti incrementi di fatturato registrati nell'ultimo decennio (con ancora più incisività per i prodotti di origine botanica) e dalla crescita imponente del numero degli operatori di settore. Questo dato, in netta controtendenza con una crisi economica globale che ha caratterizzato molti dei Paesi del blocco occidentale, delinea un importante riassetto culturale dei consumatori per quanto concerne aspetti di benessere e di prevenzione delle principali patologie cronico-degenerative. In questo contesto si osserva in parallelo una qualche incertezza delle agenzie regolatorie che stentano a stare al passo con un mercato a così rapida crescita. Nel caso dei prodotti di origine botanica, per esempio, assistiamo a livello europeo ad una situazione di attesa protratta per quanto concerne una decisione definitiva sulle possibilità di *claiming* salutistico. In questa cornice le aziende che vogliono approcciare in modo serio il mondo della nutraceutica non possono che confidare nella propria capacità "educativa" nei confronti del consumatore rendendolo partecipe e cosciente della importanza imprescindibile degli aspetti di qualità e di documentazione preclinica e clinica dei prodotti che vengono immessi nel mercato.

Bibliografia

[1] Nielsen Scan Track.
[2] Aggarwal, Harikumar. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2009; 41: 40.
[3] Wilken et al. Molecular cancer. 2011; 10: 12.
[4] Noorafshan, Ashkani-Esfahani. Currrent Pharmaceutical Design. 2013; 19: 2032.
[5] Reuter et al. Genes Nutr. 2011; 6: 93.
[6] Jantarat C. Int. J. Pharmacy Pharmac. Science. 2013; 5: 493.
[7] Marczylo et al. Cancer. Chemother. Pharmacol. 2007; 60: 171.
[8] Cuomo et al. J. Nat. Prod. 2011; 74: 664.
[9] Drobnic et al. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2014; 11: 31.
[10] Sciberraset al. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2015; 12: 5.
[11] Belcaro G et al. Alternative Medicine Review. 2010; 15: 337.
[12] Belcaro G et al. Panminerva Medica. 2010; 52: 55.
[13] Belcaro G. et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2014; 18: 3959.
[14] Ernst E. British Medical Journal. 2008; 337: a2813.
[15] Scior T. et al. J. Chem. Inf. Model. 2014; 54: 978.
[16] Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavecz M. Clin. Pharmacokinet. 2011; 50: 349.
[17] Hüsch J. Bohnet J, Fricker G Fitoterapia. 2013; 84: 89.
[18] Riva A. Morazzoni P, Artaria C. et al. Phytomedicine. 2016; 23: 1273.
[19] Di Pierro F et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015; 19 3757.
[20] Lazzaro F, Loiero M. GIOT. 2014; 40: 249.
[21] Lazzaro F. GIOT. 2014; 40; 141.
[22] Franceschi F, Togni S, Belcaro G et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20: 4156.
[23] Giacosa A, Morazzoni P, Bombardelli E et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015; 19: 1291.
[24] Lazzini S, Polinelli W., Riva A et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2016; 20: 146.
[25] Giacosa A, Guido D, Grassi M et al. Evidenced-Based Compl. Alternat. Med. ID 915087.

NUTRACEUTICA: PARTE GENERALE

BIODISPONIBILITÀ E FORME FARMACEUTICHE
Oral bioavailability and dosage forms

Francesco Di Pierro

Velleja Research, Milano, Italia

Keywords
Nutraceuticals
Bioavailability
Absorption
Botanicals
Sustained release

Abstract
Oral bioavailability is of great importance for nutraceuticals. Most of the botanicals, for example, present very poor pharmacokinetics with absorption often less than 1% of the administered dose. Recently, the potential role played by the herbal bioenhancers has started to be matter of discussion. These compounds begin to be part of the formulations of some nutraceuticals. Their pharmacological action can be filed to certain specific categories: cytochromes and gp-P antagonists, phospholipid carriers, ingredients capable of modifying the release of nutraceutical active ingredients, in a time- and/or pH-dependent manner.

Introduzione

In termini generali i nutraceutici possono essere ricondotti a tre diverse tipologie di prodotto: i nutraceutici fitoterapici, i nutraceutici biomolecolari e i nutraceutici probiotici. Nella prima categoria ritroviamo i derivati erbali, nella seconda le vitamine, gli oligoelementi e gli aminoacidi, nella terza i ceppi batterici e, ovviamente, le fibre prebiotiche. I probiotici, per funzionare, non necessitano certamente di "assorbimento". Devono invece essere sicuramente vivi, vitali e colonizzanti. Potremmo interrogarci, allo stesso modo, su quali siano i parametri rilevanti peri nutraceutici del primo e del secondo gruppo, rispettivamente fitoterapici e molecole endogene. Gli aspetti di biodisponibilità orale, in questo senso, occuperebbero sicuramente parte della risposta. Pur non essendo un parametro di interesse regolatorio, almeno non quanto un dosaggio, una posologia o la possibilità di una rivendicazione di un'indicazione di salute (*health claim*), la biodisponibilità orale di un nutraceutico è invece un parametro fondamentale per la comprensione di un nutraceutico. È possibile influenzare positivamente tale parametro ricorrendo a particolari scelte formulative di *bioenhancing* (aggiunta di vettori lipidici, uso di antagonisti di citocromi e di proteine ABC) e/o a particolari approcci galenici (ricorso ad eccipienti che garantiscano specifici rilasci tempo- e pH-dipendenti) che si sono dimostrati funzionali in questo senso. Prima però di addentrarci nel dettaglio di questi temi (biodisponibilità, *bioenhancing* e tecniche galeniche) è opportuno definire cosa si intenda per biodisponibilità orale e in che misura questa possa valere.

La scarsa biodisponibilità orale dei fitoterapici

La maggior parte dei fitoterapici presenta valori di biodisponibilità orale estremamente bassi, intorno all'1-2% della dose somministrata.

Si è soliti definire la biodisponibilità orale di una sostanza come quella percentuale di composto in grado, dopo somministrazione orale, di raggiungere la circolazione plasmatica, paragonando tale valore a quello ottenuto da un'equiponderale somministrazione endovenosa. Fatta quindi 100 la quota di composto rilevabile nel plasma dopo iniezione endovenosa, la biodisponibilità orale corrisponde alla percentuale ottenuta somministrando lo stesso composto per bocca. Se da un lato potremmo considerare accettabili valori farmacocinetici della maggior parte delle biomolecole endogene (anche se con le debite eccezioni; vedi ad esempio i sali di ferro e calcio, le vitamine come la cobalamina, alcuni folati, il coenzima Q10 noti per avere un profilo cinetico piuttosto

Corrispondenza: Francesco Di Pierro. Velleja Research, Milano, Italia.
E-mail: f.dipierro@vellejaresearch.com

modesto), un parametro che accomuna gran parte, se non tutti, i principi attivi di origine fitoterapica è la loro sicuramente scarsa, talvolta nulla, biodisponibilità orale. Si noti, anche se non dovrebbe essere necessario, che, fatta eccezione per quei composti che per esercitare la loro azione non necessitano di essere assorbiti, come ad esempio le fibre mucillaginose di psillio e glucomannano, ad esclusiva azione "meccanica" intestinale [1, 2], l'azione farmacologica di un composto è direttamente proporzionale alla quota percentuale capace di raggiungere la circolazione plasmatica. Dobbiamo quindi interrogarci su quanto sia consistente la biodisponibilità orale dei nutraceutici e in particolar modo dei composti di derivazione erbale. La risposta è estremamente deludente. Basti pensare a sostanze assolutamente "celebri" (tanto commercialmente quanto scientificamente) e facilmente reperibili anche nelle piante alimentari come la curcumina [3], gli antociani [4] o il resveratrolo [5], o a sostanze reperibili più esclusivamente in piante medicinali come la berberina [6], assorbite, tutte, per valori spesso inferiori anche all'1% della dose somministrata. La ragione di un dato cinetico così deludente ha molte spiegazioni, tra le quali la possibile instabilità chimica in succo gastrico e/o enterico, il metabolismo degradativo a cui le sostanze fitoterapiche vengono sottoposte per azione del microbiota intestinale, la maggior o minor solidità delle giunzioni serrate enterocitarie, etc. In questa sede non sarà possibile affrontare nel dettaglio tutti gli aspetti possibili. Sicuramente però, una spiegazione certamente "evolutiva" di cui solitamente non si tiene conto, ma di enorme impatto sugli aspetti cinetici dei fitoterapici, è il ruolo svolto dai citocromi e dai sistemi proteici ABC.

Nutraceutici fitoterapici ed enzimi metabolizzanti

Polifenoli, terpeni, alcaloidi, e ogni altro principio attivo di origine erbale, hanno determinato l'evoluzione degli enzimi metabolizzanti presenti nei tessuti animali. Tali enzimi sono oggi in parte responsabili del basso profilo di assorbimento dei fitoterapici.

Senza voler entrare nei complessi dettagli biochimici che li descrivono, gli enzimi metabolizzanti corrispondono a due categorie di enzimi (detti di Fase I e di Fase II). Gli enzimi di Fase I sono ossidasi la cui finalità è "demolire" quei composti che hanno raggiunto, ad esempio, il fegato tramite circuito portale direttamente dall'intestino, inattivandoli. La demolizione ossidativa produce però metaboliti probabilmente più lipofili di quanto non lo fossero prima e quindi potenzialmente riassorbibili dall'emuntorio renale (quindi a rischio di mancata eliminazione). Entrano allora in gioco gli enzimi di Fase II che coniugando il metabolita, frutto dell'azione dell'ossidasi di Fase I, con un composto altamente idrofilo, ad esempio l'acido glucuronico, ne facilitano l'eliminazione urinaria [7]. I citocromi non esistono da sempre. Hanno fatto la loro comparsa nel corso dell'evoluzione ed oggi l'uomo ne possiede svariate decine di famiglie [8]. La guida di tale evoluzione è stata probabilmente l'interazione pianta-animale, dove la prima produceva sempre nuovi metaboliti secondari e il secondo si proteggeva attraverso mutazioni dei geni che codificano per gli enzimi detossificanti [9]. Con "metaboliti secondari" intendiamo identificare i principi attivi della fitoterapia e cioè antrachinoni, polifenoli, tannini, terpeni, alcaloidi, etc. Il motivo della loro sintesi da parte della cellula vegetale è principalmente la difesa. La pianta deriva i metaboliti secondari per difendersi, per allontanare gli attacchi degli animali. La difesa non è però l'unico motivo che induce la pianta a sintetizzare metaboliti secondari. Basti pensare ai colori dei fiori. Questo è molto spesso determinato dalla presenza di metaboliti secondari con funzioni attrattive, la cui finalità è quindi quella di "richiamo" per animali, soprattutto insetti, in qualche modo "fecondatori". Quello che noi quindi chiamiamo principio attivo vegetale, per la pianta è invece o un metabolita secondario di tipo "tossico" che usa per difendersi, o un metabolita secondario con caratteristiche cromofore che usa come richiamo. Deve esserci però una ragione evolutiva capace di spiegare l'esistenza degli enzimi metabolizzanti. Una delle spiegazioni maggiormente accreditate è che tale sistema si sia evoluto come meccanismo per rimuovere dal cibo proprio questi costituenti naturali, i metaboliti secondari del vegetale, totalmente privi di significato alimentare, come i polifenoli, i terpeni, le saponine, gli alcaloidi [10]. Tali sostanze non hanno infatti alcun significato alimentare. Da un punto di vista strutturale e calorico i polifenoli non sono sostanze utili. Se però in un sistema *in vitro*, che quindi esula totalmente dalle problematiche di assorbimento e metabolismo, dovessimo verificare l'azione dei polifenoli, troveremmo che questi dimostrano una certa attività farmacologica. Soprattutto un evidente potere antiossidante, ad esempio. Ci troviamo quindi di fronte ad un gruppo di sostanze, in questo caso i polifenoli, che

non dimostra valore nutrizionale alcuno ma che è dotato di potere farmacologico, in questo caso antiossidante. Ecco che, per difesa, i tessuti evolvono un sistema capace di eliminare questi composti che vengono considerati tanto inutili quanto pericolosi. Quanto fin qui descritto per i polifenoli vale allo stesso modo per terpeni, saponine, alcaloidi e per ogni altro principio attivo di origine erbale. Questo spiega sicuramente la particolare inefficienza farmacologica di gran parte degli integratori fitoterapici. Vengono infatti concentrati e somministrati ad individui che, sulla base dello stampo molecolare costituito da queste stesse sostanze naturali presenti da sempre negli alimenti, hanno costruito enzimi disattivanti (ossidasi) o coniuganti e, quindi, favorenti l'eliminazione (glucuronidasi). Un esempio chiaro ed illuminante risulta essere il caso della curcumina. Questa, scarsamente assorbita a livello intestinale, solo in piccola parte raggiunge il fegato dove però trova ad attenderla gli enzimi di Fase II che la coniugano con acido glucuronico contribuendo a determinarne un rilievo plasmatico in forma libera quasi nullo. Se si opera però un antagonismo diretto alla glucuronazione epatica alla quale la curcumina è sottoposta, ad esempio ricorrendo all'uso di un alcaloide noto come piperina (estratta da *Piper nigrum* o *Piper longum*), la glucuronazione a carico della curcumina viene ridotta e il rilievo plasmatico nell'uomo, a parità di dose somministrata, sale di circa venti volte [11].

Nutraceutici fitoterapici e proteine ABC

Oltre ad ossidasi e transferasi, anche i sistemi proteici ABC contribuiscono a ridurre il valore della biodisponibilità orale dei fitoterapici promuovendone l'estrusione nel lume intestinale.

Il processo evolutivo che ha portato l'uomo ad una sorta di detossificazione molecolare, e che oggi contribuisce a spiegare parte dell'inefficienza e della scarsa biodisponibilità orale dai fitoterapici, non si risolve esclusivamente nei soli aspetti di protezione epatica. E questo non soltanto perché gli enzimi metabolizzanti sono ben presenti anche nell'intestino, ma perché l'intestino stesso costituisce un'altra vera ed efficiente barriera. Nell'intestino sono infatti presenti altri sistemi di detossificazione che contribuiscono a ridurre enormemente la biodisponibilità orale dei fitoterapici. Tali sistemi sono rappresentati dal gruppo delle *ATP-Binding Cassette* (dette anche proteine ABC), un sistema di proteine ATP-consumanti la cui azione è estrudere composti, permeati all'interno dell'enterocita, nel lume intestinale per limitarne la possibilità di raggiungere il circuito portale e, attraverso questo, l'organo epatico. La pompa estrudente più studiata risulta essere la glicoproteina-P (gp-P) [12]. La gp-P interagisce con diverse sostanze di origine fitoterapica limitandone, o alterandone comunque, l'assorbimento intestinale. Si prenda ad esempio il caso della berberina [13]. Fino al 90% della quota somministrata per bocca viene ri-estrusa, e quindi non più assorbita nel lume intestinale per opera della gp-P [14]. Una prova diretta di quanto sostenuto la si ottiene verificando l'efficienza clinica di una preparazione contenente solo berberina o berberina e silimarina insieme. Entrambe le sostanze interagiscono con la gp-P e le prestazioni della berberina sono negativamente influenzate dall'estrusione intestinale mediata da questa. Antagonisti della gp-P [15] sia di sintesi che naturali, come la silimarina appunto, migliorano la biodisponibilità e l'efficienza clinica della berberina [16].

Nutraceutici fitoterapici ed *herbal bioenhancers*

Alcuni ingredienti di origine fitoterapica (piperina, silimarina, zenzero, curcumina, niaziridina, tetrandrina, allicina, lisergolo, sinomenina e naringenina) si comportano da incrementatori di assorbimento orale. Formulati insieme a quei principi attivi poco o nulla assorbiti, ne determinano l'incremento del valore di biodisponibilità orale.

Quanto descritto in merito al ruolo giocato dalla piperina e dalla silimarina nel migliorare l'assorbimento di curcumina e berberina focalizza il concetto di *herbal bioenhancers*, cioè quello di incrementatori erbali di biodisponiblità orale. Sostanze cioè di derivazione botanica capaci di incrementare la biodisponibilità di altre sostanze fitoterapiche caratterizzate, al contrario, da uno scarso profilo di assorbimento orale. Il ruolo di *herbal bioenhancer*si gioca, almeno in maniera preferenziale, soprattutto a livello di *ATP-binding cassette*, in particolare attraverso un antagonismo diretto sulla gp-P, e a livello di enzimi metabolizzanti, principalmente attraverso un'interazione con gli enzimi di Fase II e, meno, con gli enzimi di Fase I. Almeno da un punto di vista teorico, l'*herbal bioenhancer* dovrebbe essere una sostanza inerte. Non sempre però le sostanze investigate fino ad oggi per questa funzione sono realmente inerti. Possiamo però per loro dichiarare una certa inerzia farmacologica, almeno per ciò che concerne il *target* farmacologico cercato. La lista dei possibili *herbal bioenhancers* a disposizione dei formulatori è realmente lunga. Oltre ai già citati piperina e silimarina, anche lo zenzero, la stessa curcumina, la niaziridina, la tetrandrina, l'allicina, il liser-

golo, la sinomenina e la naringenina presentano un netto profilo di "incrementatore farmacocinetico" di fitoterapici. Si rimanda quindi il lettore alle ampie *review* dedicate all'argomento [17].

Nutraceutici fitoterapici e forme fitosomiali

In alcuni casi è possibile incrementare la biodisponibilità orale di un fitoterapico attraverso la sua vettorizzazione con un fosfolipide. Il complesso fitoterapico-fosfolipide ricrea le naturali veicolazioni che all'interno della specie botanica garantivano, prima della sua estrazione e purificazione, la mobilità del principio attivo.

La maggior parte dei fitoterapici nutraceutici corrisponde ad estratti piuttosto ben purificati. In molti casi però la purificazione ha migliorato la gestibilità e la conoscenza chimica del preparato, come effettivamente cercato, ma ha parimenti condotto ad una ulteriore sostanziale perdita di biodisponibilità orale della frazione stessa. Ha determinato infatti la perdita di quelle naturali veicolazioni presenti all'interno della droga di partenza che consentivano all'ingrediente di muoversi liberamente nel vegetale prima dell'estrazione. In risposta a tali perdite la ricerca si è concentrata sul recupero delle veicolazioni perse nel processo estrattivo sviluppando le cosiddette forme fitosomiali. I fitosomi risultano essere complessi molecolari caratterizzati dalla vettorizzazione di sostanze, quali polifenoli, terpeni o saponine, con fosfolipidi puri spesso ottenuti dalla soia. La somministrazione delle forme Fitosoma® è in grado di riprodurre, almeno in parte, gli aspetti cinetici persi dal fitoterapico in seguito al processo di purificazione, determinando importanti incrementi rispetto a quanto ottenuto sommistrando le medesime frazioni in forma non complessata. I miglioramenti cinetici riportati in letteratura per la forma Fitosoma® descrivono aumenti mai inferiori alle tre volte. I fitosomi nascono nel 1989 grazie ad una tecnologia messa a punto da un gruppo di ricercatori italiani. In termini chimici il Fitosoma® è una struttura determinata dall'interazione stechiometrica, in solvente aprotico, di una frazione molecolare estratta, ad esempio polifenoli, terpeni o saponine, con un vettore lipidico, più tipicamente una distearoilfosfatidilcolina. Nell'idro-dispersione, posto cioè in acqua, il Fitosoma® assume una particolare forma micellare che ricorda quella del liposoma, ma con questo esibisce concettualmente, e praticamente, alcune differenze fondamentali: nel liposoma il principio attivo è dissolto nella cavità della micella o negli strati della membrana della micella stessa e il rapporto tra *carrier* fosfolipidico e principio attivo è circa 100-1000:1; nel Fitosoma®, al contrario, il principio attivo è parte integrante della membrana essendo ancorato attraverso legami chimici deboli, riconducibili forse alle cosiddette *forze di Wander Walls*, alla testa polare dei fosfolipidi con i quali è in rapporto molare 1:1. Il rapporto in peso, all'interno del Fitosoma®, dei suoi due componenti è invece tipicamente 1:2 (1 parte di attivo, 2 parti di fosfolipide). Numerose sono state le forme fitosomiali sviluppate proprio nell'intento di ridurre lo scarso profilo cinetico dei fitoterapici. Tra questi quelli caratterizzati da un più elevato profilo di documentazione sono le forme fitosomiali di silimarina (*Silybum marianum*), curcuma (*Curcuma longa*), tè (*Camellia sinensis*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), vite (*Vitis vinifera*) e boswellia (*Boswellia serrata*) [18-34].

Nutraceutici e tecniche galeniche

Diffuse negli sviluppi farmaceutici, le tecniche galeniche sono poco utilizzate in quelli nutraceutici. Se utilizzate, le tempo-dipendenze (rilasci immediati, rapidi e lenti) e le pH-dipendenze (gastro-protezione e colon-specificità), contribuiscono a migliorare la performance farmaco-clinica dei nutraceutici.

Una delle cose che subito colpisce un galenista-formulatore "classico" che per la prima volta approccia il mondo dei fitoterapici e/o dei nutraceutici è la quasi totale assenza di "manipolazioni" sul prodotto finito. Come è ben noto, al contrario, gli sviluppi di un farmaco molto spesso si avvalgono di queste manipolazioni, di tecniche cioè che permettono un rilascio controllato del principio attivo. Il significato di un rilascio controllato è ovviamente l'ottimizzazione della resa farmacocinetica e clinica del prodotto. Tra le varie forme di rilascio controllato senza dubbio grande significato hanno la cessione immediata, la cessione rapida, la cessione prolungata, la gastro-protezione e la colon-specificità. Il razionale di una cessione rapida, o *fast-release*, è l'ottenimento di un prodotto che subito disaggreghi in modo da essere immediatamente disponibile per l'assorbimento. Un prodotto finalizzato per esempio a migliorare la qualità del sonno (*Valeriana officinalis*) ha significato se formulato per rilasciare nel più breve tempo possibile i suoi principi attivi [35]. Pur essendo sempre considerabile come *fast-release*, un ingrediente che venga invece rilasciato entro pochi secondi, quando la forma farmaceutica (ad esempio una compressa) non è stata ancora deglutita, deve essere considerato all'interno della sfera degli *immediate release* [36]. I rilasci imme-

diati hanno significato biologico ad esempio nell'ottica di una forma solida orale che rilasci un ingrediente potenzialmente assorbibile già attraverso le mucose del cavo orale, come l'estratto di *Piper methysticum*, o kava-kava [37], nella costruzione ad esempio di un prodotto finalizzato al trattamento degli attacchi di panico. Al contrario un prodotto finalizzato al trattamento dei sintomi della menopausa (*Glycinemax*) trova senza dubbio logico uno sviluppo che ne consenta un rilascio protratto (*slow release*) nell'arco della giornata in considerazione sia di un assorbimento legato all'azione intestinale delle β-glicosidasi batteriche capaci di liberare l'aglicone (molecola realmente assorbita), che di una sintomatologia onnipresente nell'arco delle 24 ore [38]. Vi sono casi, il cui perché è ancora in parte da chiarire, in cui il rilascio prolungato, o *slow-release*, consente anche di migliorare un valore di biodisponibilità orale decisamente basso: la cumarina del *Melilotus officinalis* è presente nel circolo ematico come tale per l'1% del dosaggio somministrato. Tale valore sale però al 35% nel caso di un rilascio prolungato [39].
La somministrazione invece di un prodotto a scarsa stabilità per valori di pH molto bassi o il cui principio attivo possa essere una proteina hanno significato se formulati in maniera da essere protetti dall'azione del pH fortemente acido tipico dei succhi gastrici [40]. Infine la colon-specificità. Ha ragione d'essere quando il preparato deve in qualche modo concentrarsi in sede colonica e non necessita di assorbimento. L'acido butirrico ne è un esempio: acido grasso a corta catena con ruolo protettivo sulla mucosa colonica, mostra capacità che in qualche modo ricordano quelle giocate sulla mucosa gastrica dalle prostaglandine [41]. Da un punto di vista galenico i rilasci rapidi si ottengono con eccipienti scelti opportunamente come ad esempio l'*explocel*, capace di rilasciare la frazione attiva entro 5-10 minuti dalla deglutizione.
Quando invece il successo terapeutico di una preparazione è legato all'immediatezza del rilascio, la forma farmaceutica dovrà essere formulata ricorrendo ad un vero e proprio esplodente, o super-disgregante, come il *polivinilpolipirrolidone* (PVPP) XL. Un rilascio programmato tempo-dipendente con cessione ritardata entro le 4, le 8 o le 12 ore (o per valori orari intermedi e per loro frazioni) si definisce *slow-release*. La cessione programmata si ottiene ricorrendo e applicando i cosiddetti rilasci "a matrice". Per funzionare in questo modo gli strati della compressa (le matrici) devono contenere come ingrediente principale il cosiddetto *methocel* o il *metholose*. Il grado di polimerizzazione di tale ingrediente determinerà la velocità, o la lentezza, di disgregazione degli strati.
La gastro-protezione è una forma di manipolazione del prodotto finito di tipo pH-dipendente. Se il principio attivo verrà rilasciato o meno, sarà il pH dell'ambiente in cui si trova l'ingrediente in quel momento a deciderlo. Si gastro-protegge, si impedisce cioè la dissoluzione dell'ingrediente in ambiente gastrico, quando si teme che il succo gastrico possa ledere l'ingrediente attivo, anche solo in parte, diminuendone l'efficacia, oppure quando si vuole proteggere la mucosa gastrica del paziente dall'azione irritante del principio attivo. La sostanza capace di determinare gastro-protezione prende il nome di *shellac*. Questo è un ingrediente di origine alimentare ottenuto per estrazione dalla cuticola esterna dei gamberetti.
Infine la cosiddetta colon-specificità dei preparati, la cui dissoluzione, pH-dipendente come la gastro-protezione, avviene solo nell'intestino crasso. Ricorrendo a metodiche di filmatura (della compressa come della capsula) con miscele opportunamente studiate di ammonio carbonato, trietilcitrato e gomma lacca, il principio attivo che si intende essere colon-specifico si libera entrando in contatto con la mucosa intestinale solo a livello del colon, in presenza quindi di un viraggio di pH tra 6,8 e 7,2 tipico della transizione tenue-crasso.
Per quanto concerne infine le scelte formulative relative a sali minerali, vitamine e aminoacidi, anch'essi nutraceutici, due aspetti principali devono essere sottolineati. Nella formulazione di un nutraceutico salino andrebbero sempre preferite le forme organiche, sicuramente più biodisponibili, come le forme citrato, gluconato e pidolato [42]. Per gli aminoacidi, come anche per alcune vitamine, bisognerebbe ricordare che molto spesso questi composti utilizzano trasportatori intestinali dedicati perciò dosaggi molto elevati, se non formulati secondo la logica dei rilasci programmati prima descritti, tendono a restare non assorbiti e persi [43].

Conclusioni

Gli aspetti di biodisponibilità orale dei nutraceutici risultano centrali nella valutazione della loro potenzialità. È possibile intervenire con razionalità e competenza nella costruzione dei nutraceutici per ridurre gli spesso modesti, se non scarsi, parametri cinetici. La nutraceutica, in questo senso, necessita forse di un parziale cambio di rotta formulativo che dia maggiore rilevanza, nella costruzione razionale di un prodotto, alla biodisponibilità degli ingredienti attivi e rinunci agli aspetti di esoticità formulativa che troppo spesso sono il vero, e solo, motore dell'ideazione di un nuovo nutraceutico.

Bibliografia

[1] Chutkan R, Fahey G, Wright WL, McRorie J. Viscous versus non-viscous soluble fiber supplements: mechanisms and evidence for fiber-specific health benefits. J Am Acad Nurse Pract. 2012; 24: 476-87.
[2] Dikeman CL, Fahey GC. Viscosity as related to dietary fiber: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006; 46: 649-63.
[3] Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Mol Pharm. 2007; 4: 807-18.
[4] Ichiyanagi T, Shida Y, Rahman MM, Hatano Y, Konishi T. Bioavailability and tissue distribution of anthocyanins in bilberry (Vacciniummyrtillus L.) extract in rats. J Agric Food Chem. 2006; 54: 6578-87.
[5] Walle T. Bioavailability of resveratrol. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1215: 9-15.
[6] Chen W, Miao YQ, Fan DJ, Yang SS, Lin X, Meng LK, Tang X. Bioavailability study of berberine and the enhancing effects of TPGS on intestinal absorption in rats. AAPS Pharm Sci Tech. 2011; 12: 705-11.
[7] Sevior DK, Pelkonen O, Ahokas JT. Hepatocytes: the powerhouse of biotransformation. Int J Biochem Cell Biol. 2012; 44: 257-61.
[8] Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. Curr Drug Metab. 2002; 3: 561-97.
[9] Gonzalez FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily: animal-plant "warfare", molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. Trends Genet. 1990; 6: 182-6.
[10] Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Ed. Pergamon Press. Pag. 13.
[11] Dudhatra GB, Mody SK, Awale MM, Patel HB, Modi CM, Kumar A, Kamani DR, Chauhan BN. A comprehensive review on pharmacotherapeutics of herbal bioenhancers. Scientific World Journal. 2012; 2012: 637953.
[12] Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. Pharmacol Ther. 2006; 109: 137-61.
[13] Pan GY, Wang GJ, Liu XD, Fawcett JP, XieYY. The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption. Pharmacol Toxicol. 2002; 91:193-7.
[14] Chae HW, Kim IW, Jin HE, Kim DD, Chung SJ, Shim CK. Effect of ion-pair formation with bile salts on the in vitro cellular transport of berberine. Arch Pharm Res. 2008; 31: 103-10.
[15] Shan YQ, Zhu YP, Pang J, Wang YX, Song DQ, Kong WJ, Jiang JD. Tetrandrine potentiates the hypoglycemic efficacy of berberine by inhibiting P-glycoprotein function. Biol Pharm Bull. 2013; 36: 1562-9.
[16] Di Pierro F, Putignano P, Villanova N, Montesi L, Moscatiello S, Marchesini G. Preliminary study about the possible glycemic clinical advantage in using a fixed combination of Berberisaristata and Silybummarianum standardized extracts versus only Berberisaristata in patients with type 2 diabetes. Clin Pharmacol. 2013; 5: 167-74.
[17] Ghanshyam BD, Shailesh KM, Madhavi MA, Hitesh BP, Chirag MM, Avinash K, DivyeshRK, Bhavesh NC. A Comprehensive Review on Pharmacotherapeutics of Herbal Bioenhancers. ScientificWorldJournal. 2012; 2012: 637953.
[18] Kidd P, Head K. A review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos). Altern Med Rev. 2005; 10: 193-203.
[19] Di Pierro F, Settembre R. Safety and efficacy of an add-on therapy with curcumin phytosome and piperine and/or lipoic acid in subjects with a diagnosis of peripheral neuropathy treated with dexibuprofen. J Pain Res. 2013; 6: 497-503.
[20] Appendino G, Belcaro G, Cornelli U, Luzzi R, Togni S, Dugall M, Cesarone MR, Feragalli B, Ippolito E, Errichi BM, Pellegrini L, Ledda A, Ricci A, Bavera P, Hosoi M, Stuard S, Corsi M, Errichi S, Gizzi G. Potential role of curcumin phytosome (Meriva) in controlling the evolution of diabetic microangiopathy. A pilot study. Panminerva Med. 2011; 53: 43-9.
[21] Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. Altern Med Rev. 2010; 15: 337-44.
[22] Di Pierro F, Rapacioli G, Di Maio EA, Appendino G, Franceschi F, Togni S. Comparative evaluation of the pain-relieving properties of a lecithinized formulation of curcumin (Meriva), nimesulide and acetaminophen. J Pain Res. 2013; 6: 201-205.
[23] Drobnic F, Riera J, Appendino G, Togni S, Franceschi F, Valle X, Pons A, Tur J. Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva®): a randomised, placebo-controlled trial. J IntSoc Sports Nutr. 2014; 11: 31-36.
[24] Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D, Rapacioli G, Giacomelli L, Bertuccioli A. Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19: 4195-202.
[25] Pietta P, Simonetti P, Gardana C, Brusamolino A, Morazzoni P, Bombardelli E. Relationship between rate and extent of catechin absorption and plasma antioxidant status. Biochem Mol Biol Int. 1998; 46: 895-903.
[26] Di Pierro F, Menghi AB, Barreca A, Lucarelli M, Calandrelli A. GreenselectPhytosome as an adjunct to a low-calorie diet for treatment of obesity: a clinical trial. Altern Med Rev. 2009; 14: 154-60.
[27] Belcaro G, Ledda A, Hu S, Cesarone MR, Feragalli B, Dugall M. Greenselectphytosome for borderline metabolic syndrome. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 869061.
[28] Mauri P, Simonetti P, Gardana C, Minoggio M, Morazzoni P, Bombardelli E, Pietta P. Liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry of terpene lactones in plasma of volunteers dosed with Ginkgo biloba L. extracts. Rapid Commun Mass Spectrom. 2001; 15: 929-34.
[29] Naik SR, Pilgaonkar VW, Panda VS. Evaluation of antioxidant activity of Ginkgo biloba phytosomes in rat brain. Phytother Res. 2006; 20: 1013-6.
[30] Nuttall SL, Kendall MJ, Bombardelli E, Morazzoni P. An evaluation of the antioxidant activity of a standardized grape seed extract, Leucoselect. J Clin Pharm Ther. 1998; 23: 385-9.

[31] Vigna GB, Costantini F, Aldini G, Carini M, Catapano A, Schena F, Tangerini A, Zanca R, Bombardelli E, Morazzoni P, Mezzetti A, Fellin R, Maffei Facino R. Effect of a standardized grape seed extract on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. Metabolism. 2003; 52: 1250-7.
[32] MaffeiFacino R, Carini M, Aldini G, Berti F, Rossoni G, Bombardelli E, Morazzoni P. Diet enriched with procyanidins enhances antioxidant activity and reduces myocardial post-ischaemic damage in rats. Life Sci. 1999; 64: 627-42.
[33] Hüsch J, Bohnet J, Fricker G, Skarke C, Artaria C, Appendino G, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (Phytosome®) of Boswellia extract. Fitoterapia. 2013; 84: 89-98.
[34] Ferrara T, De Vincentiis G, Di Pierro F. Functional study on Boswelliaphytosome as complementary intervention in asthmatic patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19: 3757-62.
[35] Di Pierro F, Callegari A, Rapacioli G, Nervi S, Attolico M. Valeriana, Passiflora e Biancospino A Rilascio Differenziato. Studio clinico vs Benzodiazepine nei disturbi del sonno. Integr Nutr 2008, 11: 19-24.
[36] Di Pierro F, Saponara M, Ivaldi I. Preparato multicomponente, multistrato a rilascio tempo-dipendente nel trattamento del reflusso biliare alcalino. Integr Nutr 2010, 13: 23-29.
[37] Sarris J, Stough C, Bousman CA, Wahid ZT, Murray G, Teschke R, Savage KM, Dowell A, Ng C, Schweitzer I. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2013; 33: 643-8.
[38] Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. J Steroid BiochemMol Biol. 2014; 139: 294-301.
[39] Ritschel WA, Hoffmann KA. Pilot study on bioavailability of coumarin and 7-hydroxycoumarin upon peroral administration of coumarin in a sustained-release dosage form. J Clin Pharmacol. 1981; 21: 294-300.
[40] Law D, Zhang Z. Stabilization and target delivery of Nattokinase using compression coating. Drug Dev Ind Pharm. 2007; 33: 495-503.
[41] Sossai P. Butyric acid: what is the future for this old substance? Swiss Med Wkly. 2012; 142: w13596.
[42] Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C, Gueux E, Tressol JC, Mazur A, Rayssiguier Y. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. Magnes Res. 2005; 18: 215-23.
[43] Poncet N, Taylor PM. The role of amino acid transporters in nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013; 16: 57-65.

NUTRACEUTICA: PARTE GENERALE

STUDI CLINICI, HEALTH CLAIM E RACCOMANDAZIONI SECONDO EVIDENCE-BASED MEDICINE IN NUTRACEUTICA

Clinical trials, health claims and evidence-based medicine recommendations in nutraceuticals

Angela Pirillo[1], Paolo Magni[2]

[1]Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo (MI)
[2]Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

Keywords
Nutraceutical
Clinical trial
Clinical trial registry
EFSA
Health claims

Abstract
Differently from drugs, which are subjected to rigorous pre-clinical and clinical protocols before obtaining the marketing authorization, nutraceuticals are often used in the absence of clinical studies proving their effectiveness and safety in humans. Hence, there is a need to conduct clinical trials in accordance with established rules to determine the effectiveness, the safety and the long-term effects of a nutraceutical. These rules include clinical trials with high methodological quality, an adequate number of subjects, clear endpoints, and the registration of the clinical trial into public registries, where all information is made available. The publication of clinical trials with these features allows, by the mean of accurate meta-analyses, an independent evaluation of the effectiveness and safety of a nutraceutical. Based on the scientific results obtained in high-quality clinical trials, the European Food Safety Agency (EFSA) provides its opinion about the health claims of a nutraceutical, i.e. any statement about a relationship between the nutraceutical and health. Another relevant aspect is the possibility that nutraceuticals are used in combination with other drugs, as "add-on therapy", with the purpose to integrate or improve the effect of the drug. This further implies the need for rigorous studies able to evaluate potential drug-nutraceutical interactions and to assess the actual effectiveness of this combination treatment.

Introduzione

I nutraceutici, in base alla attuale legislazione italiana, rientrano nella categoria regolatoria degli integratori alimentari per i quali, per l'immissione sul mercato, è ad oggi essenzialmente prevista la notifica al Ministero della Salute, senza una specifica sperimentazione clinica.

Un farmaco, ai fini dell'uso clinico-terapeutico, è sottoposto, come noto, a un rigido percorso di validazione, prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Lo scopo è quello di valutarne l'efficacia clinica, ma anche la sicurezza d'uso, per poter determinare il rapporto rischio/beneficio associato alla sua somministrazione. Questo percorso, che può durare molti anni, comprende una fase di sperimentazione pre-clinica con studi in vitro, che permettono di definire un potenziale effetto terapeutico ed eventualmente identificare i possibili meccanismi d'azione, e studi in vivo in modelli animali appropriati, seguiti da una lunga fase di sperimentazione clinica sull'uomo.
Sulla base degli attuali aspetti regolatori (in Italia, in Europa e in altri Paesi), la complessità sperimentale associata allo sviluppo di un farmaco è spesso presente solo in minima parte nel processo di sviluppo dei nutraceutici. Questi, rientrando nella categoria degli integratori alimentari, vengono immessi in commercio dopo notifica al Ministero della Salute e sono utilizzati anche in assenza di studi clinici che ne possano comprovare l'efficacia. Spesso, le proprietà salutistiche dei nutraceutici (e in generale degli integratori alimentari) vengono talora dedotte da studi di piccola entità o non controllati. Data l'ampia varietà di metodi e protocolli sperimentali e clinici utilizzati durante la sperimentazione di un farmaco, è razionale pensare di applicarne alcuni tra i più validi anche per lo sviluppo di un nutraceutico.

Corrispondenza: Paolo Magni. Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Italia. E-mail: paolo.magni@unimi.it

Box
Come nasce un farmaco (e come dovrebbe nascere un nutraceutico)?
1. Identificazione di una molecola con potenziale attività farmacologica
2. Sperimentazione pre-clinica per definire tossicità e meccanismi d'azione:
   - in vitro
   - in modelli animali
3. Sperimentazione clinica (sull'uomo):
   - fase 1 (in volontari sani per definire tollerabilità, farmacocinetica, farmacodinamica)
   - fase 2 (su un numero limitato di pazienti per definire attività ed efficacia)
   - fase 3 (su un numero elevato di pazienti per definire sicurezza ed efficacia)
4. Farmacovigilanza post-marketing

In questo contesto, appare ragionevole condurre una fase di ricerca pre-clinica, in vitro e su modelli animali, che permettano di studiare i meccanismi d'azione molecolare e cellulare, l'assorbimento, la biodistribuzione, il metabolismo e l'escrezione del composto nutraceutico, la tossicità acuta e cronica, la genotossicità e la tossicità della riproduzione e dello sviluppo e le possibili interazioni cinetiche e dinamiche. Successivamente, occorrono studi clinici condotti secondo le norme della buona pratica clinica (*Good Clinical Practice*), previo parere positivo del comitato etico di riferimento, e con la valutazione di outcome clinici adeguati alle funzioni fisiologiche che si pensa di modulare o alle condizioni di rischio patologico su cui si pensa di intervenire con il nutraceutico oggetto di interesse. Questi studi clinici vanno condotti su un numero adeguato (in termini statistici) di soggetti con caratteristiche appropriate per la valutazione dell'efficacia del composto indagato e con durata dell'intervento tale da permettere di definire non solo l'efficacia salutistica, ma anche, e soprattutto, la sicurezza, la possibilità di interazioni cinetiche e/o dinamiche con altri nutrienti o farmaci e, non da ultimo, l'incidenza di eventuali eventi avversi.

Studi clinici e nutraceutici: aspetti attuali e prospettive future

Gli studi clinici randomizzati, placebo-controllati e in doppio cieco rappresentano uno dei migliori strumenti per valutare l'efficacia clinica dei nutraceutici, oltre che dei farmaci.

La definizione dell'efficacia salutistica e della sicurezza di un nutraceutico passa necessariamente attraverso studi clinici e traslazionali/pre-clinici condotti secondo precise regole. Con la Direttiva 2001/20/EC del Parlamento Europeo e del Consiglio Europeo del 4 aprile 2001 vengono definite regole sulla cui base possono essere condotte sperimentazioni cliniche. Al riguardo, ormai da alcuni anni, anche in ambito nutraceutico vari studi clinici di intervento presentano un disegno sperimentale di buona qualità, con uno schema in doppio cieco, randomizzato e contro placebo [1-5]. La pubblicazione di studi clinici di qualità rappresenta quindi un passaggio fondamentale nella definizione della possibile attività salutistica di un nutraceutico; tuttavia, per evitare la pubblicazione selettiva di studi con esito positivo, che può portare a conclusioni errate riguardo le proprietà di una sostanza, sarebbe opportuna la registrazione dello studio clinico su un registro pubblico, come avviene per i farmaci, in modo che sia possibile verificare l'esistenza anche di studi a sfavore. L'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) raccomanda che tutte le riviste scientifiche richiedano, come condizione per la pubblicazione, la registrazione dello studio clinico prima o al momento del reclutamento del primo paziente (http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html). Esistono al riguardo vari registri pubblici (ClinicalTrials.gov, ClinicalTrialsRegister.eu, www.controlled-trials.com) che forniscono informazioni riguardanti il protocollo dello studio, lo sponsor, il composto valutato e lo stato dello studio, così come informazioni riguardanti i soggetti reclutati, le loro caratteristiche di inclusione ed esclusione, gli end point e gli eventi avversi.
La presenza di questi registri ha aumentato l'integrità dei risultati riportati in letteratura riducendo di fatto il *publication bias* (o errore sistematico di pubblicazione). Tuttavia, ci sono ancora molte riviste che pubblicano studi clinici su nutraceutici o *functional foods* senza richiedere la registrazione dello studio clinico come prerequisito per la pubblicazione. D'altra parte, è anche vero che non tutti gli studi clinici che

I nutraceutici hanno spesso una natura complessa, ad esempio perché sono utilizzati in forma di estratto o di fitocomplesso o ancora sono proposti come associazione di più composti attivi con differenti meccanismi d'azione. Ciò ne può renderne più complessa la valutazione dell'efficacia e della sicurezza.

vengono registrati hanno come esito finale una pubblicazione, e questo suggerisce che la registrazione in sé non è sufficiente a garantire la trasparenza dello studio stesso. Ma d'altra parte, poiché la *European Food Safety Agency* (EFSA) per poter dare un parere su un'indicazione salutistica richiede prove scientifiche che possano confermare tale effetto, negli ultimi anni si è posto il problema, da parte delle aziende produttrici di nutraceutici, di allocare un adeguato investimento economico per condurre studi clinici di qualità che abbiano le caratteristiche richieste, tenendo conto degli standard scientifici completamente modificati rispetto a 10-15 anni fa, anche per quanto riguarda i prodotti di origine naturale, quali i nutraceutici stessi.
La natura stessa del nutraceutico, che a volte si presenta come fitocomplesso o comunque miscela naturale di varie sostanze, lo rende molto diverso dal farmaco. Infatti, gli effetti di un nutraceutico sono di solito inferiori rispetto a quelli determinati da un farmaco e possono essere influenzati in modo più marcato da numerosi fattori, quali le abitudini alimentari, il fumo e altri fattori. Questo rende, per certi versi, ancora più complicata la dimostrazione scientifica di un effetto positivo sulla salute e richiede, quindi, un maggior rigore nella definizione e conduzione dello studio clinico. Naturalmente, la definizione del quesito clinico di fondo (*primary question*) a cui deve rispondere lo studio clinico è fondamentale per il successo dello studio stesso. Ciò implica una conoscenza già approfondita dei meccanismi d'azione a livello molecolare e cellulare, del metabolismo del composto, dei possibili target, delle dosi efficaci e della possibile durata del trattamento determinati dagli studi pre-clinici. Va inoltre tenuto conto che uno studio clinico ha delle implicazioni etiche che impongono la corretta scelta dei possibili soggetti da reclutare e la definizione di end point coerenti con il tipo di sostanza oggetto di studio. La scelta errata della popolazione da studiare o degli end point da valutare può portare al fallimento dello studio clinico.
Un singolo studio clinico chiaramente non può dare risposte definitive nella valutazione dell'attività di un nutraceutico, né in termini di efficacia, né in termini di sicurezza. Quindi, per dare fondatezza scientifica all'utilizzo di un nutraceutico da solo o in combinazione con altri nutraceutici o come *add-on therapy* (o trattamento aggiuntivo) con farmaci, è importante poter condurre delle rigorose metanalisi che, combinando i risultati di studi clinici indipendenti, possano dare una stima complessiva dell'effetto del trattamento, che metta in evidenza eventuali aspetti critici, quali l'eterogeneità degli studi inclusi (ad es. soggetti reclutati, misure di outcome, ecc.) e che pesi il valore di ogni singolo studio nella determinazione dell'effetto globale riportato [6-8].

EFSA e health claims: valore e criticità

La European Food Safety Agency è stata attivata nel 2002 per fornire consulenza scientifica sulle norme che regolamentano la sicurezza alimentare in Europa. È incaricata della valutazione del rischio e dell'elaborazione di pareri basati sulle informazioni scientifiche disponibili per fornire una solida base all'attività legislativa europea nel campo della sicurezza alimentare.

L'EFSA, nata nel 2002 per fornire consulenza scientifica indipendente sul tema delle norme che regolamentano la sicurezza alimentare in Europa, è un organismo incaricato della valutazione del rischio e dell'elaborazione di pareri basati sulle informazioni scientifiche disponibili per fornire una solida base all'attività legislativa europea e dei singoli Stati membri nel campo della sicurezza alimentare. Il Regolamento (CE) N. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006 stabilisce regole che garantiscono l'uso di indicazioni nutrizionali e sulla salute presenti sulle etichette degli alimenti che abbiano fondatezza scientifica, allo scopo di tutelare il consumatore. L'esistenza di regole europee stabilite permette una tutela consapevole della salute del consumatore, in quanto non consente di riportare in etichetta effetti non veritieri. Infatti il Regolamento stabilisce che un'indicazione nutrizionale o salutistica non può essere falsa, ambigua o fuorviante, né generare nel consumatore dubbi sulla sicurezza o sull'adeguatezza nutrizionale di altri alimenti, o incoraggiare o tollerare un consumo eccessivo di un determinato alimento; tale indicazione non può affermare, suggerire o sottintendere che una dieta varia ed equilibrata non possa fornire quantità adeguate di tutte le sostanze nutritive, né fare riferimento a variazioni delle funzioni corporee che potrebbero suscitare o sfruttare timori nel consumatore.
Naturalmente, le indicazioni sulla salute (*health claims*) consentite devono essere corredate di tutte le condizioni necessarie per il loro impiego e devono includere anche eventuali restrizioni. Esistono anche delle restrizioni sull'impiego di alcune indicazioni sulla salute, comprese quelle che suggeriscono che la salute potrebbe essere compromessa dal mancato consumo dell'alimento, o che facciano riferimento a percentuale

o entità di perdita di peso o infine che riferiscano il parere di un singolo medico o associazione.
Il successivo Regolamento (UE) N. 432/2012 della Commissione Europea del 16 maggio 2012 ha definito un elenco di indicazioni sulla salute consentite e il registro europeo delle indicazioni nutrizionali e salutistiche (*EU Register of Nutrition and Health Claims*) sugli alimenti riporta tutte le indicazioni salutistiche autorizzate, le condizioni e le restrizioni d'uso, così come le indicazioni salutistiche non autorizzate e le ragioni per cui non sono applicabili. Esiste una procedura specifica (Regolamento 1924/2006) per richiedere l'autorizzazione di utilizzo di indicazione salutistica, che prevede la trasmissione della domanda alla competente autorità nazionale, la quale a sua volta informa l'EFSA; quest'ultima, per formulare il parere scientifico valuta se la richiesta per l'indicazione salutistica abbia fondamento scientifico e soddisfi tutti i criteri inclusi nel regolamento. Recentemente è stato pubblicato un documento guida che chiarisce quali sono i principi scientifici generali in base a cui l'EFSA valuta le richieste di *health claims* e indica quali sono gli elementi necessari per la compilazione delle richieste di approvazione [9].

Necessità di valide linee guida, basate su evidenze, in nutraceutica

Le più recenti linee guida per la diagnosi e la terapia di patologie specifiche frequentemente riportano, accanto alle terapie farmacologiche, anche l'uso di alcuni nutraceutici di comprovata efficacia e sicurezza. Un esempio sono gli acidi grassi omega-3 nel settore delle dislipidemie e delle patologie cardiovascolari.

Così come vengono definite linee guida per la diagnosi e la terapia di patologie specifiche, sulla base delle evidenze scientifiche, allo stesso modo è opportuno che vengano definite linee guida anche per i nutraceutici, poste magari all'interno dei precedenti documenti. Ad esempio, le più recenti linee guida per il trattamento delle dislipidemie riportano una serie di trattamenti farmacologici disponibili per i vari target lipidici con comprovata efficacia terapeutica stabilita da numerosi studi clinici [10]. Tra le varie opzioni, vengono anche indicati gli acidi grassi omega-3 (acido eicosapentaenoico [EPA] e acido docosaesaenoico [DHA]), componenti dell'olio di pesce e utilizzati per la riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi, con indicazione dei vari studi clinici che hanno verificato l'effetto ipotrigliceridemizzante, e vengono definite la sicurezza di tali composti e le eventuali possibili interazioni con altri farmaci [10]. Allo stesso modo, viene indicata la possibilità di utilizzare integratori alimentari e *functional foods*, come ad esempio fitosteroli, proteine della soia, fibre alimentari, policosanoli e estratto di riso rosso fermentato, che hanno un'efficacia scientificamente provata nella modulazione dei livelli plasmatici di lipidi, e viene suggerito che possano essere utilizzati come alternativa o in aggiunta a farmaci ipolipidemizzanti [10].

Aspetti controversi e prospettive future

Così come la fase di sviluppo di un farmaco prima della sua approvazione prevede un lungo processo di studio con requisiti ben definiti, anche la successiva fase di utilizzo è sottoposta a una rigorosa farmacovigilanza (Fase 4, sorveglianza post-marketing), cioè a un processo che permette di valutare, una volta sul mercato, la sicurezza dei farmaci per poter determinare se il rapporto rischio/beneficio rimane favorevole per la popolazione. Questa fase può inoltre identificare reazioni avverse non evidenziate durante la fase di sperimentazione clinica (ad es., effetti avversi che richiedono anni per la loro comparsa) e quindi permette di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine. Inoltre, i farmaci vengono sottoposti a sperimentazioni cliniche a lungo termine che includono anche la valutazione della capacità del farmaco di ridurre i cosiddetti *hard end point*, ossia quegli eventi patologici ben definiti che possono essere misurati in modo oggettivo, come gli eventi cardiovascolari.
Poiché un nutraceutico viene proposto in quanto ha o dovrebbe avere effetti benefici sulla salute, è importante che venga gestito il più possibile come un farmaco, anche in termini di standard produttivi e di sorveglianza post-marketing. Infatti, la presenza sul mercato di un così elevato numero di prodotti definibili in vario modo "nutraceutici", che possono contenere composti di diversa origine o provenienti da Paesi dove mancano adeguati controlli di produzione, così come la possibilità di acquistare tali prodotti online, rende più complicato il controllo della qualità e, come conseguenza, della sicurezza di tali sostanze. Inoltre, la mancanza di obbligo di studi clinici che ne valutino efficacia e sicurezza prima dell'immissione sul mercato non permette di valutare l'eventuale tossicità di una esposizione a lungo termine. Proprio per ovviare

Un aspetto da valutare in futuro mediante studi clinici adeguati è la possibilità di usare i nutraceutici in aggiunta ai farmaci ("add-on therapy"), per migliorarne efficacia e sicurezza, riducendone gli effetti avversi.

a queste problematiche, sarebbe necessaria una qualche forma di "nutraceutico-vigilanza", che consenta di verificare, secondo gli stessi parametri definiti per i farmaci, la sicurezza e gli eventuali effetti a lungo termine dell'assunzione di un determinato nutraceutico, in termini di riduzione degli eventi clinici maggiori e di incidenza di effetti avversi.

Infine, una nuova possibilità, non ancora completamente esplorata dagli studi clinici, è quella di associare il nutraceutico al farmaco come *add-on therapy*. Infatti, la maggior parte delle patologie ha origine multifattoriale e spesso non viene affrontata adeguatamente con un singolo farmaco, ma con una strategia terapeutica che prevede l'utilizzo di più farmaci che possano intervenire su diversi aspetti della patologia stessa. In quest'area si inserisce il concetto di associare farmaci e integratori alimentari ad azione nutraceutica ai fini di un migliore successo nel trattamento. La categoria di persone che può rientrare in questo discorso comprende soggetti che potrebbero assumere nutraceutici come *add-on* alla loro terapia, per esempio nel caso in cui non riescano, con il solo farmaco, a raggiungere l'obiettivo terapeutico [11] o in caso di intolleranza al farmaco. Quindi lo scopo del nutraceutico non è in questo caso quello di sostituire il farmaco, ma di integrare o migliorare l'effetto del farmaco stesso. E' per esempio il caso della berberina o degli acidi grassi polinsaturi omega-3, che possono essere somministrati in aggiunta a terapie farmacologiche. Le statine riducono i livelli di colesterolo plasmatico anche attraverso l'aumento dell'espressione del recettore LDL (LDLR) epatico, ma aumentano anche l'espressione di *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9), che ne è un regolatore negativo. Ciò ha come effetto finale un'attività terapeutica della statina inferiore a quella attesa [12]. La berberina, un alcaloide ad azione nutraceutica, oltre ad aumentare l'espressione di LDLR, riduce anche quella di PCSK9 [13]. Per questo, la berberina, se combinata con una statina, potrebbe bilanciarne l'effetto su PCSK9 [14], portando così ad un'aumentata attività farmacologica [15] e/o a minori effetto avversi del farmaco [16] (**Figura 1**).

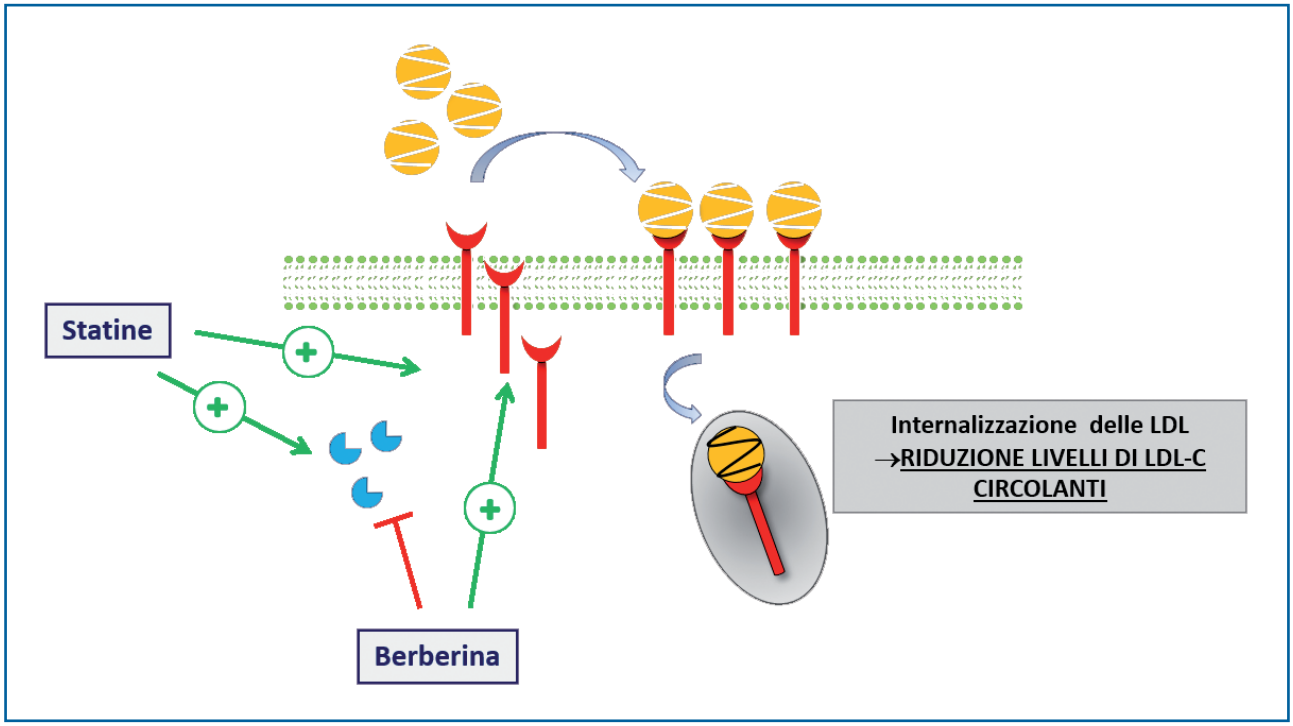


Figura 1 Effetto ipocolesterolemizzante della combinazione berberina+statina.
In presenza di PCSK9, LDLR viene degradato all'interno dell'epatocita, provocando l'aumento dei livelli circolanti di colesterolo LDL. Le statine, inibendo la sintesi del colesterolo endogeno, provocano un aumento dell'espressione del recettore delle LDL (LDLR), ma contemporaneamente inducono anche l'espressione di PCSK9, riducendo così il loro potenziale farmacologico. Analogamente, berberina aumenta l'espressione di LDLR ma, al contrario, inibisce l'espressione di PCSK9. La combinazione berberina-statina può quindi avere come effetto finale una maggiore riduzione di colesterolo LDL.
LDLR, recettore LDL; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9.

Gli acidi grassi omega-3 hanno effetti positivi su diversi fattori di rischio cardiovascolare, inclusi i livelli plasmatici di trigliceridi, i mediatori dell'infiammazione e la pressione arteriosa [17-19]. Considerando i risultati ottenuti in numerosi studi clinici, l'EFSA ha approvato alcune indicazioni salutistiche consentite relative agli omega-3 (Regolamento (UE) n. 432/2012 della Commissione del 16 maggio 2012; Regolamento UE n. 536/2013 della Commissione dell'11 giugno 2013). Fra queste *Opinions* vi sono anche le seguenti:

a) "EPA e DHA contribuiscono alla normale funzione cardiaca" [20];
b) "DHA e EPA contribuiscono al mantenimento di livelli normali di trigliceridi nel sangue" [20];
c) "DHA ed EPA contribuiscono al mantenimento di una normale pressione sanguigna" [21].

Tutte le indicazioni consentite devono essere accompagnate da informazioni relative alle dosi necessarie per ottenere l'effetto riportato. Spesso gli acidi grassi omega-3 vengono somministrati in combinazione con altri farmaci come *add-on therapy* e questo richiede studi clinici disegnati *ad hoc* che verifichino l'assenza di importanti interazioni nutraceutico-farmaco e valutino la reale efficacia di questa possibile combinazione in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari.

Conclusioni

La disponibilità di studi clinici ben disegnati e ben condotti, nonché registrati, anche in ambito nutraceutico rappresenta ormai un aspetto importante ai fini sia della validazione dei singoli prodotti, sia in generale della promozione della qualità globale in questo ambito. Questo approccio richiederà un nuovo e notevole sforzo economico e organizzativo da parte delle aziende e dei ricercatori e probabilmente potrà anche richiedere nuove norme in ambito regolatorio. Tutto ciò rappresenta senz'altro un valore per tutti i protagonisti della nutraceutica: la persona con richiesta di salute in senso lato, i professionisti sanitari (farmacista, medico di medicina generale, medico specialista), aziende produttrici e autorità regolatorie.

Bibliografia

[1] Ruscica M, Gomaraschi M, Mombelli G et al. Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus. J Clin Lipidol. 2014; 8: 61-68.
[2] Hazim S, Curtis PJ, Schar MY, et al. Acute benefits of the microbial-derived isoflavone metabolite equol on arterial stiffness in men prospectively recruited according to equol producer phenotype: a double-blind randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2016; 103: 694-702.
[3] Johnson M, Hassinger L, Davis J et al. A randomized, double blind, placebo controlled study of spirulina supplementation on indices of mental and physical fatigue in men. Int J Food Sci Nutr. 2016; 67: 203-206.
[4] Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S et al. Bacillus coagulans MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. Nutr. J 2016; 15: 21.
[5] Taghizadeh M, Jamilian M, Mazloomi M et al. A randomized-controlled clinical trial investigating the effect of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes. J Clin Lipidol. 2016; 10: 386-93.
[6] Chen C, Yu S, Shao S. Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Glucose Control and Lipid Levels in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015; 10: e0139565.
[7] Fekete AA, Givens DI, Lovegrove JA. Casein-derived lactotripeptides reduce systolic and diastolic blood pressure in a meta-analysis of randomised clinical trials. Nutrients. 2015; 7: 659-81.
[8] Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2016; 110: 76-88.
[9] General scientific guidance for stakeholders on health claim applications. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA Journal. 2016; 14: 4367.
[10] 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). Eur Heart J. 2016.
[11] Eussen SR, Verhagen H, Klungel OH et al. Functional foods and dietary supplements: products at the interface between pharma and nutrition. Eur J Pharmacol. 2011; 668 (Suppl. 1): S2-9.
[12] Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Guerrero-Romero F et al. Effect of statin therapy on plasma PCSK9 concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Diabetes Obes Metab 2015;
[13] Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. Atherosclerosis. 2008; 201: 266-273.
[14] Li H, Dong B, Park SW et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. J Biol Chem. 2009; 284: 28885-95.
[15] Kong WJ, Wei J, Zuo ZY et al. Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. Metabolism 2008; 57: 1029-37.
[16] Pirillo A, Catapano AL. Statin intolerance: diagnosis and remedies. Curr Cardiol Rep. 2015; 17: 27.
[17] Sanders TA. Plant compared with marine n-3 fatty acid effects on cardiovascular risk factors and outcomes: what is the verdict? Am J Clin Nutr. 2014; 100: 453S-458S.

[18] Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. Atheroscler. 2013; 14: (Suppl.) 237-42.
[19] Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. Int J Cardiol. 2013; 170: S16-20.
[20] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA) and maintenance of normal cardiac function (ID 504, 506, 516, 527, 538, 703, 1128, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 566), maintenance of normal blood pressure (ID 506, 516, 703, 1317, 1324), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 506), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 506, 527, 538, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 527, 538, 1317, 1325, 4689), protection of the skin from photo-oxidative (UV-induced) damage (ID 530), improved absorption of EPA and DHA (ID 522, 523), contribution to the normal function of the immune system by decreasing the levels of eicosanoids, arachidonic acid-derived mediators and pro-inflammatory cytokines (ID 520, 2914), and "immunomodulating agent" (4690) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal. 2010; 8: 1796.
[21] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2009; 7: 1263

NUTRACEUTICA: PARTE GENERALE

CONTROLLI DI QUALITÀ E SICUREZZA: MATERIE PRIME, PRODUZIONE, PRODOTTO FINITO, CONTRAFFAZIONE

Quality control and safety: raw material, production line, final product, and counterfeit

Patrizia Restani, Chiara Di Lorenzo

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

Keywords
Food safety
Food supplements
Quality control
Contaminants
Counterfeit

Abstract
Nutraceutical science concerns with the use of different nutrient sources (functional food, food/dietary supplements, products from traditional medicine, etc.) to improve the consumers' health and decrease the risk factors for chronic diseases (tumours, cardiovascular and neurodegenerative diseases). The ingredients of these classes of products are vitamins, minerals, amino acids, but also botanicals preparations used as such (infusion) or as extracts. Products used in the nutraceutical approaches must guarantee the efficacy and safety for consumers; controls are necessary not only at the site of production but also when the products reach the market. Considering botanicals, the raw material requires: identification of the plant material; identification and quantification of active molecules involved in the beneficial/physiological effect or whose presence could determine a risk for consumers; data on environmental contaminants (chemical pollution) or residues from agricultural practice. Other important aspects having a strong impact on consumers' safety are the numerous cases of counterfeit or addition of illicit substances (doping, conventional drugs, etc.) described in the scientific literature or listed in national and international alerts.
Quality control requires suitable methods, capable to separate and quantify the molecules monitored. Methods should be selected according to the objectives: fast and simple methods are used for the screening, especially if the number of samples is very high (thin layer chromatography in its traditional or advanced protocol, TLC and HPTLC); advanced techniques are required for the precise characterization and quantification of ingredients (GC/HPLC with different detectors including mass spectrometer) at the industrial plan or by public institution involved in post-marketing surveillance. The reliability of analytical methods is also essential if a legal trial is underway. Method application to real samples is not always simple since the complexity of the matrix (very usual in products containing botanicals) can affect the validation of methods developed with purified analytes.

Introduzione

I prodotti associabili alla nutraceutica sono molti e la loro classificazione è talora complessa.

Quando si parla di nutraceutica si parla di una scienza che intende promuovere la salute umana mediante l'uso di nutrienti e di prodotti a formulazione più o meno complessa. La difficoltà nell'orientamento del settore della nutraceutica sta nel fatto che non esiste una categoria commerciale con il nome specifico (in pratica non esiste legalmente il "nutraceutico"), ma ci si deve avvalere di prodotti variamente classificati e regolamentati da diverse legislazioni nazionali ed internazionali [1, 2].
I prodotti associabili alla nutraceutica possono essere normati dalla legislazione alimentare o da quella del farmaco; conseguentemente le caratteristiche di qualità della materia prima e la composizione del prodotto finito possono variare, così come può

Corrispondenza: Patrizia Restani. Dipartimenti di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: patrizia.restani@unimi.it

essere significativamente diversa la documentazione scientifica richiesta per la commercializzazione.
Alla legislazione alimentare fanno riferimento gli alimenti funzionali (o arricchiti) e gli integratori alimentari. Nella normativa del farmaco rientrano i farmaci veri e propri, quali i complessi vitaminici ad alto dosaggio o estratti vegetali usati a scopo terapeutico/funzionale (valeriana), e i farmaci della cosiddetta medicina tradizionale/alternativa che possono essere usati senza prescrizione medica e sono comunemente a base di estratti vegetali.

Qualità e sicurezza nel settore della nutraceutica

Qualunque sia la loro classificazione, i prodotti utilizzati in nutraceutica devono assicurare la più alta qualità e la sicurezza del consumatore.

Quando parliamo di qualità di un prodotto dobbiamo differenziare chiaramente l'utilizzatore finale dello stesso, ovvero tenere ben presente se la popolazione di riferimento è quella generale o si parla di fasce a rischio, quali i pazienti con varie patologie o i consumatori portatori di specifiche esigenze alimentari (soggetti allergici o con intolleranze). I principali aspetti da monitorare nel controllo di qualità sono:

a. composizione del prodotto (ingredientistica e relativa idoneità all'obiettivo preposto);
b. rispondenza ai requisiti richiesti, ad esempio nel caso di un prodotto in cui si dichiari l'assenza di un allergene tale affermazione deve essere comprovata da opportune metodologie analitiche;
c. presenza di contaminanti di origine biologica, quali la carica batterica patogena e non, le tossine batteriche e le micotossine;
d. presenza di contaminanti ambientali, quali metalli pesanti o inquinanti di origine industriale (diossine, ftalati, ecc.);
e. presenza di contaminanti derivanti dalle pratiche agricole o zootecniche, quali la presenza di residui di prodotti fitosanitari o farmaci veterinari;
f. presenza di contaminanti accidentali anche se di difficile identificazione;
g. contraffazioni e aggiunte illecite.

Composizione del prodotto e relativa rispondenza ai requisiti "funzionali" attesi

Il controllo della composizione è il primo fondamentale passo nella tutela del consumatore.

I prodotti inclusi nella categoria dei farmaci devono seguire rigorosissime norme di manifattura e quindi difficilmente (anche se ci sono state le dovute eccezioni) si riscontrano problemi di composizione. Molto più complessa è la situazione dei farmaci di medicina tradizionale o dei prodotti del settore alimentare in cui le norme, pur severe, possono risultare più frequentemente disattese. Questo fatto può dipendere:

1) dal numero elevatissimo di prodotti sul mercato, che nel caso degli integratori raggiunge le migliaia;
2) dall'elevato numero di aziende produttrici e distributrici;
3) dalla provenienza internazionale (a volte poco tracciabile) delle materie prime o dei prodotti finiti, ecc.

Ci sono differenze sostanziali nelle caratteristiche di qualità dei prodotti inclusi nel settore della nutraceutica. I prodotti a base di vitamine e minerali sono solitamente meglio controllabili e di conseguenza meno frequentemente implicati in anomalie compositive o nel superamento dei limiti di contaminanti ammessi; viceversa risultano molto più a rischio quei prodotti in cui l'ingrediente o gli ingredienti attivi sono rappresentati da estratti di origine vegetale (*botanicals*) o animale (bava di lumaca, cartilagine di squalo, ecc.) [3].
Relativamente alla dimostrazione che il prodotto possa apportare i benefici promessi, ci sono diversi aspetti da considerare; innanzi tutto sarebbe importante corredare il prodotto di un certificato di analisi che dimostri presenza, abbondanza e sicurezza delle molecole attive previste nel prodotto destinato al consumatore [4, 5]. Inoltre, per vantare specifiche indicazioni di salute (*claims* salutistici) sono necessari studi che dimostrino inequivocabilmente l'attività biologica utilizzando test *in vitro* e *in vivo,* secondo quanto richiesto dagli organismi di riferimento nazionali (Ministero della Salute) ed internazionali (*European Food Safety Authority, Food and Drug Administration, Joint Expert Committee on Food Additives*, ecc.).
Nel caso dei *botanicals* ci sono due aspetti importanti nel controllo di qualità: la loro autenticazione e standardizzazione. Nel primo caso si deve verificare la corretta iden-

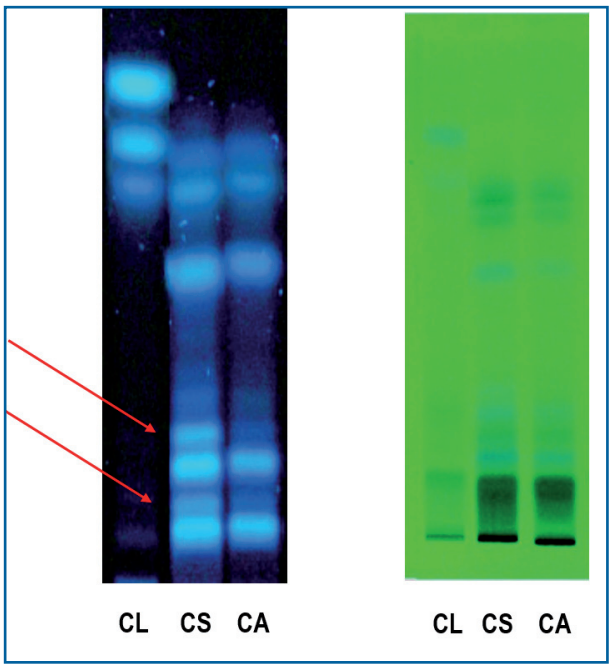


Figura 1
Separazione cromatografica per HPTLC di campioni di Citrus; rivelazione a 366 nm (sinistra) a 254 nm (destra).
CL = *Citrus limon* (limone), CS = *Citrus sinensis* (arancio dolce), CA = *Citrus aurantium* (arancio amaro).

tificazione della pianta e della parte da cui si otterrà l'estratto; parti diverse di una pianta possono avere composizione e talora tossicità totalmente diversa. Gli approcci analitici utilizzabili per la caratterizzazione e standardizzazione della materia prima sono molto diversi: da metodi di screening rapidi, quali ad esempio la cromatografia su strato sottile o l'analisi del DNA (*DNA fingerprint*) a metodiche estremamente sensibili e complesse per la caratterizzazione/standardizzazione delle molecole attive (cromatografia liquida accoppiata a vari detectors, incluso lo spettrometro di massa).
Nella **Figura 1** viene illustrato un esempio di screening rapido per il riconoscimento di estratti da specie diverse di *Citrus* mediante cromatografia su strato sottile ad alta prestazione (*high performance thin layer chromatography*, HPTLC); tutti gli estratti inclusi nella separazione sono ammessi quali ingredienti di integratori alimentari, ma in base alla diversa composizione e attività fisiologica non è possibile un loro uso alternativo. In particolare, il *Citrus aurantium* contiene ammine attive con potenziale tossico (pertanto regolamentate), non presenti in quantità apprezzabili nelle altre specie. Come è possibile evidenziare in **Figura 1**, la corsa cromatografica del campione di limone (con entrambe le rilevazioni) è decisamente diverso da quelli dei due campioni di arancio, apparentemente simili. È però possibile distinguere l'arancio dolce (*Citrus sinensis*) dall'arancio amaro (*Citrus aurantium*) grazie alle due bande indicate da frecce nell'immagine di sinistra ottenuta per esposizione della lastrina a 366 nm.
Il secondo aspetto da tener presente è la standardizzazione degli estratti, il cui scopo è quello di poter offrire al consumatore un prodotto stabile nel tempo sia in termini di controllo dei contaminanti sia per il contenuto di molecole ritenute responsabili delle proprietà biologiche e fisiologiche [6].

Presenza di sostanze pericolose per la popolazione generale o per gruppi di consumatori "a rischio"

Sembra strano ma l'attuale sistema di qualità della filiera alimentare nasce da preoccupazioni sollevate dalla NASA negli anni '60. Infatti, questo ente si poneva il problema di assicurare l'assenza di contaminanti pericolosi (microrganismi ed altre sostanze tossiche) negli alimenti destinati alle missioni spaziali. Da allora molta strada è stata fatta e l'applicazione delle norme HACCP (*Hazard-Analysis and Critical Control Points*) è ormai richiesta a qualunque azienda lavori nel settore alimentare. L'HACCP consiste nell'istituzione di un insieme di procedure di produzione di un alimento (dalla materia prima al prodotto finito), volte a prevenire i potenziali rischi

Il controllo di qualità deve monitorare non solo le molecole che rappresentano un rischio per la popolazione generale, ma anche quelle responsabili di eventi avversi in soggetti con allergie, intolleranze o altre specifiche ipersensibilità.

per il consumatore. Come detto prima, i prodotti utilizzati in nutraceutica sono per lo più classificati quali integratori e vengono pertanto normati dagli stessi regolamenti del settore alimentare. In questo contesto devono pertanto anche assicurare il controllo degli ingredienti allergenici (soia, arachide, sesamo, ecc.) o implicati nelle intolleranze alimentari (lattosio, ecc.).

Dal momento che i prodotti usati nella nutraceutica spesso contengono ingredienti di origine vegetale, è importante tenere sotto controllo alcune categorie di contaminanti potenzialmente a rischio per la salute umana. Innanzi tutto devono essere tenuti sotto controllo la carica batterica, le muffe e il contenuto di tossine che ne derivano. Tra i contaminanti microbiologici più frequentemente riportati nelle allerte europee, possiamo citare in ordine decrescente di importanza: la *Salmonella typhimurium*, l'*Escherichia coli*, la *Listeria monocytogenes* e il *Bacillus cereus* [8]. Anche le micotossine devono essere monitorate, in quanto presentano un potenziale tossico elevato; ad esempio, l'associazione tra assunzione di aflatossine e tumori del fegato nell'uomo è documentato da diversi studi epidemiologici condotti soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, dove la concentrazione di queste tossine negli alimenti può raggiungere valori elevati [7]. Il controllo delle micotossine viene comunemente effettuato dalle aziende produttrici; non si può però tacere la difficoltà del controllo stesso a causa della matrice (gli ingredienti complessi della formulazione) che può "mascherare" o legare le micotossine rendendole meno estraibili. Inoltre, dal momento che derivano dalla presenza di muffe, è frequente la contaminazione "a macchia di leopardo", che comporta la necessità di definire attentamente i piani di campionamento [9]. Le micotossine più frequentemente segnalate nelle allerte europee sono le aflatossine, lo zearalenone e il deossinivalenolo (DON) [8].

Per quel che riguarda i metalli pesanti, la contaminazione può avere due principali origini: la presenza naturale nel suolo o la loro dispersione nell'ambiente da parte delle attività antropiche. Certamente il caso meglio conosciuto è quello del mercurio, che può pervenire agli alimenti sia per contaminazione dell'ambiente a seguito di rilascio da siti industriali, sia per la sua presenza naturale, come nel caso del Bacino del Mediterraneo sul cui fondo passa una fascia di cinabro (solfuro di mercurio) [10]. Altri metalli particolarmente tossici per l'uomo sono il piombo, il cadmio, l'arsenico, ecc. Anche se i derivati vegetali sono relativamente meno soggetti di quelli animali alla presenza di alte concentrazioni di metalli pesanti (nell'animale esiste il fenomeno della bioconcentrazione), non va dimenticato che alcuni prodotti della medicina ayurvedica ne possono contenere quantità significative e sufficienti ad indurre eventi tossici nel consumatore [11].

Due ulteriori gruppi di contaminanti da tenere sotto controllo sono i residui di prodotti fitosanitari (comunemente chiamati pesticidi) e di farmaci veterinari, entrambi normati da legislazioni nazionali e internazionali. Parlando di prodotti per la nutraceutica, e quindi per lo più contenenti estratti vegetali, si tratteranno di seguito in maggior dettaglio le problematiche derivanti dai prodotti fitosanitari. I prodotti fitosanitari sono classi di molecole utilizzate per proteggere le colture da malattie o organismi dannosi; i principali sono gli insetticidi, i fungicidi e i diserbanti. Questi prodotti devono seguire rigorose norme di utilizzo che vengono definite nel loro complesso Buone Pratiche Agricole (*Good Agricultural Practices*, GAP). Le GAP prevedono dosaggi e tempi di sospensione (tempo tra trattamento e raccolta) in grado di ridurre al minimo la presenza di residui. Sebbene una agricoltura convenzionale ben condotta non presenti rischi per i consumatori, spesso si preferisce coltivare secondo agricoltura biologica le piante destinate alla produzione di estratti.

Qualunque sia l'approccio agronomico scelto, le materie prime devono essere accuratamente analizzate per verificarne la qualità sia in termini di residui di prodotti fitosanitari nei prodotti convenzionali sia di un eventuale incremento di contaminazione da micotossine qualora si scelga l'approccio biologico [12].

Ottimizzazione della formulazione dei prodotti utilizzati nel settore della nutraceutica

La verifica della materia prima rappresenta solo il primo punto critico nel controllo di qualità di un prodotto destinato al mercato della nutraceutica. Innanzi tutto, solo una parte dei prodotti è monoingrediente; la maggioranza degli integratori alimenta-

La formulazione dei prodotti utilizzati nella nutraceutica è normalmente complessa, in quanto spesso prevede più ingredienti attivi.

ri, infatti, contiene più ingredienti attivi che nel caso degli estratti vegetali possono inficiare l'efficienza delle metodiche analitiche utilizzate dall'azienda produttrice e dagli enti di controllo che sono responsabili del monitoraggio del mercato. In questo senso sono richieste competenze specifiche e alcune metodiche ufficiali, validate su miscele di molecole purificate, possono risultare inidonee all'analisi delle stesse in matrici complesse. Una problematica di questo genere è sorta quando la normativa ha esteso i limiti negli integratori alimentari a tutte le ammine attive del *Citrus aurantium* (in precedenza era regolamentata solo la sinefrina); si è infatti osservato che la metodica comunemente utilizzata non era in grado di quantificare le cinque ammine attive nei prodotti finiti, in quanto il tracciato cromatografico non risultava sufficientemente risolto [13]. La separazione (e quantificazione) delle cinque principali ammine del *Citrus aurantium* (sinefrina, octopamina, tiramina, N-metil-tiramina e ordenina) è stata possibile con la modifica di una metodica analitica precedentemente pubblicata [14]. La **Figura 2** evidenzia quanto riportato sopra, ovvero:

- La migliore risoluzione degli analiti ottenuta con il nuovo metodo; in maggior dettaglio, confrontando i cromatogrammi della miscela delle 5 ammine del *Citrus aurantium* ottenuti con il metodo di Putzbach et al. [13] (pannello A) e con il metodo modificato (pannello B), si può apprezzare il miglioramento della separazione pur con una riduzione significativa dei tempi di analisi.
- La migliore separazione ottenuta con il nuovo metodo, che permette una migliore quantificazione nel campione sia con il detector UV (pannello D verso C) sia con quello fluorimetrico (pannello F verso E), pur con l'iniezione di un volume di campione dimezzato nel secondo caso (5 contro 10 µL).
- L'effetto matrice di cui si è precedentemente parlato, evidente nel pannello C;

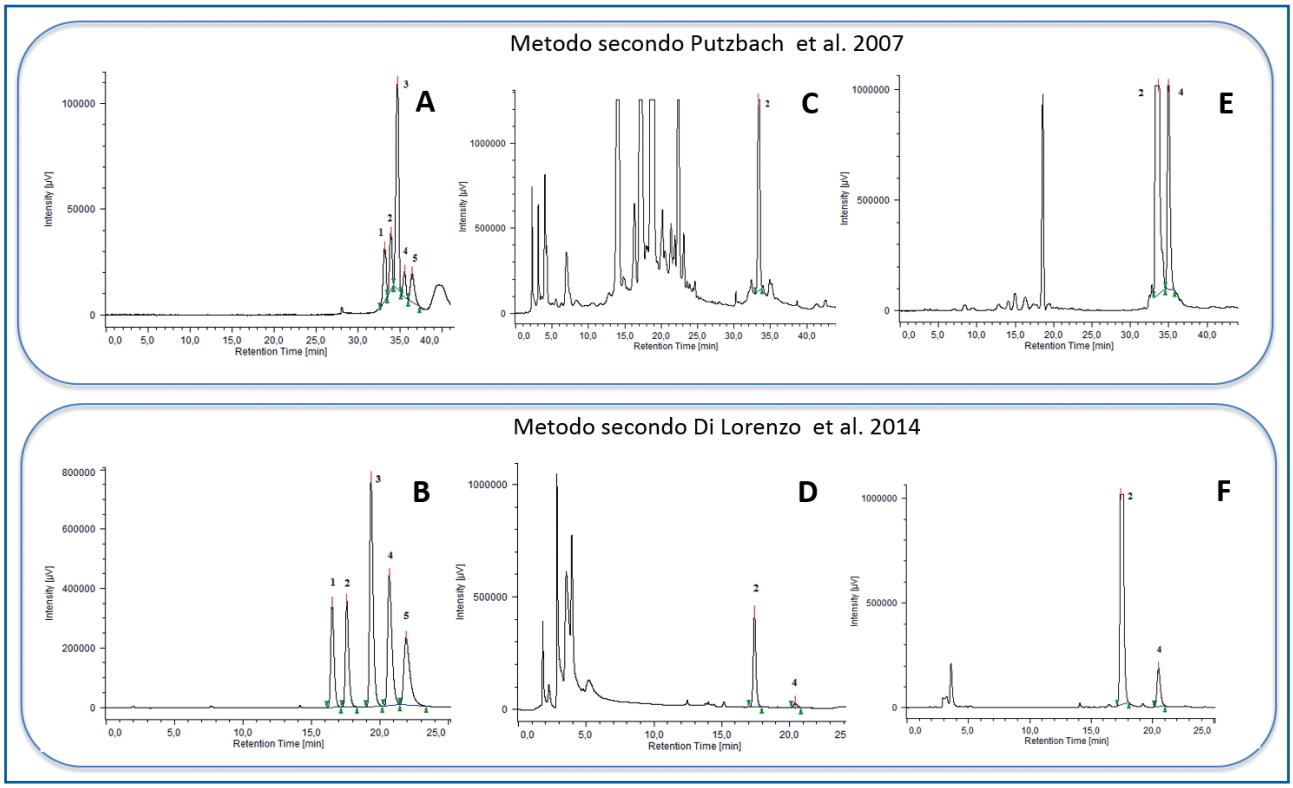


Figura 2 Cromatogrammi HPLC di una miscela di ammine attive (A e B) e di un campione di integratore alimentare contenente *Citrus aurantium* (C-E). Vengono qui mostrati i cromatogrammi degli standard ottenuti con detector UV, i tracciati ottenuti con detector flurimetrico sono del tutto sovrapponibili sebbene con il secondo si evidenzi una maggiore sensibilità. Nelle analisi effettuate secondo Di Lorenzo et al (2014) [14], il volume iniettato è di 5 µl contro i 10 µl del metodo di Putzbach et al. (2007) [13].
1 = Octopamina; 2 = Sinefrina; 3 = Tiramina; 4 = N-metil-tiramina; 5 = Ordenina.
A, B, C e D = cromatogrammi ottenuti con detector UV;
E e F = cromatogrammi ottenuti con detector fluorimetrico.

questo problema risulta molto meno problematico con il metodo di Di Lorenzo et al. [14] (pannelli D e F).

Dal momento che la sinefrina e le altre ammine attive del *C. aurantium* sono regolamentate negli integratori alimentari con un limite che non deve essere superato con la dose giornaliera, è evidente l'importanza di avere a disposizione una metodica analitica affidabile. Solo un metodo validato sul prodotto finito può permettere un corretto controllo di qualità per l'azienda produttrice e un monitoraggio efficace del mercato. Il caso del *C. aurantium* è stato qui trattato come esempio delle difficoltà analitiche nel settore, che si incontrano tanto più frequentemente quanto più è complessa la formulazione del prodotto.

Contaminazioni accidentali, contraffazione e aggiunte illecite

Il settore dei prodotti contenenti ingredienti botanici viene con una certa frequenza segnalato per la presenza sul mercato di prodotti irregolari.

Il settore del farmaco convenzionale, pur non esente, è meno frequentemente oggetto di azioni fraudolente anche per le immediate conseguenze che si manifesterebbero in un paziente in terapia. Molto più appetibile è il mercato dei prodotti utilizzati nella medicina tradizionale e degli integratori alimentari. In questi casi la commercializzazione richiede una minore documentazione scientifica e l'utilizzo è per lo più deciso dal consumatore (integratore alimentare) o da "professionisti" che non appartengono alla medicina convenzionale. Nel caso degli integratori alimentari si parla di effetti fisiologici o salutistici che raramente sono monitorati con misure di *biomarker* o verifica della salute del consumatore. Non va poi dimenticato l'aspetto psicosomatico, derivante dalla convinzione diffusa che *tutto ciò che è naturale può solo fare bene*; quindi è difficile che eventi avversi vengano associati dal consumatore a prodotti contenenti *botanicals*. È invece noto che problemi importanti per la sicurezza del consumatore possono derivare sia da contaminazioni accidentali sia da vere e proprie azioni criminali.

Contaminazioni accidentali

Tra le contaminazioni accidentali più preoccupanti, vanno sicuramente citate le piante che producono alcaloidi pirrolizidinici. Più di 600 alcaloidi appartenenti a questa classe sono stati identificati in più di 6.000 piante; almeno la metà di queste molecole è potenzialmente epatotossica e cancerogenica. La grande diffusione delle piante contenenti queste molecole in tutti i continenti determina un rischio concreto di contaminazione accidentale di altre piante utilizzate per la mangimistica e l'alimentazione umana [15]. Uno studio condotto in Germania ha dimostrato che il livello di alcaloidi pirrolizidinici dosati in 169 tisane contenenti ingredienti vegetali (camomilla, ortica, finocchio, melissa e menta) oscillava tra 0 e 5668 µg/kg di prodotto secco [16]. In tre casi, utilizzando i valori analitici ottenuti, il consumo di infuso nelle quantità giornaliere medie portava al superamento dei livelli raccomandati dal *German Federal Institute for Risk Assessement* (BfR), ovvero di 0,007 µg/kg di peso corporeo equivalente a 0,42 µg per un peso di 60 kg.

Un altro caso, che ha creato numerosi problemi sul mercato Italiano, consisteva nella contaminazione di un lotto di *Coleus forskohlii* (Willd.) incluso come ingrediente in diverse tipologie di prodotti: integratori alimentari, preparazioni galeniche, prodotti per lo sportivo, ecc. Da tempo usato nella medicina ayurvedica, il *Coleus forskohlii* è recentemente entrato a far parte degli ingredienti che promuoverebbero la lipolisi e la termogenesi, con conseguente supposto potere dimagrante. Nella primavera del 2005, alcuni soggetti erano pervenuti al Pronto Soccorso di diverse città in stato confusionale, in preda ad allucinazioni, secchezza delle fauci, midriasi, amnesia retrograda ed altri sintomi tipici dei farmaci anticolinergici [17]. In due soggetti ricoverati, l'evento era stato associato immediatamente al consumo di un integratore alimentare contenente diversi estratti vegetali. Dall'informazione fornita della ditta produttrice, solo per il *Coleus forskolhii* c'era stata la sostituzione recente del lotto e quindi l'attenzione è stata diretta a questo ingrediente, risalendo all'importatore. L'azienda importatrice aveva regolarmente effettuato l'analisi del lotto mediante HPLC e verificato la presenza e abbondanza della molecola caratterizzante, ovvero la forskolina; il lotto era stato ritenuto nella norma. Considerato che i soggetti intossicati mostravano sintomi anticolinergici, si è ipotizzata la presenza di alcaloidi tropanici (contenuti nelle piante della Famiglia delle *Solanaceae*, quali *Atropa*, *Datura*, ecc.). In breve, utilizzando

una metodica idonea all'identificazione degli alcaloidi tropanici, si è evidenziata la presenza di una quantità considerevole di scopolamina e tracce di atropina. L'analisi comunemente impiegata per il controllo del *Coleus* non era in grado di evidenziare la loro presenza, in quanto eluite con il fronte del solvente.
Ai tempi si erano formulate tre ipotesi:

1. Un errore nell'identificazione della materia prima che avrebbe portato, prima dell'estrazione, alla miscela di radici di *Coleus* con parti botaniche (diverse) provenienti da piante della famiglia delle *Solanaceae* - questa ipotesi sembrava abbastanza improbabile;
2. Un errore nella preparazione del prodotto finito con miscela di due estratti diversi, uno da *Coleus* e uno da pianta della famiglia delle *Solanaceae* (un errore grave considerati il diverso uso e pericolosità delle piante);
3. Sebbene impossibile da dimostrare, si era anche ipotizzata l'aggiunta intenzionale di scopolamina, soprattutto sulla base del fatto che il rapporto tra scopolamina e atropina nel prodotto in esame (9:1) era molto diverso da quello che si trova normalmente in natura (2:1).

L'ipotesi dell'aggiunta intenzionale derivava dalla consapevolezza che in alcuni paesi del Sud America, la scopolamina viene utilizzata in rapine e stupri, per l'amnesia retrograda che induce nelle vittime [18]. Qualora l'ipotesi corretta fosse la terza, il prodotto creato *ad hoc* per il mercato criminale sarebbe stato inviato all'indirizzo sbagliato!

Contraffazioni e aggiunte illecite

Come detto in precedenza, questo settore è spesso bersaglio di azioni illecite; la contraffazione più frequente riguarda la sostituzione di un preparato botanico con un'alternativa all'apparenza simile ma di qualità totalmente diversa. I controlli analitici prima descritti diventano quindi fondamentali per tutelare il consumatore dal punto di vista economico (nel migliore dei casi) o di quella della sicurezza se la sostituzione comporta la presenza di sostanze responsabili di possibili eventi avversi [21]. Tra i molti che trattano questo argomento, possono essere citati due lavori recentemente pubblicati, che riportano l'adulterazione di prodotti a base di iperico (*Hypericum perforatum L.*) con coloranti di sintesi [19] e la sostituzione di fiori di camomilla con quelli di altre specie appartenenti alle *Asteraceae* [20].
Data la loro diffusione d'uso e l'interesse economico che ne deriva, alcuni estratti botanici risultano particolarmente "appetibili" al mercato della contraffazione e questo è particolarmente vero per alcune categorie di prodotti, in quanto destinate a consumatori che vorrebbero ottenere risultati significativi e rapidi. Come illustrato in **Tabella 1**, particolare attenzione deve essere rivolta ai prodotti per sportivi, per il controllo del peso corporeo e per l'aumento delle prestazioni sessuali.

Tabella 1 Alcune classi di prodotti utilizzati in "nutraceutica" e relative aggiunte illecite.

Categoria	Sostanze aggiunte illecitamente
Prodotti per lo sportivo	• Sostanze psicoattive (caffeina ad alto dosaggio, efedrina, octopamina, ecc.) • Ormoni steroidei
Prodotti per la perdita di peso	• Sostanze psicoattive (caffeina ad alto dosaggio, efedrina, octopamina, ecc.) • Anfetaminici • Sibutramina
Prodotti per potenziare le prestazioni sessuali	• Sildenafil, analoghi prodotti farmaceutici (tadalafil, vardenafil) e loro derivati sintetici

Prodotti per lo sportivo: il caso dell'efedrina

Nel mondo della competizione sportiva, il desiderio di migliorare il rendimento psicofisico ha portato in diversi frangenti all'utilizzo di sostanze o pratiche (doping) che possono determinare un grave rischio per la salute degli atleti.
L'efedrina è una molecola ad attività simpaticomimetica che modula in modo diretto ed indiretto il sistema nervoso simpatico. L'efedrina è contenuta in quantità variabile nelle piante del genere *Ephedra*, il cui uso in passato era alquanto comune negli integrato-

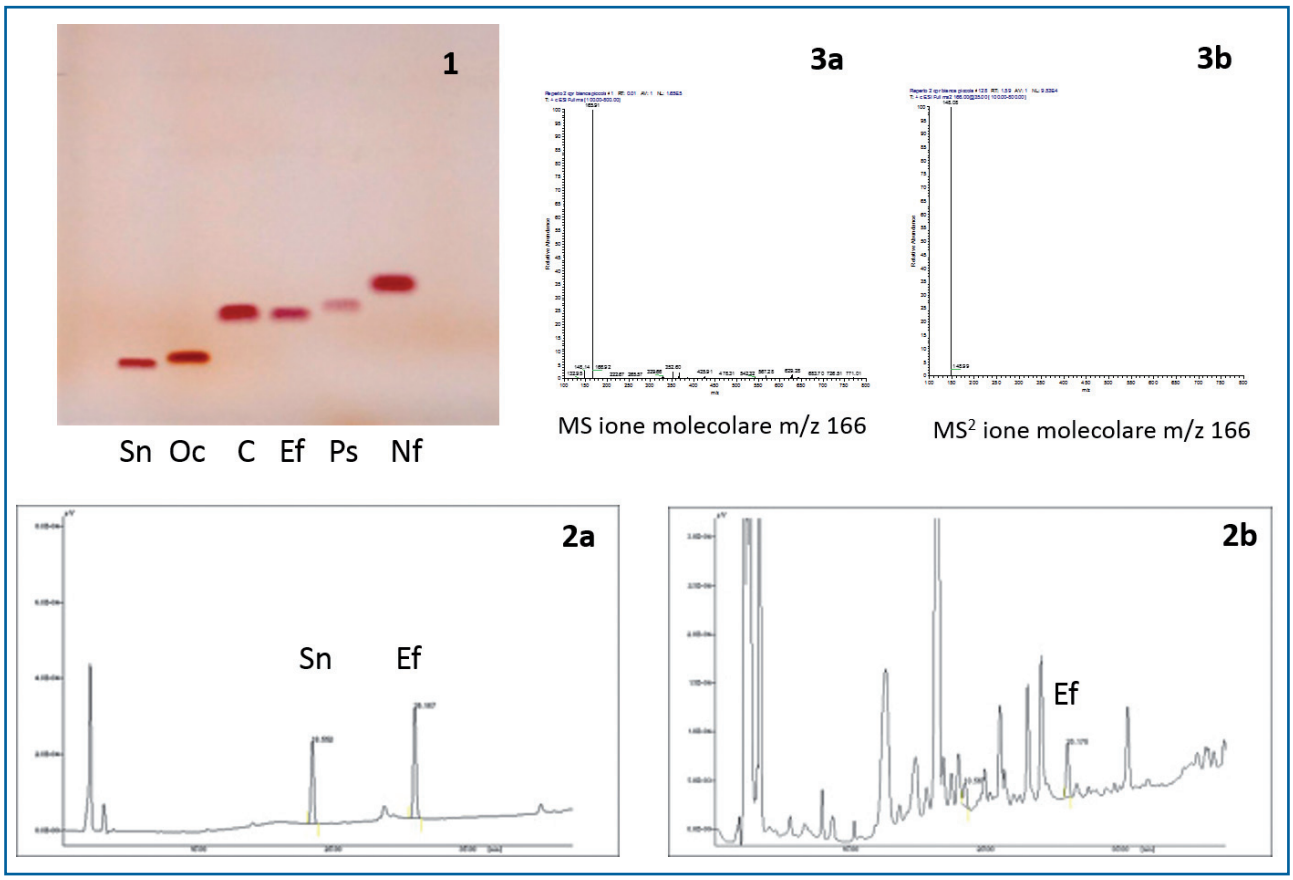


Figura 3 Stadi analitici per l'identificazione di una aggiunta illecita in un integratore alimentare.
1 = HPTLC; 2 = HPLC (2° = standard purificati; 2b = campione); 3 = Spettrometria di massa;
Sn = Sinefrina; Oc = Octopamina; C = campione; Ef = Efedrina; Ps = Pseudoefedrina; Nf = Norefedrina.

ri destinati al controllo del peso (effetto anoressizzante) o nei prodotti per lo sportivo (effetto ergogenico). A seguito di alcuni eventi avversi gravi, tra cui crisi ipertensive e infarto, l'FDA ha vietato nel 2004 l'uso negli integratori alimentari di piante del genere *Ephedra* e di molecole ad esse associate (efedrina e pseudoefedrina) [22]. Il divieto si è poi esteso in molti altri Paesi, tra cui l'Italia, in quanto si è valutato che i rischi connessi all'utilizzo non terapeutico dell'efedrina superassero di gran lunga i benefici immediati. A seguito di segnalazione di eventi avversi, negli ultimi anni sono stati sottoposti ad analisi numerosi integratori alimentari per i quali si sospettava la presenza di ammine attive non ammesse (efedrina e pseudoefedrina) o, nel caso lo fossero, in quantità più elevate del consentito (sinefrina e altre ammine del *Citrus aurantium*).
La **Figura 3** illustra le fasi analitiche che vengono seguite per il controllo di questi integratori. Innanzi tutto, data la numerosità dei campioni che normalmente vanno sottoposti ad accertamenti (sequestri in depositi o punti vendita) è necessario poter disporre di un metodo di screening. In questo contesto la tecnica dell'HPTLC permette di ottenere in breve tempo un quadro compositivo dei campioni allo studio con identificazione rapida delle "anomalie". Per identificare la presenza di ammine attive, sulla lastrina da HPTLC (**Figura 3**, parte 1), accanto al campione, si caricano gli standard purificati di efedrina, pseudoefedrina, nor-efedrina, sinefrina ed octopamina. I campioni che risultano positivi allo screening vengono quindi sottoposti ad ulteriori accertamenti, mediante HPLC (**Figura 3**, parte 2) e spettrometria di massa (**Figura 3**, parte 3). Nei cromatogrammi ottenuti per HPLC è possibile osservare nel campione (parte 2b) un picco con tempo di eluizione identico a quello della efedrina standard (parte 2a). La presenza illecita di efedrina in questo prodotto, la cui analisi è stata utilizzata come esempio, è stata quindi confermata sia con HPLC sia in spettrometria di massa.

Altre anomalie frequenti sono la presenza di prodotti con dosaggio elevato di sinefrina e octopamina, ammine naturalmente presenti nel *Citrus aurantium* e ammesse ma con limiti ben stabiliti con il dosaggio giornaliero. In diverse situazioni in prodotti per lo sport provenienti da altri Paesi sono state riscontrate elevate concentrazioni di octopamina derivanti da aggiunte della molecola di origine sintetica. Il problema nasce dal fatto che le legislazioni possono variare e non tutti i Paesi considerano l'octopamina una molecola dopante. Ne deriva la messa in commercio di prodotti di importazione non regolari, che vengono fatti divenire tali con la traduzione in Italiano dell'etichetta, in cui si omettono gli ingredienti non ammessi [dati personali non pubblicati].

Prodotti per il controllo del peso corporeo: il caso della sibutramina

Un altro settore in cui il consumatore ricerca un effetto immediato con il minor sforzo possibile è quello dei prodotti destinati alla riduzione del peso corporeo. Come si può immaginare, l'uso di preparati di origine vegetale non può certo garantire il raggiungimento rapido di questo obiettivo, a meno che siano presenti molecole attive (efedrina, sinefrina, ecc.) in quantità elevata, che metterebbero comunque a rischio la salute del consumatore. Frequente, specialmente in prodotti provenienti da Paesi extraeuropei, è l'aggiunta di farmaci veri e propri che, non essendo dichiarati, rappresentano un vero problema per le autorità deputate alla tutela della salute del consumatore.

Un caso rappresentativo riguarda l'arrivo sul mercato Italiano alcuni anni fa di capsule dimagranti definite "prodotto 100% naturale", a base di supposti estratti vegetali. La segnalazione di allerta è iniziata su alcuni dati allarmanti segnalati alle autorità sanitarie:

1) il consumatore otteneva un dimagramento consistente e in breve tempo raggiungeva obiettivi non certo attribuibili al contenuto naturale di principi vegetali;

2) le persone che utilizzavano il prodotto presentavano una forma di dipendenza, tipica dei composti chimicamente correlati all'amfetamina;

3) in alcuni casi, si erano osservati effetti avversi di diversa gravità.

La **Figura 4** mette in relazione lo spettro di massa ottenuto per infusione diretta in elettrospray del campione in esame e dello standard di sibutramina, entrambi caratterizzati dalla presenza dello ione con 280 m/z. L'ulteriore frammentazione dello ione presente nel campione ha portato a due ioni preponderanti, con m/z 139.05 e 152.90, corrispondenti a quelli riscontrati per frammentazione dello standard. I risultati corrispondevano inequivocabilmente a quelli riportati in letteratura, in quanto l'adulterazione di integratori alimentari con sibutramina erano già stati segnalati

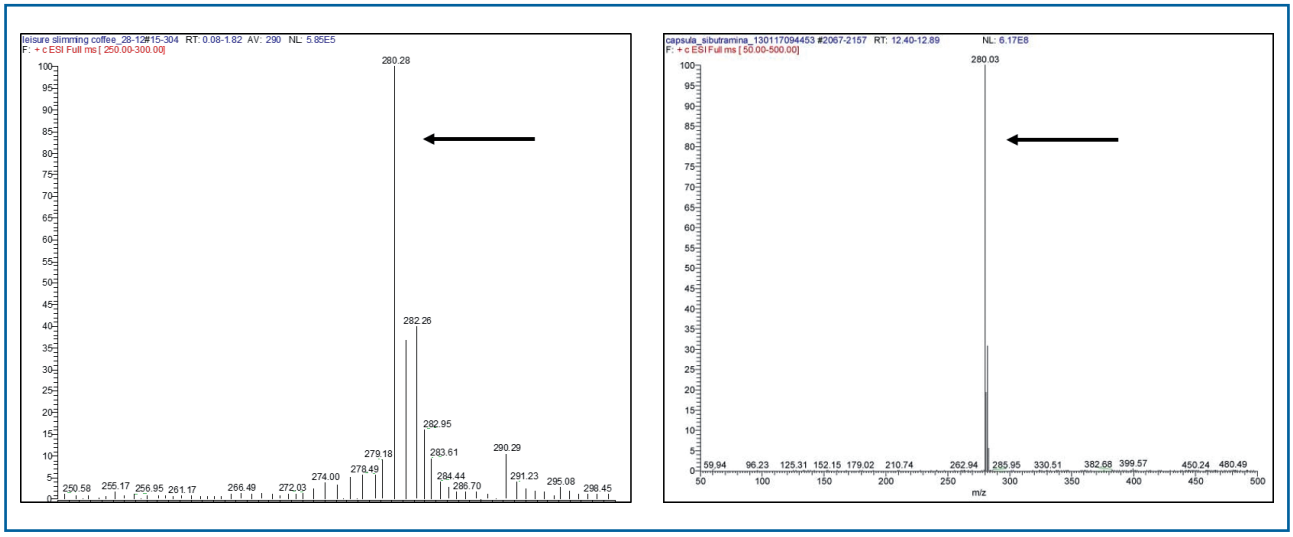


Figura 4 Spettro di massa ottenuto per infusione diretta in elettrospray del campione in esame (a sinistra) e dello standard di sibutramina (a destra).

in precedenza [23-25]. Considerando che la sibutramina è stata bandita dall'uso terapeutico per i gravi effetti collaterali che si possono associare ad un consumo protratto nel tempo, va sottolineata l'importanza del monitoraggio di qualità dei prodotti, specialmente quando legati al mercato parallelo (internet, vendita porta a porta, ecc.).

Prodotti per il potenziamento delle prestazioni sessuali: il caso del sidenafil e molecole analoghe

Un'altra classe di prodotti frequentemente oggetto di aggiunte illecite è quella degli integratori che promettono risultati straordinari nelle prestazioni sessuali. Sebbene molte piante siano segnalate per le loro proprietà afrodisiache (*Lepidium meyenii* o maca; *Tribulus terrestris* o tribulus, *Turnera diffusa* o damiana, ecc.) è certo che i prodotti a base esclusivamente di estratti vegetali raramente danno i risultati attesi dalla persona che li utilizza.

Molto più frequentemente gli integratori "tutti naturali" che presentano un'efficacia incontrovertibile contengono sostanze di sintesi. Vengono di seguito descritti due casi di integratori a cui venivano attribuite proprietà energetiche ma che in realtà venivano utilizzati come prodotti per disfunzioni erettili.

Il primo caso riguarda un integratore di origine extraeuropea definito "tutto vegetale" che vantava proprietà energetiche e afrodisiache. Si è effettuato un primo screening analitico mediante HPTLC, in cui il campione veniva caricato in parallelo alle molecole standard di sildenafil, tadalafil e verdenafil.

La **Figura 5** mostra la corsa cromatografica del campione, in cui si osserva una banda con Rf (*ratio frontis*) analogo a quello del sildenafil. L'identificazione della molecola è stata quindi confermata mediante spettrometria di massa e nella **Figura 5** viene illustrata in proposito la frammentazione.

Il secondo prodotto era rappresentato da un integratore alimentare normalmente commercializzato in Italia, ma segnalato agli organi competenti per una possibile presenza di aggiunte illecite. Anche in questo caso, con il medesimo procedimento analitico, si è pervenuti al riconoscimento di una molecola simile al sildenafil (idrossi-omosildenafil), già descritta nella letteratura scientifica [3, 26].

È evidente che l'utilizzo di questi "integratori" senza alcun consiglio e controllo medico rappresenta un rischio importante per il consumatore che può incorrere in eventi avversi severi, ben noti nella letteratura scientifica [27].

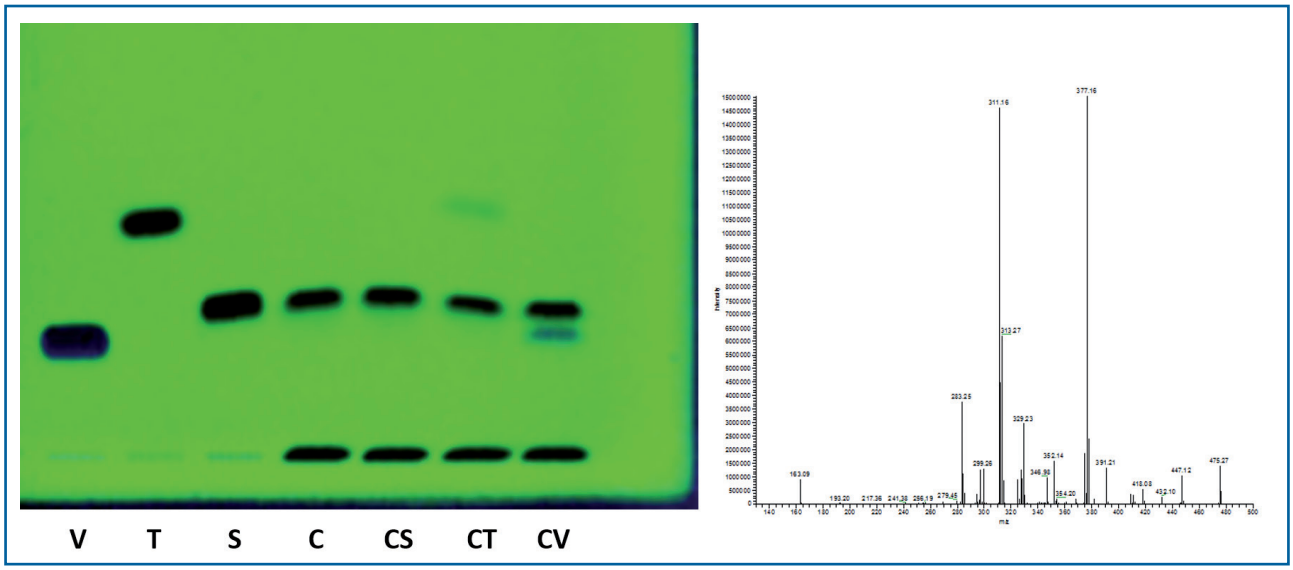


Figura 5 HPTLC di un integratore alimentare contenente sildenafil (a sinistra) e conferma con analisi in spettrometria di massa tandem relativo alla frammentazione dello ione m/z 475 corrispondente al sidenafil (a destra).
V = Verdenafil; T =Tadalafil; S = Sildenafil; C = Campione;
CS, CT, CV = Campione con aggiunta interna delle molecole standard.

Conclusioni

Da quanto descritto in questo capitolo, è evidente come il controllo di qualità relativo ai prodotti destinati alla pratica nutraceutica sia estremamente importante per garantire la sicurezza del consumatore. Il processo di controllo deve essere esteso a tutta la filiera produttiva, dalla materia prima al prodotto finito. L'attenzione deve essere inoltre focalizzata su diversi aspetti che spaziano dalla caratterizzazione degli ingredienti alla presenza di contaminanti, dalla frode che danneggia economicamente il consumatore alla contraffazione/adulterazione che può implicare un rischio per la salute.

Bibliografia

[1] Larranaga-Guetaria A. PlantLIBRA: Plant food supplements, levels of intake, benefit and risk assessment. The regulatory framework for plant food supplements in the EU. AgroFOOD Industry Hi-Tech. 2012; 23: 20-2.

[2] Silano V, Coppens P, Larranaga-Guetaria A, et al. Regulations applicable to plant food supplements and related products in the European Union. Food Funct. 2011; 2: 710-9.

[3] Sanzini E, Badea M, Dos Santos A, et al. Quality control of plant food supplements. Food Funct. 2011; 2: 740-6,

[4] SCF (Scientific Committee on Food). Guidance on submissions for safety evaluation of nutrients or of other ingredients proposed for use in the manufacture of foods. Opinion expressed on 11 July 2001. Scaricabile da: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out100_en.pdf.

[5] EFSA, Food Ingredients and Packaging Unit. Concept paper on the revision of the 'Guidance on the submissions for safety evaluation of sources of nutrients or other ingredients proposed for use in the manufacture of foods'. Scaricabile da: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160608.pdf.

[6] van BreemenRB, Fong HHS, Farnsworth NR. The role of quality assurance and standardization in the safety of botanical dietary supplements. Chem Res Toxicol. 2007; 20: 577-82.

[7] Hamid AS, Tesfamariam IG, Zhang Y, Zhang ZG. Aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma in developing countries: Geographical distribution, mechanism of action and prevention. Oncology Letters. 2013; 5: 1087-92.

[8] Ministero della Salute. Relazione sul sistema di allerta Europeo - anno 2015. Scaricabile da: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2447

[9] Gilbert J. Quality assurance in mycotoxin analysis. WHO Publisher, 1999: 33-37. Scaricabile da: http://www.fao.org/3/a-x2100t/X2100t08.pdf

[10] Spada L, Annichiarico C, Cardellicchio N, Giandomenico S, Di Leo A. Mercury and methylmercury concentrations in Mediterranean seafood and surface sediments, intake evaluation and risk for consumers. International Journal Hygiene and Environmental Health. 2012; 215: 418-26.

[11] Saper RB, Kales SN, Paquin JP et al. Heavy metal content of Ayurvedic herbal medicine products. JAMA. 2004; 292: 2868-73.

[12] Kuzdralinski A, Solarska E, Mazurkiewicz J. Mycotoxin content of organic and conventional oats from southestern Poland. Food Control. 2013; 33: 68-72.

[13] Putzbach K, Rimmer CA, Sharpless KE, Sander LC. Determination of bitter orange alkaloids in dietary supplements standard reference materials by liquid chromatography with ultraviolet absorbance and fluorescence detection. J. Chromatography A. 2007; 1156: 304-11.

[14] Di Lorenzo C, Dos Santos A, Colombo F et al. Development and validation of HPLC method to measure active amines in plant food supplements containing *Citrus aurantium* L. Food Control. 2014; 46: 136-142.

[15] Li N, Xia Q, Ruan J, Fu PP, Lin G. Hepatotoxicity and tumorigenic induced by metabolic activation of pyrrolizidine alkaloids in herbs. Current Drugs Metabolism 2011; 12: 823-34.

[16] Schulz M, Meins J, Diemert S et al. Detection of pyrrolizidine alkaloids in German licensed herbal medicinal teas. Phytomedicine. 2015; 22: 648-56.

[17] Restani P, Marangon K, Colombo ML. Problemi di controllo qualità e sidurezza di integratori alimentari e preparazioni magistrali contenenti estratti di *Coleus forskholii*. In: Cometa MF, Di Consiglio E, Gemma S, Parisi L, Volpe MT editors. "Atti del XIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia". Istituto Superiore di Sanità. 2006; XXIV: 59. Scaricabile da: http://www.iss.it/binary/publ/publi/06_C1.1138007382.pdf.

[18] Sáiz J, Mai TD, López ML et al. Rapid determination of scopolamine in evidence of recreational and predatory use. Sci Justice. 2013; 53: 409-14.

[19] Frommenwiler DA, Reich E, Sudberg S et al. St. John's wort versus counterfeit St. John's Wort: an HPTLC study. J AOAC International. 2016; 99: 1204-12.

[20] Guzelmeric E, Ristivojevic P, Vovk I et al. Quality assessment of marketed chamomille tea products by a validated HPTLC method combined with multivariate analysis. J Pharm Biomed Anal. 2017: 132: 35-45.

[21] Al Lawati HA, Al Busaidi I, Kadavilpparampu AM, Suliman FO. Determination of common adulterants in herbal medicine and food samples using Core-shell column coupled to tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. Sci. 2017; 55: 232-42.

[22] FDA News Release. 6 February 2004. Scaricabile da: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108242.htm

[23] Bae J, Choi C, Jang C, Lee S. Simultaneous determination of sibutramine and its active metabolites in human plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr.* 2011; 25: 1181-8.

[24] Shi Y, Sun C, Gao B, Sun A. Development of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of eight adulterants in slimming functional foods. *J. Chromatography A.* 2011; 1218: 7655-62.

[25] Vaysse J, Balayssac S, Gilard V, Desoubdzanne D, Malet- Martino M, Martino R. Analysis of adulterated herbal medicines and dietary supplements marketed for weight loss by DOSY ^{1}H-NMR. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2010; 27: 903-16.

[26] Zou P, Oh SS, Hou P, Low MY, Koh HL. Simultaneous determination of synthetic phosphodiesterase-5 inhibitors found in a dietary supplement and pre-mixed bulk powders for dietary supplements using high-performance liquid chromatography with diode array detection and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. J. Chromatography A. 2006; 1104: 113-22.

[27] Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. J Am Coll Cardiol. 1999; 33: 273-82.

NUTRACEUTICA: PARTE GENERALE

IL MERCATO DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI IN ITALIA
Food supplements consumption in Italy

Sergio Liberatore

QuintilesIMS Italy

Keywords
Food Supplements
Consumer Health Trends
Nutraceuticals
Prevention

Abstract
In the last few decades, we assisted to a growing attention to nutritional needs and prevention. In the western countries, food supplements became part of our lifestyle choices. This was the result of an increasing awareness on the key function of minerals, vitamins and other natural substances on our wellbeing. Food supplements are concentrated sources of nutrients or other substances with a nutritional or physiological effect and are marketed in "dose" form as pills, tablets, etc. Both specialized companies and consumer health divisions of traditional pharma manufacturers approached this flourishing segment.
Italy is one of the more mature markets for food supplements (the average per capita expense is higher than in other European countries) and still growing at a faster pace than other consumer health niches.
Since 2009, the total turnover doubled reaching 3 billion euros in 2016 (not including nutrients available in the large-scale retail trade and e-commerce) and volumes got to 230 million of packs. In spite of a high average price, the sales have been boosting also during the last five years of economic crisis.
Innovation is a key performance driver. As in several consumer healthcare segments new launches (new flavours, new packaging and formulations) support the growth and attract patients interest. Direct to consumer advertisement as well as word of mouth influence the choices. Nevertheless, in Italy pharmacists understand the potential of these products and play a significant role as stakeholders either in cross selling with drugs or in recommending supplements to patients seeking dietary advices.
In some disease areas, doctors recognize that the food supplements are part of the therapeutic approach and support by medical recommendation.

Introduzione

Negli anni sessanta quelli che chiamavamo "ricostituenti" erano prescritti dal medico di base a pazienti anziani o persone debilitate dopo lunghe malattie. Oggi, invece, gli integratori alimentari sono prodotti ampiamente utilizzati e consigliati da tutti gli specialisti a tutte le età per moltissime problematiche di prevenzione e salute.
Gli integratori oggi in commercio possono alleviare problematiche e disturbi che spaziano in diverse aree (dall'insonnia al dolore, dalle emorroidi alla depressione, dalla tosse ai disturbi ginecologici e della menopausa) e che coinvolgono ogni parte del corpo (dagli occhi alle articolazioni, dallo stomaco alle orecchie, dalla bocca alle gambe, dai capelli alla prostata).
All'inizio si parlava quasi esclusivamente di probiotici ('fermenti lattici'), polivitaminici ed integratori minerali, mentre oggi il mercato conta una lista di sostanze molto varie che spazia dall'alga all'aloe, dal mirtillo alla caffeina, dal calcio al cardo mariano per arrivare ai preparati mutuati dalle medicine tradizionali orientali, come l'artiglio del diavolo.
Si tratta di un mondo ricco e frastagliato, con numeri crescenti e referenze che si possono raggruppare in classi mediante criteri che hanno trovato una condivisione per analizzare e valutare il mercato.

Corrispondenza: Sergio Liberatore. QuintilesIMS, Italia. E-mail: sergio.liberatore@quintilesims.com

Classificazione dei prodotti farmaceutici e OTC

I prodotti distribuiti in farmacia a scopo terapeutico o di prevenzione vengono classificati sulla base di alcuni parametri essenziali che consentono analisi comparative e multi-Paese.

Considerando l'obiettivo di questa sezione, sarà sufficiente far riferimento alla classificazione per modalità di registrazione o immissione in commercio e alla classificazione NEC (*Non Ethical Classification*, **Tabella 1**) che raggruppa i prodotti senza obbligo di prescrizione secondo lo scopo terapeutico o di prevenzione. I prodotti a scopo terapeutico possono essere *farmaci registrati* con procedura nazionale (Autorizzazione alla Immissione in Commercio, AIC) o comunitaria, attraverso l'EMA (*European Medicines Agency*).

I farmaci registrati possono essere distribuiti con o senza obbligo di prescrizione. I registrati con obbligo di prescrizione possono essere rimborsabili (classe A) oppure non rimborsabili (classe C) dal Sistema Sanitario Nazionale. I farmaci di libera vendita (Farmaci di automedicazione e Senza Obbligo di Prescrizione) generalmente non sono rimborsabili. Si tratta di farmaci a base di principi attivi considerati sicuri, con un dosaggio modesto e destinati a trattare disturbi lievi/moderati per brevi periodi.

I prodotti con finalità non terapeutiche, come gli integratori, vengono immessi in commercio con procedura di notifica al Ministero della Salute.

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 o favorendo la normalità delle funzioni dell'organismo con l'apporto di nutrienti o altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico.

L'immissione in commercio è subordinata alla procedura di notifica dell'etichetta al Ministero della Salute. Una volta superata tale procedura, i prodotti sono inclusi in un apposito elenco con uno specifico codice, i cui estremi possono essere riportati nella stessa etichetta [1].

Alcune sostanze commercializzate come prodotti notificati possono essere contenute anche in confezioni registrate, a suo tempo, come farmaci di autocura. Si tratta soprattutto di farmaci per tosse e raffreddore, analgesici e probiotici. Questo segmento di prodotti registrati non è compreso nella presente analisi. In questo articolo si fa riferimento solamente al trend dei prodotti notificati al Ministero della Salute e de-

Tabella 1 Non Ethical Classification (NEC).

01	Tosse e raffreddore/apparato respiratorio
02	Analgesici
03	Apparato digerente/intestinale
04	Vitamine/minerali/integratori alimentari
05	Tonici/altri stimolanti
06	Dermatologici
07	Oftalmici
08	Otologici
09	Prodotti per la cura della bocca
10	Apparato circolatorio
11	Antinausea
12	Urologia e sistema riproduttivo
13	Calmanti/sonniferi
14	Prodotti per perdere peso
17	Disassuefanti
18	Varie
34	Prodotti dimagranti
36	Alimenti per adulti
82	Prodotti di bellezza femminile
83	Prodotti di bellezza unisex
86	Prodotti per capelli

stinati alla integrazione e prevenzione. Inoltre, si fa riferimento alle sole formulazioni orali. Utilizzate per raggruppare i prodotti di libera vendita, le NEC hanno una struttura gerarchica in quattro livelli: i primi tre specificano i campi di utilizzo, mentre il quarto indica il tipo di formulazione. A titolo di esempio si riporta nella **Tabella 2** la strutturazione parziale della NEC *Tosse e Raffreddore/Apparato Respiratorio.*
Di seguito viene proposta una panoramica generale delle classi più importanti, accompagnata dai relativi dati di consumo.

Tabella 2 Strutturazione parziale della NEC *Tosse e Raffreddore/Apparato Respiratorio.*

O1	Tosse e raffreddore/apparato respiratorio
O1A	Antitosse
O1A1	Sedativi della tosse
O1A1M	Altre forme orali
O1A1C	Capsule pastiglie
O1A1Z	Altre forme
O1A1T	Infusi
O1A2	Espettoranti
O1A2P	Polveri
O1A2M	Altre forme orali
O1A2C	Capsule/pastiglie
O1A2E	Effervescenti
O1B	Antiraffreddore
O1C	Mal di gola
O1D	Antiasmatici
O1E	Allergie respiratorie e generali
O1F	Soluzioni saline nasali
O1V	Altri prodotti per condizioni respiratorie

Caratteristiche distributive e canali coperti dallo studio

Gli integratori alimentari sono prodotti e distribuiti seguendo normative specifiche e vengono monitorati dal Ministero della Salute attraverso uno specifico database.

Gli integratori alimentari, i prodotti destinati ad una alimentazione particolare e gli alimenti addizionati di vitamine e minerali possono essere commercializzati solo dagli operatori del settore alimentare (OSA). Ogni OSA, oltre agli adempimenti richiesti per gli stabilimenti di produzione/confezionamento, ha l'obbligo di registrazione, ai sensi del Regolamento (CE) 852/2004, e deve inoltre notificare ogni struttura posta sotto il suo controllo che esegua una qualsiasi delle fasi di deposito/distribuzione/importazione di alimenti. Infine, gli OSA devono fare in modo che l'autorità competente disponga costantemente di informazioni aggiornate, notificando alla stessa ogni cambiamento significativo di attività nonché ogni chiusura delle strutture precedentemente comunicate. Gli stabilimenti nazionali adibiti alla produzione e/o al confezionamento di alimenti destinati ad una alimentazione particolare, di integratori alimentari e di alimenti addizionati di vitamine e/o minerali devono essere preventivamente autorizzati [2].
In quanto prodotti di libera vendita, gli integratori notificati possono essere distribuiti attraverso vari canali: i marchi sono reperibili in farmacia, parafarmacia e nella grande distribuzione organizzata. In anni recenti si è sviluppato anche l'e-commerce attraverso i siti regolarmente autorizzati di farmacie e distribuzione intermedia e, soprattutto, attraverso i siti degli operatori generalisti. Occorre che i consumatori facciano particolare attenzione alle offerte di prodotti di provenienza estera, non assoggettati alle normative di garanzia definite dal Ministero della Salute ed assicurate dalla procedura di notifica nazionale.
Lo sviluppo della cultura di prevenzione e benessere ha generato un cambiamento importante rispetto alle aspettative dei pazienti/consumatori. Le attitudini delle persone sono cambiate, passando da una domanda di cura ad una ricerca orientata a mantenere un buono stato di salute e di benessere: in altri termini, si attribuisce maggiore attenzione alla prevenzione attiva. All'interno di questo quadro, l'attenzione e il consumo di prodotti che possano svolgere un ruolo di prevenzione primaria è sicuramente cresciuta nel tempo.

L'evoluzione del mercato degli integratori alimentari

La presente analisi traccia i consumi dei soli integratori notificati al Ministero e distribuiti in farmacia, parafarmacia e GDO. I dati di consumo riportati provengono dalla rilevazione continuativa delle vendite in farmacia, parafarmacia e grande distribuzione organizzata. La raccolta delle informazioni viene effettuata partendo da un campione strutturato di punti vendita (8000 farmacie, 400 parafarmacie collaboranti con QuintilesIMS e i punti vendita della grande distribuzione collaboranti con Nielsen). I valori di mercato sono espressi in termini di prezzo di vendita al pubblico mentre i volumi sono presentati in termini di confezioni vendute.

Il valore e i volumi di vendita degli integratori nel medio-lungo periodo danno evidenza empirica della già citata evoluzione culturale verso una sempre maggiore attenzione alla prevenzione: il mercato ha raddoppiato il suo valore negli ultimi otto anni, passando da 1,5 miliardi circa nel 2009 ai 3 miliardi del 2016 (**Figura 1**). I consumi sono notevolmente aumentati, passando da circa 130 milioni di confezioni annue nel 2009 a più di 230 milioni nel 2016. L'evoluzione dei valori di vendita è stata certamente influenzata dall'aumento del prezzo medio a confezione derivante dall'elevato numero di lanci di nuovi prodotti, sempre più sofisticati e specifici.

Va precisato che i dati anteriori al 2014 non includono le vendite dagli scaffali della grande distribuzione organizzata, che valgono circa il 5% a valori di questo mercato, ma solamente le vendite dai corner con presenza di farmacista.

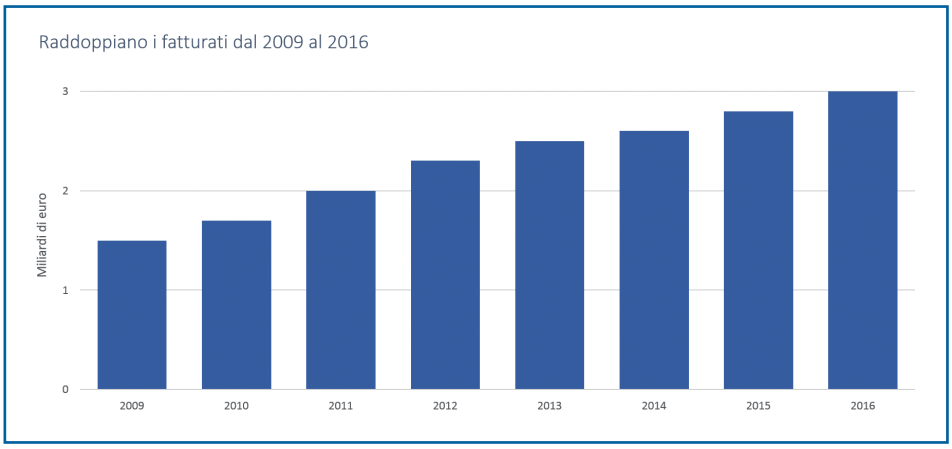


Figura 1
Mercato degli integratori: valore totale dei canali distributivi.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016. I dati anteriori al 2014 non includono le vendite dagli scaffali della grande distribuzione organizzata ma solo i corner con presenza di farmacia.

Trend degli ultimi tre anni

Negli ultimi tre anni il segmento dell'integrazione ha mantenuto crescite notevolmente al di sopra della media di mercato. Infatti, malgrado il contesto di crisi economica diffusa, i consumi hanno avuto un'evoluzione decisamente positiva. Questo mercato ha rappresentato un'importante area di compensazione per il mondo della farmacia, in generale sofferenza a causa della contrazione dei prezzi dei farmaci: a partire dalla metà degli anni 2000, infatti, i medicinali della medicina primaria hanno perso progressivamente la protezione brevettuale e il loro prezzo è diminuito in modo consistente a causa della concorrenza dei farmaci equivalenti. Nello stesso periodo si è sviluppato il mercato di libera vendita in farmacia: cosmetica, farmaci di autocura e soprattutto prodotti per la prevenzione e l'integrazione (**Figura 2**).

La continua innovazione aumenta il valore dell'offerta e supporta costantemente la crescita. Nel 2016 il fatturato ed i consumi sono aumentati grazie all'introduzione di nuovi prodotti, i prodotti "storici" hanno ceduto quote alle novità. I prodotti lanciati negli ultimi ventiquattro mesi rappresentano il 10% del totale dei consumi e l'11% del fatturato, generando in totale 225 milioni di euro, rispetto alla perdita di 68 milioni di euro sofferta dai brand più "datati" (**Figura 3**).

Dato il dinamismo di questo mercato, la regola per entrare e sviluppare quote è essere sempre nuovi, rinnovati e con quel *quid* in più che manca ai concorrenti. Se in alcuni mercati paga la tradizione, nel mondo dell'integrazione il successo è di chi arriva per

Figura 2
Evoluzione del contributo del mercato commerciale in farmacia. Quote a valori 2009-2015.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016.

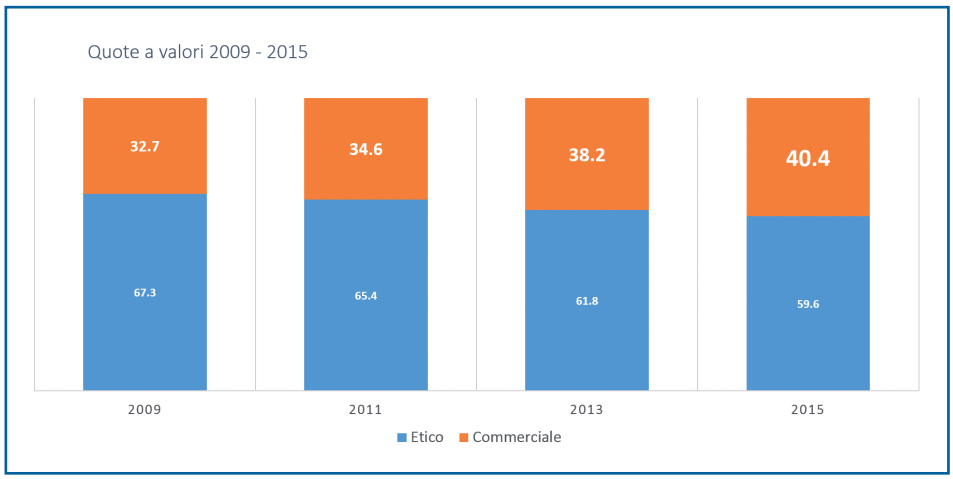
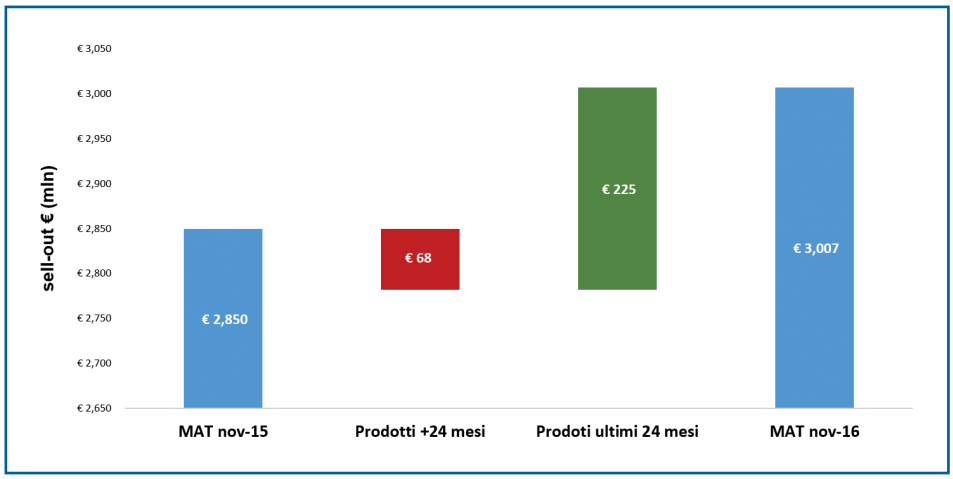


Figura 3
Integratori: contributo dei prodotti lanciati negli ultimi 24 mesi.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016.



ultimo con un prodotto nuovo, spinto da un'efficace attività promozionale e dalla comunicazione pubblicitaria.
Analizzando nel dettaglio le tipologie di prodotto, è possibile individuare i segmenti di maggiore importanza in termini di quote di mercato di consumi e valori: vitamine e minerali, prodotti per l'apparato digerente, apparato circolatorio e sistema riproduttivo, tonici ed infine i rimedi per tosse e raffreddore (con consumi rilevanti sebbene con valori meno importanti) (**Tabella 3**).

Tabella 3 Integratori: principali segmenti del mercato.

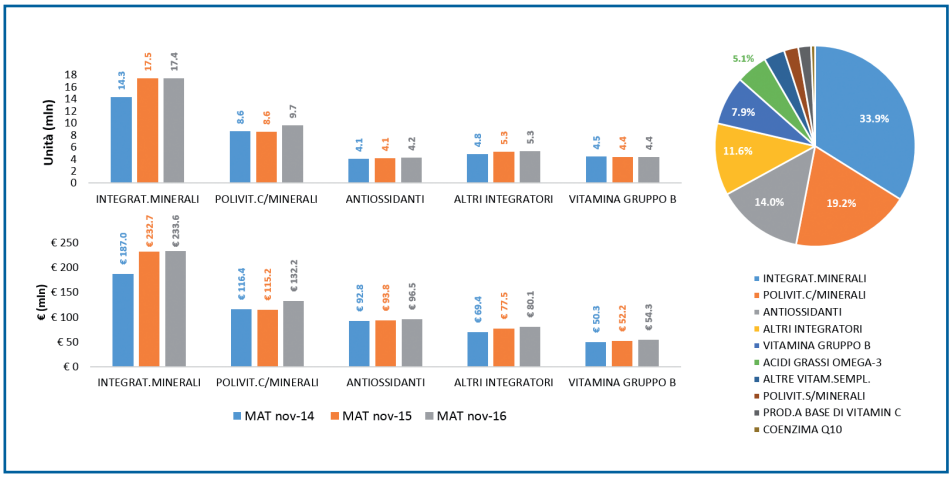
NEC - I livello	Sell-out unità (milioni)	Sell-out € (milioni)	Peso%
Vitamine/minerali/integratori alimentari	48,9	€ 689,6	22,9%
Apparato digerente/intestinale	63,1	€ 678,8	22,6%
Apparato circolatorio	14,3	€ 258,1	8,6%
Tonici/altri stimolanti	13,3	€ 220,9	7,3%
Urologia e sistema riproduttivo	10,5	€ 217,4	7,2%
Tosse e raffreddore/apparato respiratorio	20,6	€ 196,7	6,5%
Analgesici	7,1	€ 134,3	4,5%
Calmanti/sonniferi	9,8	€ 114,4	3,8%
Prodotti per perdere peso	7,0	€ 109,7	3,6%
Altri	37,0	€ 387,2	12,9%
Totale	231,7	€ 3007,2	100%

Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016.

Vitamine e minerali

È il primo segmento per valori e il secondo per volumi. Il mercato vale circa 690 milioni nel 2016. I volumi di vendita hanno avuto un trend positivo superiore a quello del mercato (+4,5% vs 3,5%) per 49 milioni di confezioni vendute.
Si tratta di un'area frammentata per tipologia di prodotti (integratori minerali semplici, associati e combinati con vitamine, antiossidanti, etc.), ma anche per la "personalizzazione" dell'offerta (over 50, donna, uomo, bambino, gravidanza, ecc.) (**Figura 4**).
L'offerta è molto ampia: circa 4900 marchi, di cui solo cento raggiungono il milione di euro di fatturato annuo. È un ambito dove comunicazione al pubblico e costo del prodotto riescono a "spostare" le vendite, essendo ormai parte del nostro quotidiano. È dunque uno dei segmenti dove i consumatori si sentono più "autonomi" ed è proprio per questo motivo che in questo mercato il monitoraggio e le indicazioni di medico e farmacista sono molto importanti, onde evitare di incorrere in problematiche quali il sovradosaggio o le interazioni con altri prodotti.

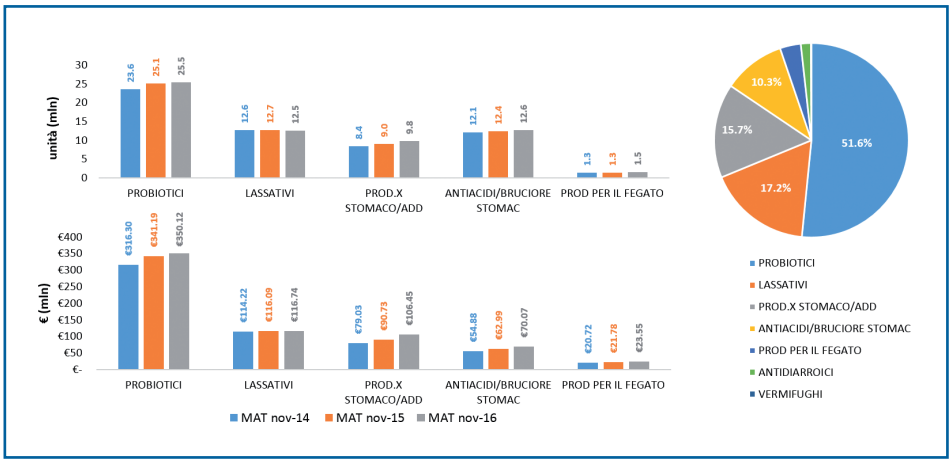
Figura 4
Vitamine e minerali.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016.



Apparato digerente

Primo mercato in consumi, è un ambito in cui i probiotici regnano incontrastati, rappresentando il 40% dei pezzi e il 52% del valore. In questo segmento, in particolare, ci sono differenti prodotti che presentano studi scientifici pubblicati a supporto e che ne dimostrano l'efficacia; è altresì vero che il consumatore non è sempre in grado di comprendere i dettagli e le differenze fra i preparati probiotici. Negli ultimi due anni i consumi sono cresciuti più lentamente rispetto al totale degli integratori, benché vi siano alcune nicchie con una evoluzione più dinamica e crescite a doppia cifra in valori (come i prodotti antiacidi e per lo stomaco) (**Figura 5**).

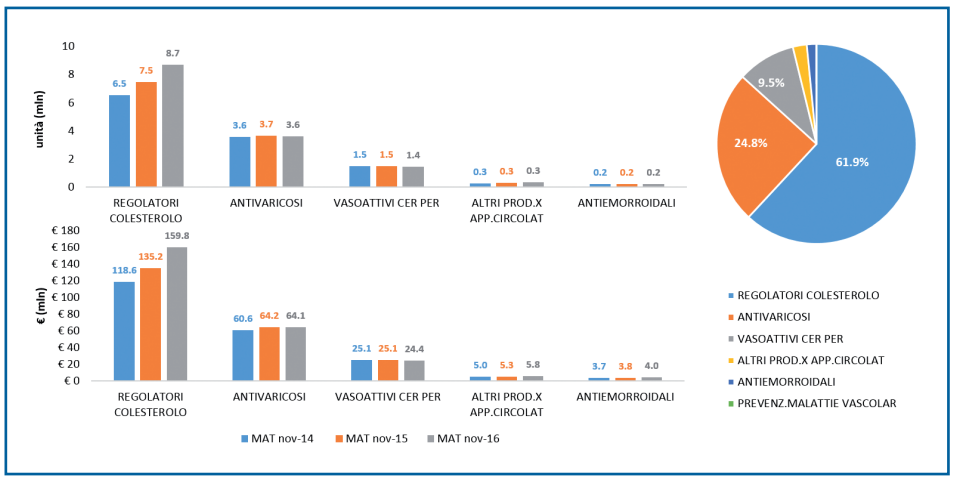
Figura 5
Apparato digerente.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016.



Apparato circolatorio

Il segmento ha una *market share* a valore del 9% nel 2016, con un tasso di crescita del 10,5% rispetto all'anno precedente grazie ad un incremento significativo dei consumi (+9%). Analizzando i dati relativi agli ultimi anni è possibile evidenziare le determinanti alla base della crescita costante di questo segmento. Nel dettaglio, i prodotti che crescono maggiormente sono quelli per il controllo del colesterolo e quelli correlati alla prevenzione del rischio cardio vascolare (**Figura 6**).
Questo è uno dei pochi segmenti dove esiste una verifica di efficacia a breve termine. Infatti, le analisi ematochimiche e strumentali disponibili comunemente permettono di monitorare con grande agio diversi parametri direttamente correlati al "benessere" cardiovascolare, come ad esempio i livelli colesterolemici. Per esempio, lo studio "Il risparmio sulla spesa sanitaria degli integratori alimentari di Omega 3 nell'Unione Europea" [3], realizzato dall'istituto di ricerca e consulenza Frost & Sullivan e commissionato da *Food Supplements Europe*, evidenzia come un consumo regolare di integratori alimentari di Omega 3 nella popolazione over 55 anni possa ridurre il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, determinando un risparmio per i sistemi sanitari europei di quasi 13 miliardi di euro l'anno. Oltre 1,3 miliardi di euro di risparmio in Italia.

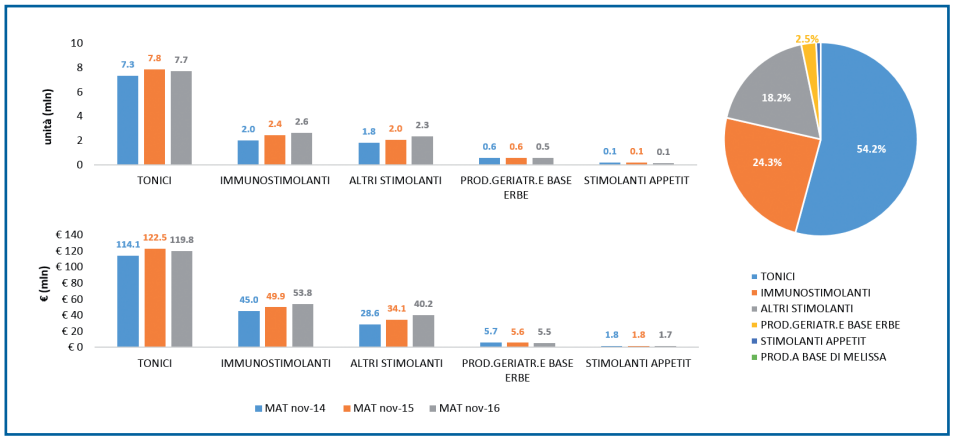
Figura 6
Apparato circolatorio.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016.



Tonici e stimolanti

Si tratta di uno dei segmenti "storici" da cui è nata l'integrazione. La stanchezza, lo stress, la convalescenza o i cambi di stagione sono le tipiche motivazioni per cui vengono consigliati questi prodotti che, dopo il picco registrato nel 2015, hanno avuto un'evoluzione più modesta in valori rispetto al mercato totale a causa di una contrazione dei volumi di vendita. I prodotti classificati in questa categoria valgono comunque 221 milioni di euro, con nicchie di mercato molto dinamiche (**Figura 7**).

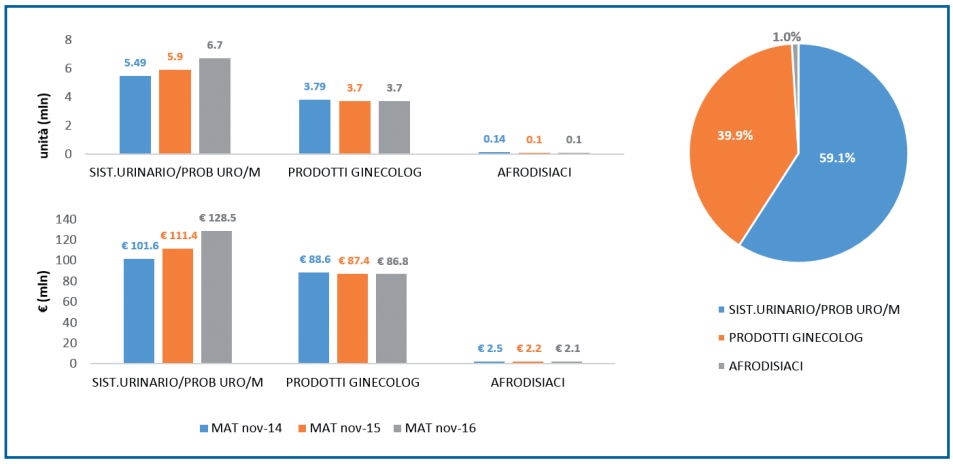
Figura 7
Tonici e stimolanti.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016.



Urologia e Sistema Riproduttivo

Quarto per fatturato (7,2%) e quinto per consumi, è un segmento che ha conosciuto crescite spiccate nell'ultimo anno, con una evoluzione dell'8% decisamente superiore al mercato di riferimento. Sempre più ginecologi e urologi utilizzano prodotti integratori per le infezioni delle vie urinarie, grazie anche alle evidenze scientifiche di rilievo sull'utilizzo di integratori, come ad esempio il Cranberry. Dopo una crescita interessante degli integratori ginecologici per la menopausa, registrata nella seconda metà degli anni 2000, negli ultimi due anni il mercato si è sviluppato soprattutto grazie ai prodotti per la salute maschile, che rappresentano ora il 64% dei consumi con una conseguente crescita a doppia cifra dei fatturati nel 2016 (**Figura 8**).

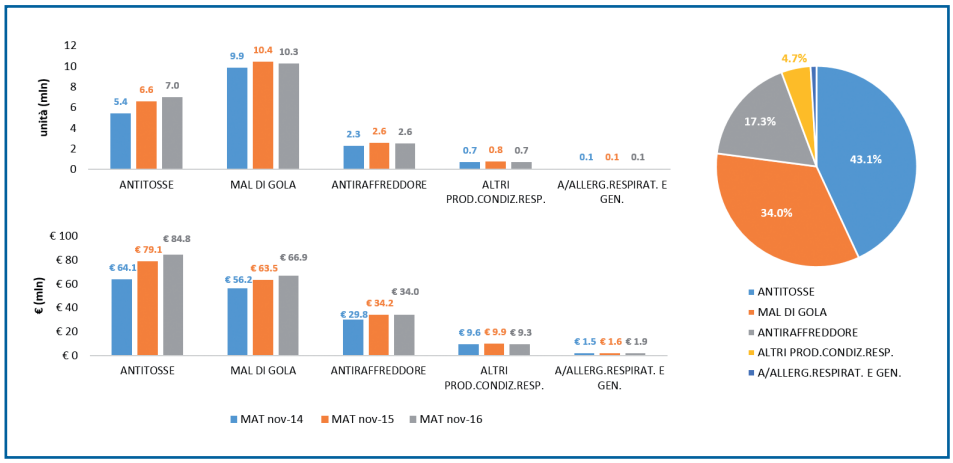
Figura 8
Urologia e sistema riproduttivo.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016



Tosse e raffreddore

L'area "tosse/raffreddore/respiratorio" è legata alla stagionalità di raffreddore, mal di gola e tosse. Si tratta di un mercato complesso, con una gamma di prodotti in cui si spazia dai "simil-farma" per la tosse (ad esempio, acetilcisteina in associazione con altri principi attivi), che medico e farmacista conoscono e maneggiano facilmente alternandoli a farmaci propriamente detti a seconda della gravità dei disturbi, fino a prodotti a base di erbe o di propoli per il mal di gola o la tosse, dove il "gusto" del prodotto, il passaparola, la pubblicità e il consiglio del farmacista hanno un ruolo centrale nella scelta. Si tratta di un mercato che vale circa 197 milioni di euro e che mostra un trend influenzato dall'epidemiologia: il 2015 ha avuto picchi notevoli di consumi contrapposti ai consumi sostanzialmente stabili dell'anno appena concluso, caratterizzato da una stagionalità influenzale limitata nei primi mesi del periodo (**Figura 9**).

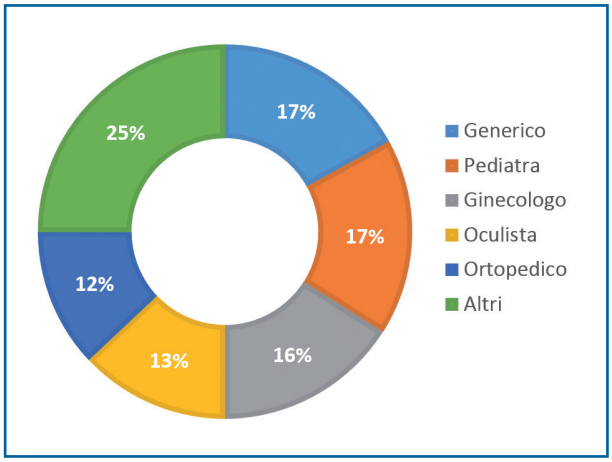
Figura 9
Tosse e raffreddore.
Fonte: Quintiles Multichannel View Nutraceutica - Canali farmacia, parafarmacia, GDO - Anno Mobile Novembre 2016.



Il ruolo della classe medica

Gli integratori vengono percepiti come "più leggeri" e naturali dei farmaci. Dal punto di vista della comunicazione necessitano di un accreditamento continuo sulla loro efficacia, per rafforzare la fiducia e la fedeltà dei consumatori: la pubblicità ha certamente influenza, ma un ruolo chiave va attribuito anche alla fiducia prescrittiva dei medici che ne consigliano l'utilizzo, soprattutto in alcune aree terapeutiche. I medici coinvolti nel mondo degli integratori sono tantissimi: il medico di famiglia (17,4% dei consigli) e il pediatra di base (17,2%) consigliano tutte le tipologie di integratori (i pediatri prescrivono soprattutto apparato digerente/probiotici e preparati per tosse e raffreddore) (**Figura 10**). Fra gli specialisti i più importanti sono i ginecologi (16.4% del totale), gli oculisti (12,2%) e gli ortopedici (12%) che si concentrano su prodotti dedicati alla loro specialità: rispettivamente prodotti per l'apparato riproduttivo e la menopausa, prodotti oftalmici (che sono il 97% del totale delle prescrizioni dell'oftalmologo) e analgesici.
Le vitamine e i minerali (19%) guidano la classifica dei prodotti più prescritti dai medici generici e dagli specialisti, con percentuali a due cifre, seguiti dai prodotti per l'apparto digerente e l'intestino (14%), oftalmici (13%), urologici e per il sistema riproduttivo (12%) e per tosse raffreddore/apparato respiratorio (12%), analgesici (10%).

Figura 10
Integratori: quota per tipologia di medico sul totale dei consigli.
Fonte: QuintilesIMS Medical Audit - Anno Mobile Giugno 2016.



Le modalità di prescrizione hanno un peso importante per incoraggiare la compliance dei pazienti: quanto più il medico accompagna il consiglio con informazioni sui meccanismi di prevenzione e indicazioni precise sull'assunzione, tanto più i pazienti saranno costanti nel tempo ed otterranno i risultati desiderati. Si tratta di un meccanismo in cui anche il farmacista ha un ruolo determinante nel momento in cui consiglia un prodotto integratore. Solo seguendo con attenzione il trattamento si ottengono risultati sulla salute del paziente e si crea soddisfazione, elemento importante anche per alimentare il circolo virtuoso della fedeltà e del riacquisto.

Box

Recenti ricerche qualitative condotte da QuintilesIMS attraverso colloqui motivazionali con gli attori coinvolti (medici, farmacisti e pazienti) hanno evidenziato come il livello di convinzione del medico sulla classe degli integratori abbia un effetto determinante sulla aderenza alla terapia. Per esempio, in ambito oftalmologico vi sono specialisti convinti che "gli integratori siano una parte importante della terapia del glaucoma e siano efficaci sull'apoptosi cellulare, con possibile regressione dei danni perimetrici"; altri invece li prescrivono come generico nutrimento del nervo ottico. Vi sono poi altri specialisti che li prescrivono solo per fare piacere al paziente.

Il messaggio passato in modo diretto o implicito dal medico influenza la motivazione del paziente e la sua aderenza: il consiglio di integratore che viene scritto su una ricetta come un farmaco con i dettagli dei dosaggi e la durata della terapia, accompagnato da una spiegazione dei benefici e dopo aver chiesto al paziente la formulazione che preferisce, ha un forte valore motivante.

Riportiamo di seguito le testimonianze di due pazienti affetti da glaucoma con impatti chiaramente opposti sulla motivazione.

Prescrizione convinta e completa: "Il dottore ha spiegato la funzione che hanno questi prodotti e mi ha detto che dovevo pagare, ma mi avrebbero dato dei benefici; mi ha scritto come fare i cicli e mi ha chiesto se preferivo le bustine. Da quando li prendo mi sento protetto, sento che mi faccio del bene e mi sembra che la mia vista abbia un beneficio"

Prescrizione superficiale e poco incisiva: "Mi ha detto che c'erano queste bustine e che potevo prenderle se volevo...che male non facevano ma mi sembrava una cosa in più costava tanto... non mi piaceva il gusto... l'ho preso una volta e poi mai più ...

Sitografia

[1] Registro degli integratori. Disponibile al sito h*ttp://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3668&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=registri.* Ultimo aggiornamento 3 gennaio 2017.

[2] Commercializzazione/produzione, requisiti. Disponibile al sito http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3139&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=vuoto. Ultimo aggiornamento 8 aprile 2014.

[3] Il risparmio sulla spesa sanitaria degli integratori alimentari di Omega 3 nell'Unione Europea. Disponibile al sito http://www.integratoriitalia.it/comunicato-stampa-risultati-studio-frost-sullivan/. Settembre 2016.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA DISLIPIDEMIE

NUTRACEUTICI PER IL CONTROLLO DELLE DISLIPIDEMIE
Nutraceuticals for treatment of dyslipidemia

Franca Marangoni

Nutrition Foundation of Italy, Milano

Keywords
Lipid profile
Cholesterol
Triglycerides
Nutraceuticals

Abstract
Dyslipidaemia (i.e., pathologically altered circulating lipid levels) is an important cardiovascular risk factor. Data from epidemiological studies confirm the efficacy of dietary and lifestyle habits, aimed at improving the lipid profile, on the reduction of risk for cardiovascular events. There is scientific evidence of the efficacy of phytosterols, specific kinds of fibres, red yeast rice extract and monacolin K, and polyunsaturated fatty acids (especially linoleic acid) in cholesterol lowering, and of omega-3 polyunsaturated fatty acids in triglyceride control.

Introduzione

Tra i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, le dislipidemie sono certamente i più diffusi anche nel nostro Paese, nel quale un anziano su tre è ipertrigliceridemico e valori non ottimali di colesterolo LDL riguardano oltre il 50% degli uomini e delle donne in età adulta [1].
La riduzione dell'impatto sociale ed economico delle dislipidemie passa soprattutto attraverso la prevenzione, basata principalmente sulla corretta alimentazione e sullo stile di vita, che deve essere quanto più possibile sano e attivo. Dai dati raccolti dall'Osservatorio dell'Istituto Superiore di Sanità emerge tuttavia che solo una parte della popolazione adulta che vive nel nostro Paese aderisce alle linee guida nutrizionali, consumando quindi le porzioni raccomandate di frutta e verdura e moderando i consumi di specifici alimenti e bevande (dolci e alcolici). Ancora meno sono poi gli italiani che praticano regolarmente attività fisica rifuggendo la sedentarietà. In questo contesto, acquisiscono particolare interesse i risultati della ricerca degli ultimi decenni che hanno messo in luce le potenzialità di nutraceutici di origine vegetale che si sono dimostrati particolarmente efficaci nel controllo delle dislipidemie [2].

Fitosteroli

L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è dose-dipendente e garantito se l'assunzione è protratta nel tempo.

I fitosteroli, o steroli vegetali, sono composti naturalmente presenti negli alimenti di origine vegetale, in quantità piuttosto variabile (**Tabella 1**). Con una struttura molecolare molto simile a quella del colesterolo, ne riducono l'assorbimento a livello intestinale, principalmente sostituendosi al colesterolo stesso come componenti delle micelle miste [3]. Una volta trasportati nella cellula intestinale attraverso la proteina NPC1L1, i fitosteroli vengono riconosciuti da specifici meccanismi di pompa (ABCG5/G8) e nuovamente espulsi nel lume intestinale, dove possono ancora competere con l'assorbimento del colesterolo [4]. Inibendo l'assorbimento intestinale del colesterolo, i fitosteroli ne influenzano anche la sintesi epatica: il ridotto afflusso di colesterolo al fegato attraverso i chilomicroni veicolati dalla linfa si associa infatti da un lato ad un modesto aumento della sintesi endogena di colesterolo, e dall'altro all'aumento dell'espressione dei recettori per le LDL sulla superficie dell'epatocita (e di conse-

Corrispondenza: Franca Marangoni. Nutrition Foundation of Italy, Viale Tunisia, 38 - 20124 Milano.
E-mail: marangoni@nutrition-foundation.it

Tabella 1 Livelli medi di fitosteroli in alcuni alimenti di origine vegetale [3].

Alimento	Fitosteroli (mg/100 g)
Olio di mais (raffinato)	909
Olio di colza (raffinato)	668
Olio di soia (raffinato)	320
Olio d'oliva extra-vergine	154
Pane integrale	86
Broccoli	39
Arance	24
Carote	16
Mele	13
Pomodori	5

guenza alla captazione delle LDL). Inoltre, l'inibizione dell'assorbimento del colesterolo da parte dei fitosteroli è potenziata dalla loro capacità di co-cristallizzare con il colesterolo stesso, aumentandone così l'escrezione fecale.
L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è di tipo dose-dipendente, ed è significativo a partire da 1,5 g/die; la riduzione relativa della colesterolemia rispetto ai valori iniziali è maggiore al crescere dei livelli di assunzione [5]. Tuttavia, dosaggi superiori ai 3 g/die non sembrano comportare benefici aggiuntivi. Queste osservazioni sono state attentamente valutate dall'Autorità europea per la sicurezza degli alimenti (EFSA, *European Food Safety Authority*), che ha approvato per gli steroli di origine vegetale *claim* sia di tipo nutrizionale che di tipo salutistico, precisando che nel primo caso (se cioè si parla di "mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue") l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di almeno 0,8 g, mentre nel caso del *claim* di salute (e quindi "riduzione della colesterolemia"), l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 1,5-3 g di steroli vegetali [6]. Gli stessi effetti e gli stessi dosaggi sono stati approvati da EFSA anche per gli stanoli vegetali (fitostanoli). La stessa Autorità sottolinea come l'effetto sia condizionato dalla durata della supplementazione che non deve essere inferiore alle 2-3 settimane. I risultati degli studi di intervento disponibili dimostrano però che i maggiori benefici sono associati ad un'assunzione protratta nel tempo e che la sospensione del trattamento dopo un limitato periodo di assunzione comporta il ritorno ai valori plasmatici basali di colesterolo in breve tempo. Inoltre, è ormai accertato che protrarre nel tempo la riduzione dei livelli di colesterolo è determinante del calo della probabilità per il soggetto che li assume di incorrere in un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico fatale o non fatale) [5, 7].
L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in termini quantitativi è ben definito: l'EFSA ha stabilito che la riduzione della colesterolemia è compresa tra il 7% e il 10% con un'assunzione di 1,5-2,4 g/die di steroli vegetali, e tra il 10% e il 12,5% per un apporto di 2,5-3 g/die [7, 8]. Si tratta di quantitativi difficilmente raggiungibili con la sola dieta, il cui apporto, nelle popolazioni che seguono un'alimentazione di tipo occidentale, è stato stimato essere inferiore ai 400 mg/die [9]. È quindi necessario ricorrere alla supplementazione, tenendo presente che l'assunzione insieme ai pasti principali è determinante dell'efficacia. Infatti, la maggiore presenza di colesterolo di origine alimentare nell'intestino, e soprattutto la secrezione biliare contenente colesterolo indotta dal pasto, ottimizzano l'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli [10]. I fitosteroli, a differenza del colesterolo di origine alimentare, vengono riescreti, come si ricordava, dopo il loro assorbimento nelle cellule intestinali, e in condizioni fisiologiche sono quindi presenti nel plasma in concentrazioni molto basse (500-10.000 volte meno rispetto al colesterolo) [11].

Beta-glucani

I beta-glucani sono fibre solubili contenute in quantità rilevanti esclusivamente nelle cariossidi di orzo e avena.

Risalgono agli inizi degli anni '60 le prime osservazioni degli effetti ipocolesterolemizzanti delle fibre di avena [12]. Da allora numerosi studi e una revisione sistematica della letteratura hanno confermato l'efficacia della fibra solubile derivata dall'avena e dall'orzo nella riduzione della colesterolemia totale e soprattutto LDL [13]. Ricerche sperimentali e cliniche hanno poi consentito di attribuire l'efficacia in particolare ai beta-glucani (1-3, 1-4 beta-D-glucani), polisaccaridi presenti nella crusca delle ca-

riossidi dei cereali, ma contenuti in concentrazioni elevate soprattutto in quelli dell'orzo e dell'avena. Grazie alla solubilità e all'elevato peso molecolare, in presenza di acqua i beta-glucani formano una massa viscosa in grado di condizionare diverse funzioni dell'organismo umano [14]. Il meccanismo d'azione di questi composti non è del tutto noto, ma è probabile che sia essenzialmente legato a effetti sull'assorbimento o sull'escrezione fecale del colesterolo o degli altri grassi alimentari [15].
Già i primi studi clinici hanno dimostrato che l'effetto dei beta-glucani sulla colesterolemia dipende in parte dalla dose e in parte dai valori basali dei soggetti trattati, e che quindi dosi fino a 3 g al giorno sono sufficienti per ridurre i valori della colesterolemia totale di circa 3 mg/dL nei soggetti con colesterolemia basale inferiore a 229 mg/dL e di 10 mg/dL nei soggetti con colesterolemia basale superiore o uguale a 229 mg/dL [12]. L'efficacia di dosi moderate di beta-glucani è stata avvalorata da alcune metanalisi, dalle quali è stata ricavata una curva dose-risposta tra i livelli di assunzione di beta-glucani e la riduzione del colesterolo, con riduzioni medie di 1,73 e 2,21 mg/dL, rispettivamente, per i livelli del colesterolo totale e del colesterolo LDL per ogni grammo di fibra assunto con la dieta [16]. I più recenti studi controllati hanno dimostrato la capacità dei beta-glucani, a dosaggi dell'ordine di 3 g al giorno, di ridurre la colesterolemia LDL del 5-6% circa. Si tratta di risultati che, per quanto modesti in senso assoluto, acquisiscono tuttavia un peso rilevante in termini di prevenzione nella popolazione generale, dal momento che è stato stimato che ogni riduzione dell'1% della colesterolemia totale o LDL si traduce in una riduzione dell'1% anche del rischio di incorrere, nel tempo, in un evento coronarico [17].
L'utilizzo di *claim* salutistici per i beta-glucani è stato dapprima approvato dalla *Food and Drug Administration* che, già nel 1997, li associava alla salute del cuore, nell'ambito di una dieta a basso contenuto di grassi saturi e di colesterolo. In Europa il parere positivo dell'EFSA è stato espresso per i beta-glucani in merito a *claim* sia nutrizionali e sia di salute, che consentono di fare riferimento sia al "mantenimento di valori normali" della colesterolemia e sia di "riduzione della colesterolemia" (e della conseguente riduzione del rischio coronarico) [18]. In entrambi i casi l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 3 g di beta-glucani da avena, crusca d'avena, orzo o crusca d'orzo o da miscele di tali beta-glucani [19].
I beta-glucani svolgono altri effetti metabolici di tipo favorevole: probabilmente di tipo prebiotico (migliorano cioè selettivamente la presenza di alcuni ceppi batterici del microbiota intestinale) e, soprattutto, sembrano in grado di influenzare favorevolmente la glicemia (plausibilmente per un effetto di adsorbimento del glucosio liberato dagli enzimi digestivi, che ne rallenta l'assorbimento). La stessa Autorità europea ha riconosciuto il ruolo dell'assunzione di beta-glucani da orzo o avena nell'ambito di un pasto anche nella riduzione dell'aumento del glucosio ematico post-prandiale, ma solo per un apporto di almeno 4 g di beta-glucani per ogni 30 g di carboidrati disponibili [18].
Alla categoria delle fibre solubili appartengono anche le pectine, per le quali EFSA ha approvato un *claim* di tipo nutrizionale in merito al controllo della colesterolemia, alla dose di 6 g/die [18].

Riso rosso fermentato

La monacolina K è responsabile dell'effetto ipocolesterolemizzante del riso rosso fermentato.

Le monacoline e in particolare la monacolina K, una molecola con una struttura chimica identica alla lovastatina, sono i componenti più efficaci degli estratti di riso rosso fermentati da *Monascus Purpureus* (un fungo), che contengono anche steroli, isoflavoni, acidi grassi monoinsaturi. L'effetto di riduzione del colesterolo di questi estratti è confermato da numerosi studi di intervento e prospettici, che hanno anche confermato come alla riduzione della colesterolemia LDL si associ nel tempo (4 anni) una riduzione statisticamente significativa e clinicamente sensibile degli eventi coronarici fatali e non fatali, degli ictus cerebrali e della mortalità per qualunque causa (-31%, -4% e -32%, rispettivamente) [20, 21].
La monacolina K riduce la sintesi del colesterolo, inibendo l'enzima HMGCoA reduttasi. Nella matrice biologica dell'estratto fungino, la monacolina presenta una maggiore biodisponibilità rispetto alla forma farmaceutica tipica (lovastatina). A parità di dosaggio, la monacolina K esercita quindi un effetto ipocolesterolemizzante decisamente maggiore della statina. Ne consegue la possibilità di ottenere un effetto farmacologico

significativo a dosaggi inferiori rispetto al farmaco e quindi un minor rischio di effetti collaterali, a fronte di una maggiore compliance al trattamento [22].
Va al proposito sottolineato come l'Istituto Superiore di Sanità stia effettuando da circa 15 anni un costante monitoraggio del profilo di sicurezza della monacolina K e del riso rosso fermentato. Nell'ultimo documento pubblicato l'Istituto stesso definisce il profilo di sicurezza degli estratti di riso rosso fermentato e della monacolina K sovrapponibile a quello delle statine, auspicando pertanto il costante monitoraggio degli eventuali effetti avversi [23]. Un discorso a parte resta quello della qualità dei prodotti a base di riso rosso fermentato: qualora non ne sia garantita la purezza, aumenta il rischio di contaminazioni soprattutto da citrinina, una micotossina tossica a livello di fegato e reni [24].
Il rapporto di tipo causa-effetto tra il consumo di monacolina K da riso rosso fermentato e il mantenimento dei livelli normali di colesterolo LDL è stato riconosciuto dall'EFSA, per un dosaggio giornaliero di 10 mg di monacolina [25]. Il parere degli esperti si basa fondamentalmente su studi randomizzati controllati in doppio cieco nei quali è stata osservata una riduzione del colesterolo totale ed LDL del 16-20% e del 22-26% rispettivamente con 7,5 e 11,4 mg al giorno del principio attivo per 8-12 settimane. Nel 2016 il Ministero della salute italiano ha comunque ribadito l'inclusione della monacolina K tra le sostanze con effetto nutritivo o fisiologico.

Berberina

Nell'uomo è stata dimostrata l'efficacia della berberina in associazione con il riso rosso fermentato.

Contenuta nelle radici, nel rizoma e nella corteccia delle piante della specie *Berberis*, la berberina è un alcaloide il cui effetto di controllo della colesterolemia è stato studiato e ben caratterizzato [26]. La riduzione del colesterolo sembra essere mediata dall'aumento dell'espressione dei recettori epatici per le LDL, probabilmente dovuta all'inibizione della trascrizione dell'RNA messaggero che codifica per la PCSK9. Questa proteina favorisce il passaggio del recettore epatico per il colesterolo LDL dalla superficie cellulare verso i lisosomi, che lo distruggono; l'inibizione della trascrizione dell'RNA messaggero che la codifica aumenterebbe invece l'emivita del recettore e quindi la quantità di colesterolo legato alle LDL che verrebbe catturato dagli epatociti e successivamente eliminato con la bile [27].
Nell'uomo l'efficacia della berberina è stata studiata in associazione con il riso rosso fermentato e altri componenti in soggetti dislipidemici intolleranti alle statine. Nel gruppo trattato con la combinazione di nutraceutici è stata rilevata una riduzione del 20% della colesterolemia totale e del 31% della colesterolemia LDL [28]. Sicurezza e tollerabilità dei nutraceutici a base di berberina sono state considerate in un numero di studi insufficiente per poter definire l'assenza di effetti indesiderati. È nota invece la bassa biodisponibilità orale.
Le informazioni disponibili sono state giudicate da EFSA inadeguate a supportare il *claim* relativo a controllo/riduzione della colesterolemia. La *Food and Drug Administration* non ha ancora approvato l'impiego della berberina sia come farmaco sia come prodotto da banco.

Acidi grassi polinsaturi

Gli effetti più importanti sono quello ipocolesterolemizzante dell'acido linoleico omega-6 e ipotrigliceridemizzante degli omega-3 a lunga catena.

Tra i composti per i quali EFSA ha approvato l'utilizzo di *claim* di salute associati al profilo lipidico ci sono anche i grassi insaturi, o meglio, la sostituzione dei grassi saturi con grassi mono e polinsaturi, in relazione sia al mantenimento che alla riduzione della colesterolemia.
L'effetto di contribuire al mantenimento dei normali livelli di colesterolo nel sangue è stato invece attribuito sia all'acido linoleico, il precursore a 18 atomi di carbonio della serie omega-6, che all'acido alfa-linolenico, precursore della serie omega-3.
Per contribuire invece al mantenimento dei livelli normali di trigliceridi nel sangue, sono necessari 2 g/die di EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico) o del solo DHA. Una metanalisi di 36 studi randomizzati controllati ha dimostrato che dosaggi intorno ai 4 g/die sono in grado di ridurre del 34% la trigliceridemia in pazienti con valori uguali o superiori ai 177 mg/dL e del 25% in pazienti con livelli di trigliceridi inferiori [29]. Studi successivi hanno confermato tale effetto, in aggiunta ad altri più complessi, sempre associati alla riduzione del rischio cardiovascolare (ad

es. effetti antiaritmico, antitrombotico, antinfiammatorio) [30]. È importante sottolineare che i livelli di assunzione necessari per ottenere l'azione ipotrigliceridemizzante non sono raggiungibili con l'alimentazione, anche se ricca di pesce grasso, che rappresenta la maggiore fonte di EPA e DHA.
Sulla base delle evidenze disponibili EFSA ha autorizzato il *claim* relativo al mantenimento dei normali livelli di trigliceridi nel sangue per prodotti che apportano almeno 2 g/die di EPA e DHA in combinazione o del solo DHA, stabilendo che per integratori e alimenti fortificati è necessario precisare che i benefici si ottengono con un consumo giornaliero di 5 g [31]. A dosaggi tanto elevati è stata registrata la completa sicurezza anche in termini di funzionalità epatica, l'assenza di effetti indesiderati e di interazioni con farmaci. Ampiamente descritta in letteratura è infatti la co-somministrazione di omega-3 a lunga catena e statine in pazienti con ipertrigliceridemia e ad elevato rischio cardiovascolare.

Altri principi attivi

Dati promettenti vengono dalla letteratura più recente a favore di composti vegetali con caratteristiche diverse.

Il potenziale ipocolesterolemizzante di altri composti è stato oggetto di numerose ricerche negli ultimi anni, i cui risultati, ancorché non conclusivi, appaiono comunque interessanti per il possibile impiego come nutraceutici. Si tratta ad esempio della soia (*Glycine max*), i cui effetti sono stati associati al contenuto in isoflavoni, lecitina e alla frazione proteica, che promuoverebbe l'espressione del recettore per le LDL. In realtà l'entità della riduzione della colesterolemia in risposta all'assunzione di 25 g/die di proteine della soia sembra essere piuttosto contenuta (4-6%) [2].
Anche per i policosanoli, una miscela di alcoli alifatici a lunga catena contenuti ad esempio nella canna da zucchero e nelle patate, i risultati degli studi randomizzati sono piuttosto eterogenei. Sembra comunque che l'effetto sulla colesterolemia sia di tipo dose-dipendente a dosaggi compresi tra i 2 e i 40 mg/die [2].
Studi piuttosto recenti hanno inoltre dimostrato l'efficacia nel controllo del profilo lipidico anche di composti di natura fenolica, come i polifenoli del bergamotto [32].
Infine, stanno acquistando sempre maggiore visibilità le combinazioni di nutraceutici finalizzate al controllo della colesterolemia, mirate alla sinergia degli effetti ipocolesterolemizzanti e alla riduzione del dosaggio dei singoli componenti senza diminuirne l'efficacia [32].

Conclusioni

Le ricerche degli ultimi decenni supportano il ruolo dei nutraceutici nella gestione del profilo lipidico. Nonostante solo alcuni composti vegetali come i fitosteroli, alcune fibre solubili (beta-glucani da orzo e avena e pectine), gli estratti di riso rosso fermentato (per la presenza di monacolina K) e gli acidi grassi polinsaturi abbiano superato l'esame dell'EFSA e possano essere associati a *claim* relativi al mantenimento o alla riduzione della colesterolemia, dagli studi più recenti emergono dati promettenti anche per altri nutraceutici con caratteristiche e meccanismi d'azione differenti.

Box Effetto e condizioni d'uso di alcuni nutraceutici e categorie di alimenti per i quali *claim* nutrizionali e salutistici sono stati approvati da EFSA e autorizzati dalla Commissione Europea [18, 34-35].

Nutraceutico/categoria di alimenti	Effetto	Condizioni d'uso	Eventuali indicazioni obbligatorie
Monascus purpureus (riso rosso fermentato)	La monacolina K del riso rosso fermentato contribuisce al mantenimento delle concentrazioni fisiologiche di colesterolo nel sangue	Monacolina K: ≥10 mg/die	L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 10 mg di monacolina K da preparazioni di riso rosso fermentato
Beta-glucani	I beta-glucani contribuiscono alla riduzione/al mantenimento dei livelli di colesterolo nel sangue.	Beta-glucani: ≥1 g per porzione quantificata	L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione media giornaliera di 3 g di beta-glucani
Steroli e stanoli vegetali	Steroli/stanoli vegetali contribuiscono al mantenimento dei livelli di colesterolo nel sangue.	Steroli e stanoli vegetali: ≥0,8 g/die	L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di almeno 0,8 g di steroli/stanoli vegetali.
Steroli e stanoli vegetali	Steroli/stanoli vegetali contribuiscono alla riduzione dei livelli di colesterolo nel sangue. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatie coronariche	Steroli e stanoli vegetali: ≥1,5 g/die	L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 1,5-3 g di steroli/stanoli vegetali
Acido oleico	La sostituzione dei grassi saturi con grassi insaturi contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue. L'acido oleico è un grasso insaturo	Acidi grassi insaturi: ≥70% degli acidi grassi totali e ≥20% En	
Acido linoleico	L'acido linoleico contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue	Acido linoleico: ≥1,5 g/100 g e 1,5 g/100 kcal;	L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 10 g di acido linoleico
Acido alfa-linolenico	L'acido alfa-linolenico contribuisce al mantenimento di normali livelli di colesterolo nel sangue	Acido alfa-linolenico: ≥0,3 g/100 g e 0,3 g/100 kcal;	L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 2 g di acido alfa-linolenico
Alimenti a basso contenuto di acidi grassi saturi	La riduzione dell'assunzione di grassi saturi contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue	Acidi grassi saturi + acidi grassi trans: <1,5 g /100 g o 0,75 g/100 ml e ≤10% En	
Alimenti a ridotto contenuto di acidi grassi saturi	La riduzione dell'assunzione di grassi saturi contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue	Acidi grassi saturi+acidi grassi trans: -30% (almeno) rispetto ad un prodotto simile	
Acidi grassi monoinsaturi e/o polinsaturi	La sostituzione dei grassi saturi con grassi insaturi contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue	Acidi grassi insaturi: ≥70% degli acidi grassi totali e ≥20% En	
Acidi grassi monoinsaturi e/o polinsaturi	La sostituzione dei grassi saturi con grassi insaturi riduce i livelli di colesterolo nel sangue. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatie coronariche	Acidi grassi insaturi: ≥70% degli acidi grassi totali e ≥20% En (solo per oli e grassi)	

Bibliografia

[1] Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C et al. OsservatorioEpidemiologicoCardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: OsservatorioEpidemiologicoCardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. Eur J PrevCardiol. 2015; 22 (2 Suppl.): 9-37.
[2] Pirro M, Vetrani C, Bianchi C et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). NutrMetabCardiovasc Dis. 2017; 27: 2-17.
[3] Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. Pharmacol Res. 2010; 61: 193-9.
[4] Stitziel NO, Won HH, Morrison AC et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. N Engl J Med. 2014; 371: 2072-82.
[5] 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: 965-78.
[6] EFSA. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. The EFSA Journal. 2009; 1175: 1-9.
[7] 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: 214-9.
[8] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal. 2012; 10: 2693. [13 pp.].
[9] AbuMweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering effect of plant sterols. CurrAtheroscler Rep. 2008; 10: 467-72.
[10] Doornbos AM, Meynen EM, Duchateau GS, van der Knaap HC, Trautwein EA. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. Eur J ClinNutr. 2006; 60: 325-33.
[11] Gylling H, Plat J, Turley S et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2014; 232: 346-60.
[12] Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr et al. Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. JAMA. 1992; 267: 3317-25.
[13] Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J ClinNutr. 1999; 69: 30-42.
[14] Wood PJ, Tosh SM. Concerning the effects of oat and barley beta-glucan and molecular weight on blood lipids. Br J Nutr. 2008; 99: 691
[15] 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: 714-23.
[16] 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: 1413-21.
[17] Poli A, Marangoni F, Paoletti R et al. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008; 18: S1-16.
[18] Regulation EU. 432/2012. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. Official Journal of the European Union. 2012; L 136: 1-40.
[19] European Parliament and the Council. "Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006..." Off J Eur Union. 2011; 50: 18-63.
[20] 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: 1015-22.
[21] 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: 622-8.
[22] Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. AnnIntern Med. 2009; 150: 830-9.
[23] 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.
[24] 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: 1722-7.
[25] EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2011. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J. 2011; 9: 2304-20.
[26] Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies. Atherosclerosis. 2015; 243: 449-61.
[27] Mannarino MR, Ministrini S, Pirro M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. Eur J Intern Med. 2014; 25: 592-9.
[28] Dong H, Zhao Y, Zhao L, Fuer L. The effects of berberine on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Planta Med. 2013; 79: 437-46.
[29] Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr. 1997; 65(5 Suppl.): 1645S-1654S.
[30] Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. JAMA. 2006; 296: 1885-99.
[31] COMMISSION REGULATION (EU) No 536/2013 of 11 June 2013 amending Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. Off J Eur Union. 2013; 160: 4-8.
[32] Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, Li Volti G, Al-Rasadi K, Katsiki N, Mikhailidis DP, Montalto G, Ivanova E, Orekhov AN, Rizzo M. The effect of bergamot on dyslipidemia. Phytomedicine. 2016; 23: 1175-81.
[33] Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2016; 110: 76-88.
[34] COMMISSION REGULATION (EU) No 116/2010 of 9 February 2010 amending Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council with regard to the list of nutrition claims. Off J Eur Union. 2010; 37: m16-18.
[35] COMMISSION REGULATION (EU) No 1047/2012 of 8 November 2012 amending Regulation (EC) No 1924/2006 with regard to the list of nutrition claims. Off J Eur Union. 2012; 310: 36-37.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA METABOLICA

NUTRACEUTICI: RUOLO POTENZIALE NEL TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ
Nutraceuticals: potential role in treating obesity

Lorenzo Maria Donini, Anna Maria Giusti

Università Sapienza di Roma, Dip Medicina Sperimentale, Unità di Ricerca di Scienza dell'Alimentazione e Nutrizione Umana

Keywords
Obesity
Nutraceutical

Abstract
According to the World Health Organization, two billion people are overweight or obese all over the world. These data show a huge increase of prevalence compared to the last twenty years of past century. The high prevalence of obesity has important consequences on health status of the population with a significant economic impact on society.
In the last 20 years a certain number of nutraceutical supplements have been proposed with the aim of allowing a significant weight loss in the absence of important side effects.
Although the presence of a rationale for proposing some of these nutraceuticals for the treatment of overweight/obesity, at the moment, unfortunately, solid scientific evidence is lacking, while in some cases health risks have been highlighted. Further high quality scientific studies are necessary to highlight the advantages and the limits of the use of nutraceuticals in the treatment of obesity.

Introduzione

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, a livello globale sono quasi due miliardi le persone adulte sovrappeso od obese. Si tratta di valori raddoppiati rispetto al 1980, e le proiezioni stimano un aumento sia del dato epidemiologico che delle ricadute economiche sulla società.

L'obesità è la più diffusa malattia metabolica nel mondo occidentale [1]. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), nel 2014 oltre 1,9 miliardi di adulti e 41 milioni di bambini al di sotto dei 5 anni di età erano in sovrappeso o affetti da obesità [2]. In Europa, circa il 50% della popolazione adulta è in sovrappeso, mentre il 30% è obeso, con una maggiore prevalenza nei Paesi dell'est e del sud Europa e con una lieve prevalenza nelle donne rispetto agli uomini [3]. In Italia, dall'Indagine Multiscopo dell'Istat emerge che, nel 2015, il 45,1% della popolazione oltre i 18 anni è in eccesso di peso (35,3% in sovrappeso, 9,8% obeso), con tendenza crescente nel tempo, soprattutto tra i maschi (da 51,2% nel 2001 a 54,8% nel 2015) [4].
Questi dati sono allarmanti, tenendo conto del fatto che l'aumento patologico del peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo influisce negativamente sullo stato di salute e che le malattie associate all'obesità, soprattutto cardiovascolari, rappresentano le principali cause di morte in Italia e causano un costo sanitario non indifferente, costo che aumenta proporzionalmente al BMI (indice di massa corporea): 480 euro/anno pro-capite di un soggetto normopeso vs 580-1080 euro/anno pro capite di un soggetto con obesità [5].
Uno stile di vita "biologicamente" corretto (alimentazione secondo le linee guida accreditate e adeguato livello di attività fisica) rimane la pietra angolare di un efficace trattamento dell'obesità. D'altro canto il recupero e il mantenimento di un corretto stile di vita sono difficili da realizzare. Per tale motivo, accanto ai trattamenti farmacologici e di chirurgia bariatrica, da qualche tempo sono stati proposti sul mercato integratori/supplementi con azione nutraceutica che, con vari meccanismi, sembrano essere in grado di favorire una rilevante perdita di peso in assenza di significativi

Corrispondenza: Lorenzo M Donini. Università Sapienza di Roma, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Unità di Ricerca di Scienza dell'Alimentazione e Nutrizione Umana.
E-mail: lorenzomaria.donini@uniroma1.it

effetti collaterali. Il valore di mercato di tali prodotti è cresciuto vertiginosamente, raggiungendo oltre un milione di dollari nel 2015 per il solo mercato statunitense, con un tasso di crescita previsto nel periodo 2015-2025 del 7,4% [6, 7].
Sul mercato sono stati individuati oltre 50 integratori e più di 125 combinazioni di sostanze proposte per il trattamento di sovrappeso/obesità. Le motivazioni riferite dai consumatori che li hanno portati a farne uso sono diverse: lo stigma sociale nei confronti dell'obesità, la ricerca di una soluzione miracolistica e definitiva, una maggiore "facilità d'uso" rispetto al cambiamento di stile di vita, la possibilità di procurarsene senza necessità di una prescrizione medica, la spinta della pubblicità, il fatto che molti sono proposti come rimedi "naturali" e la convinzione che naturale equivalga a "sicuro" [8].
L'uso di integratori per perdere peso sembra essere comune tra molti segmenti della popolazione adulta degli Stati Uniti. Molti ne fanno uso per tempi lunghi e tendono a non trasferire questa informazione al medico di riferimento, malgrado questi preparati possano contenere sostanze con azione farmacologica che possono interferire con lo stato di salute e/o con altre terapie in atto [9, 10].

Da qualche tempo sono stati proposti sul mercato integratori/supplementi con azione nutraceutica che, con vari meccanismi, sembrano essere in grado di favorire una rilevante perdita di peso in assenza di significativi effetti collaterali.

I meccanismi d'azione proposti per i differenti nutraceutici antiobesità sono l'incremento del dispendio energetico (obbligatorio) (*up-regulation* dell'espressione genica della UCP-1 - *uncoupling protein 1*), la diminuzione del senso di fame (l'incremento del tono noradrenergico comporta un aumento del senso di sazietà e del dispendio energetico e un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi), l'azione inibitoria dell'attività lipasica (con riduzione dell'assorbimento dei grassi), l'azione regolatoria sulla differenziazione degli adipociti (con blocco della attività di alcuni fattori di trascrizione C/EBP - *CCAAT/enhancer binding protein beta* e PPAR -*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) o un'azione diretta sui sistemi di regolazione del metabolismo lipidico (un incremento della lipolisi, attraverso, ad esempio, l'attivazione della *adenosine monophosphate-activated protein kinase* - AMPK comporta l'idrolisi dei trigliceridi e di conseguenza una minore possibilità di accumulo degli stessi). Da notare che molti di questi studi, soprattutto quelli che coinvolgono processi biochimici e di differenziazione cellulare, sono stati svolti su modelli animali e il passaggio all'uomo non necessariamente può dare risultati analoghi [11].
I nutraceutici proposti sono in genere derivati da piante (frutta - agrumi e frutti di bosco ad esempio, ortaggi [soia], semi e spezie [foglie di te]) particolarmente ricche in sostanze bioattive:

- *Phytochemicals* quali acidi fenolici e polifenoli (l'acido ferulico ad esempio sembra essere in grado di inibire la biosintesi di acidi grassi), flavonoidi (in grado di modulare diversi *pathway* coinvolti nella digestione dei carboidrati, il deposito di acidi grassi, la produzione di insulina e l'*uptake* cellulare di glucosio), fitosteroli (in grado di inibire l'assorbimento di acidi grassi e di colesterolo a livello intestinale), alcaloidi quali la capsaicina e la caffeina (in grado di aumentare il dispendio energetico, di ridurre l'appetito, di inibire la differenziazione degli adipociti e la lipasi pancreatica);
- fibra solubile (ricca in pectine, gomme e mucillagini) e fibra insolubile (cellulosa) in grado di favorire una perdita di peso con diversi meccanismi: sostituzione di nutrienti a più alto contenuto energetico, rallentamento/inibizione dell'assorbimento di nutrienti a livello intestinale, effetto saziante;
- acidi grassi insaturi che possono ridurre l'azione di alcuni enzimi responsabili della sintesi di acidi grassi (*fatty acid synthase and stearoyl-CoA desaturase-1*), favorire l'ossidazione lipidica e la termogenesi;
- proteine (effetto saziante e maggiore effetto termogenetico, induzione della sintesi del peptide-tirosina-tirosina, PYY);
- calcio (un'aumentata introduzione di calcio facilita una maggiore escrezione fecale di grassi – formazione di saponi insolubili Ca-acido grasso, e/o legame con acidi biliari) ed un maggior dispendio energetico;
- probiotici: alcuni microorganismi (*Escherichia Coli* e *Enterobacter Cloaca,* ad esempio) sembrano essere in grado di favorire la comparsa di diabete mellito e obesità. I probiotici possono contribuire a contrastare la proliferazione di microrganismi sfavorevoli, a modulare l'appetito, a inibire l'assorbimento degli acidi grassi, a favorire l'omeostasi e l'integrità della mucosa intestinale, a ridurre lo stato infiammatorio.

Accanto a lavori della letteratura che vedono nei nutraceutici prodotti utili e affidabili nel trattamento dell'obesità [12], la maggior parte dei lavori conferma che al momento i risultati non consentono di arrivare a conclusioni univoche e definitive. Ciò in relazione alla numerosità dei prodotti proposti e alla qualità degli studi (spesso condotti su popolazioni diverse e con dimensioni campionarie esigue, con metodiche e dosaggi difficilmente confrontabili, con durata degli studi molto variabile) [8]. Già qualche tempo fa l'efficacia del cromo, dell'acido linoleico coniugato (CLA), del ginseng, del glucomannano, del tè verde, della carnitina, dello *psyllium*, dell'*Hypericum perforatum* (*St. John's wort*) sono stati messi in dubbio e il loro uso sconsigliato [8].
Alcune revisioni della letteratura hanno tentato di "mettere ordine" nel mondo dei nutraceutici destinati al trattamento dell'obesità, ma anche qui i risultati non sono univoci. In una revisione condotta da Hasani-Ranjbar et al. (33 lavori pubblicati dal 2008 al 2012), gli Autori arrivano alla conclusione che alcuni prodotti vegetali (*Nigella sativa*, *Camelia Synensis*, tè verde, tè nero e cinesi) sembrano avere una discreta efficacia nel trattamento dell'obesità. L'entità dell'effetto di queste piante medicinali è però un punto critico in tutti gli studi che rende problematica l'interpretazione dei risultati ottenuti. Anche se non vengono riportati effetti collaterali negli studi selezionati, gli Autori ritengono che la sicurezza d'uso di queste piante debba ancora essere chiarita attraverso ulteriori studi a lungo termine [13]. Un'altra revisione della letteratura su alcune specie botaniche (*Camellia sinensis*, *Caralluma fimbriata*, *Citrus aurantium*, *Coleus forskohlii*, *Garcinia cambogia* e *Phaseolus vulgaris*) ha messo in evidenza come queste (sia sotto forma di estratti grezzi, sia come composti isolati) abbiano dimostrato in alcuni studi di avere potenziali effetti terapeutici in relazione al controllo dell'appetito e alla perdita di peso. Gli Autori concludono però affermando la necessità di proseguire gli studi per meglio definire l'entità degli effetti, il dosaggio ottimale, i meccanismi di azione, la sicurezza a lungo termine e i potenziali effetti collaterali [14]. Nella revisione di Esteghamati et al. [15] dedicata a verificare l'efficacia e la sicurezza d'uso di tutte le procedure di medicina complementare e alternativa (prodotti botanici, agopuntura, medicina estetica), gli Autori arrivano alla conclusione che le evidenze sono mancanti o clinicamente insignificanti, di poco superiori al placebo in molti casi. Spesso gli studi hanno uno scarso valore metodologico e una durata insufficiente, mancano di un adeguato follow-up, hanno una dimensione campionaria insufficiente ed end-point ambigui. Di nuovo, secondo gli Autori, sono necessari studi di maggior valore metodologico per valutare efficacia, sicurezza, dosaggi, effetti collaterali.
I problemi di sicurezza d'uso già da tempo posti non sembrano ancora adeguatamente definiti. Rimane il problema di sostanze spesso non adeguatamente studiate dal punto di vista farmacologico il cui uso è spesso fuori controllo [16]. La *Food and Drug Administration* statunitense ha vietato il ricorso a prodotti contenenti efedra-caffeina. Dubbi esistono anche sulla sicurezza d'uso di altri prodotti quali, ad esempio, l'*Hypericum perforatum* ed il cromo per prolungati periodi d'uso [8].
In conclusione, se esiste un razionale per proporre alcuni nutraceutici tra gli strumenti che possono coadiuvare il trattamento di sovrappeso/obesità, al momento purtroppo non esistono molte evidenze scientifiche solide, mentre in alcuni casi sono stati messi in evidenza rischi per la salute.
È un mondo, quello dei nutraceutici, che necessita di studi più accurati che tra l'altro contribuiscano a sfatare alcuni miti infondati e dannosi: alimenti (e sostanze in essi contenute), che, in assenza di qualsiasi supporto scientifico, sono pubblicizzati come in grado di far perdere peso (pompelmo, ananas, mele, cetrioli, pane integrale...) o che propongono una perdita di peso, ma non di massa grassa (con rischio di disidratazione e/o sarcopenia) [17].

Sebbene esista un razionale per proporre alcuni nutraceutici tra gli strumenti che possono coadiuvare il trattamento di sovrappeso/obesità, al momento purtroppo non esistono molte evidenze scientifiche solide, mentre in alcuni casi sono stati messi in evidenza rischi per la salute.

Box Nutraceutici: meccanismo d'azione ipotizzati nel trattamento del sovrappeso/obesità.

Nutraceutici	Meccanismi d'azione ipotizzati
Phytochemicals (polifenoli, flavonoidi, fitosteroli, alcaloidi)	- inibizione della biosintesi di acidi grassi e/o dell'assorbimento di acidi grassi e di colesterolo a livello intestinale - modulazione di diversi *pathway* coinvolti nella digestione dei carboidrati, il deposito di acidi grassi, la produzione di insulina e l'*uptake* cellulare di glucosio - aumento del dispendio energetico, - riduzione dell'appetito - inibizione della differenziazione degli adipociti e della lipasi pancreatica
Fibra solubile (ricca in pectine, gomme e mucillagini) e fibra insolubile (cellulosa, ...)	- sostituzione di nutrienti a più alto contenuto energetico in dieta - rallentamento/inibizione dell'assorbimento di nutrienti a livello intestinale - effetto saziante
Acidi grassi insaturi	- riduzione dell'azione di alcuni enzimi responsabili della sintesi di acidi grassi - incremento dell'ossidazione lipidica e della termogenesi
Proteine	- effetto saziante - effetto termogenetico - induzione della sintesi del peptide-tirosina-tirosina, PYY
Calcio	- escrezione fecale di grassi - effetto termogenetico
Probiotici	- contrasto alla proliferazione di microrganismi sfavorevoli - modulazione dell'appetito - inibizione dell'assorbimento degli acidi grassi - azione favorente l'omeostasi e l'integrità della mucosa intestinale - riduzione dello stato infiammatorio.

Bibliografia

[1] Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2004; 18: 1125-1146.
[2] Obesity and overweight. World Health Organization (WHO) Fact sheet, June 2016, www.who.int
[3] Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States (2013), www.who.int.
[4] Indagine Multiscopo Istat "Aspetti della vita quotidiana" 26 luglio 2016.
[5] Vincenzo Atella e Joanna Kopinska. I costi dell'obesità. Fondazione Economia "Tor Vergata", Istituto Superiore di Sanità e Società Italiana di Medicina Generale. Ottobre 2012.
[6] Bloomer RJ, Canale RE, Blankenship MM. Hammond KG. Fisher-Wellman KH, Schilling BK. Effect of the dietary supplement meltdown on catecholamine secretion, markers of lipolysis, and metabolic rate in men and women: A randomized, placebo controlled, cross-over study. Lipids Health Dis. 2009.
[7] Dietary Supplements Market-Driven by Increasing Demand for Health Products: Global Industry Analysis and Opportunity Assessment 2015-2025. Available online: http://www.futuremarketinsights.com/reports/dietary-supplements-market (accessed on 20 August 2016).
[8] Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common dietary supplements for weight loss. Am Fam Phys. 2004; 70: 1731-8.
[9] Michels Blanck H, Serdula MK, Gillespie C, Galuska DA, Sharpe PA, Conway JM, Kettel Khan L, Ainsworth BE. Use of Non prescription Dietary Supplements for Weight Loss Is Common among Americans. J Am Diet Assoc. 2007; 107: 441-7
[10] Sun NN, Wu TY, Chau CF. Natural Dietary and Herbal Products in Anti-Obesity Treatment. Molecules. 2016; 21: 1351.
[11] Colitti M, Grasso S. Nutraceuticals and regulation of adipocyte life: premises and promises. Bio Factors. 2014; 40: 398-418.
[12] Vasudeva N, Yadav N, Sharma SK. Natural products: a safest approach for obesity. Clin J Integr Med. 2012; 18: 473-480.
[13] Hasani-Ranjbar S, Jouyandeh Z, Abdollahi M. A systematic review of anti-obesity medicinal plants - an update. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2013; 12: 2-10.
[14] Astell KJ, Mathai ML, Su XQ. A Review on Botanical Species and Chemical Compounds with Appetite Suppressing Properties for Body Weight Control. Plant Foods Hum Nutr. 2013; 68: 213-221.
[15] Esteghamati A, Mazaheri T, Vahidi Rad M, Noshad S. Complementary and Alternative Medicine for the Treatment of Obesity: A Critical Review. Int J Endocrinol Metab. 2015; 13: e19678.
[16] Dwyer JT, Allison DB, Coates PM: Dietary Supplements in Weight Reduction. J Am Diet Assoc. 2005; 105: S80-S86.
[17] Zamora S, Perez-Llamas N, Perez-Llams F. Errors and myths in feeding and nutrition: impact on the problesm of obesity. Nutr Hosp. 2013; 28 (Supl. 5): 81-88.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA SISTEMA NERVOSO

NUTRACEUTICI PER IL MANTENIMENTO DELLA SALUTE CEREBRALE E IL TRATTAMENTO DI MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Nutraceuticals for maintenance of normal brain health and treatment of neurodegenerative diseases

Gloria Brombo, Francesco Bonetti e Giovanni Zuliani

Università degli Studi di Ferrara, U.O. di Medicina Interna Universitaria, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale

Keywords
Nutraceuticals
Medical foods
Nootropics
Dementia
Cognitive impairment

Abstract
The activity of central nervous system relies on a complex machinery in which structure and function are strictly connected. To maintain and promote brain health it is of primary importance to ensure the intake of the dietary elements required for a normal neuronal function before aiming to improving it. Moreover, it is to consider that these elements cannot substitute the daily stimulation required to ensure the trophism of central nervous system produced by a physically and intellectually active life. On this basis, a nutraceutical approach useful to improve cognition has to take into account primarily a sufficient dietary intake of vitamins (especially B group ones, which surely generate cognitive symptoms when deficient) and an adequate choice of type and sources of micro- and macronutrients (the intake of mono- and polyunsaturated fatty acids has been associated with better cognitive performances, moreover a Mediterranean-like diet is also associated with prevention of cognitive decline and dementia). Among substances commonly used to treat cognitive decline, the most supported by evidences are choline mimetics and inhibitors of acetylcholinesterase that boost brain cholinergic activity. The use of Ginkgo biloba extracts (that ameliorate cerebral circulation) is also supported by encouraging evidences. These considerations apply to a lesser degree to the use of homotaurine (that is supposed to be anti-amylodogenic and agonist of gabaergic systems), a promising substance that probably requires better designed studies to gain a solid place in clinical practice. In recent years, medical foods as Fortasyn Connect (that is intended to ameliorate neuronal plasticity) have introduced a new and more holistic approach to cognitive disorders, but more evidences are required to adequately assess its impact on cognitive decline and dementia.

Introduzione

Nella stessa parola "nutraceutica" (da "nutrizione" e "farmaceutica") è insita l'azione farmacologica di alcuni elementi nutrizionali che vengono identificati come utili per la prevenzione o la cura di condizioni o malattie. Parlando di "neuro-nutraceutica" è possibile innanzitutto distinguere:
a) nutraceutici con proprietà utili al mantenimento della normale funzione del sistema nervoso centrale (SNC);
b) nutraceutici con proprietà utili nel trattamento delle patologie che possono compromettere le funzioni cognitive (o con effetti nootropi sul soggetto sano).
Interpretando modernamente il concetto di salute, intesa come mantenimento e promozione del benessere psico-fisico, è necessario contestualizzare il possibile intervento medico al funzionamento del SNC. Struttura e funzione sembrano essere due elementi fortemente interconnessi quando si parla di sviluppo e trofismo del SNC.

Corrispondenza: Gloria Brombo. Università degli Studi di Ferrara, Via Aldo Moro, 8 - 44124 Ferrara.
E-mail: g.brombo@gmail.com

Alla luce del continuo rimaneggiamento sinaptico, il "mantenimento" delle funzioni cognitive nel corso della vita assume un aspetto assai dinamico [1]. Quando stimolati, i percorsi neurali subiscono modificazioni positive (trofismo e arricchimento delle connessioni/complessità delle reti), mentre si impoveriscono e atrofizzano se l'attività si riduce o diventa scarsamente strutturata (sia da carenza di stimoli ambientali che da danno strutturale). Così per la salute del SNC sono necessari:

1. il mantenimento di un adeguato trofismo neuronale e una buona integrità delle reti neurali (salute anatomica del SNC);
2. l'adeguata attività delle suddette reti, affinché si rafforzino e strutturino le architetture funzionalmente efficaci e si ottimizzi lo sviluppo dei sistemi più utilizzati (salute funzionale del SNC).

In termini clinici, si può tradurre la precedente affermazione in due azioni: prevenzione delle patologie (anche sistemiche) che compromettono la vascolarizzazione del SNC, ne alterano il metabolismo o producono infiammazione (es. aterosclerosi, diabete, multimorbilità, tossicosi endogene/esogene, carenze di elementi essenziali); promozione di una adeguata attività cerebrale (coinvolgimento quotidiano in attività stimolanti, miglioramento del flusso cerebrale, della neurotrasmissione e del metabolismo neuronale).

Neurogenesi e neuroplasticità, che sembrano contribuire al mantenimento di un adeguato livello cognitivo anche in età adulta/avanzata, sono "stimolate" da una vita attiva sia fisicamente che intellettualmente, ma non possono tuttavia prescindere dal substrato di una buona funzione neuronale. Pertanto, l'effetto dei nootropi (farmaci che migliorano le capacità cognitive, come gli anticolinesterasici) può essere vanificato se sono carenti/assenti alcuni elementi essenziali per il funzionamento del SNC e per il mantenimento della sua architettura (vitamine, precursori dei fosfolipidi e dei neurotrasmettitori), oppure quando il danno sia così esteso da compromettere irreversibilmente la funzione. In questo ambito la nutraceutica offre possibili spunti di intervento, alcuni ormai consolidati, altri (la maggior parte) promettenti in ambito pre-clinico, ma attualmente privi di solide evidenze nell'uomo.

Principi attivi di formulazioni nutraceutiche comunemente utilizzati nel trattamento del declino cognitivo

Il declino cognitivo è una condizione clinica di variabile entità spesso profondamente invalidante. Accanto alle terapie tradizionali si fanno sempre più strada approcci terapeutici alternativi o complementari quali la nutraceutica.

L'epidemiologia delle demenze vede la malattia di Alzheimer (AD) e, in minor misura, la demenza vascolare (VD) come principali cause di declino cognitivo età correlato. Da molti anni è discussa la possibile condivisione, da parte di AD e VD, di numerosi fattori eziopatogenetici (es. ipertensione, diabete, fumo, ecc.) [2]; sicuramente, il danno vascolare contribuisce all'aggravamento e alla "slatentizzazione" delle manifestazioni cliniche dell'AD [3]. I nutraceutici disponibili per il trattamento del declino cognitivo senile mirano pertanto a compensare le principali manifestazioni cliniche dell'AD attraverso un potenziamento del sistema colinergico e il contenimento della deposizione di amiloide nel SNC, oltre a mantenere l'integrità del sistema cerebrovascolare favorendo il flusso ematico locale.

Sostanze ad azione sul sistema colinergico (colina e sostanze ad azione anticolinesterasica)

L'acetilcolina è uno dei neurotrasmettitori più rappresentati a livello del SNC e ricopre un ruolo cruciale nel mantenimento delle funzioni cognitive. Nei pazienti affetti da AD la trasmissione colinergica risulta severamente compromessa; per questo motivo, un potenziamento del sistema colinergico rappresenta un approccio terapeutico razionale in questa patologia. I due principali approcci terapeutici sono l'aumento della produzione di acetilcolina, indotto dalla somministrazione di precursori, e l'aumento della persistenza sinaptica del neurotrasmettitore, tramite l'impiego di inibitori delle acetilcolinesterasi, gli enzimi responsabili della clearance sinaptica dell'acetilcolina. La colina alfoscerato, precursore dell'acetilcolina somministrato alla dose di 1200 mg/die in tre somministrazioni, ha mostrato un miglioramento della performance alla testistica neuropsicologica rispetto al placebo, sia dopo tre che sei mesi di trattamento [4]. Nel trial ASCOMALVA (*Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease*) la colina alfoscerato (1200 mg/die) associata agli anticolinesterasici ha dimostrato migliori risultati

rispetto alla sola terapia anticolinesterasica con rallentamento della progressione del deficit cognitivo [5], riduzione dei disturbi comportamentali [6] e del quadro di apatia [7] in pazienti affetti da AD con componente vascolare. Per quanto riguarda gli anticolinesterasici invece è opportuno ricordare che la galantamina, un alcaloide estratto da diverse piante della famiglia delle Amarillidacee e ampiamente usato nella medicina tradizionale in oriente, è oggi (nella sua forma sintetica) uno dei farmaci approvati per il trattamento dell'AD. Negli ultimi anni sono stati commercializzati integratori contenenti estratti di piante con simile attività anticolinesterasica. Tra i più promettenti gli estratti di *Bacopa monnieri* (possibile efficacia emersa da una piccola metanalisi) [8], di alcune specie di Salvia (risultati positivi sulle funzioni cognitive in piccoli trial su pazienti con AD e su adulti sani) [9-11] e di *Huperzia serrata* (possibile efficacia nel trattamento dei sintomi dell'AD) [12]. Nonostante il solido razionale dell'impiego di questi estratti nel trattamento del declino cognitivo e i dati incoraggianti provenienti dalle prime evidenze, sono tuttavia necessari ulteriori studi per definire dosaggi ed efficacia di queste sostanze.

Sostanze ad attività anti-amiloidogenica (omotaurina)

L'omotaurina, composto isolato da diverse specie di alghe marine rosse, sembra avere una discreta attività nel ridurre la tossicità indotta dalla beta-amiloide (Aβ). In modelli animali, il meccanismo di azione sembra consistere nella proprietà di agonista dei recettori per l'acido γ-amino-butirrico (GABA) e in una (non completamente spiegata) riduzione delle concentrazioni di Aβ40-42 nel SNC [13]. Purtroppo, i risultati dei trial condotti sull'uomo sono stati messi in discussione per problemi statistici. Tuttavia, i dati dello studio ALPHASE (più di mille soggetti con AD lieve-moderata, seguiti per 18 mesi) suggeriscono che la somministrazione dell'analogo sintetico dell'omotaurina, il tramiprosato, al dosaggio di 300 mg/die in 2 somministrazioni, può avere effetti benefici in termini di minor riduzione del volume ippocampale (misurato con RM) e di ridotta progressione del deficit cognitivo. L'effetto sarebbe più marcato nei pazienti portatori dell'allele 4 dell'apoliproteina E (noto fattore di rischio per AD) [14, 15]. Sono necessari ulteriori trial per confermare i possibili benefici di omotaurina; un piccolissimo trial (11 pazienti vs 22 controlli) ha riportato un possibile beneficio in termini di prevenzione dell'atrofia ippocampale e del deficit mnesico in soggetti con *mild cognitive impairment* (MCI) amnestico [16]. Interpretando i risultati di uno studio neurofisiologico del 2014 (10 pazienti con MCI), Martorana e colleghi suggeriscono che gli effetti del farmaco (100 mg/die per 4 settimane) siano da attribuire più ad una modulazione GABA-mediata dell'attività corticale inibitoria, con miglioramento della trasmissione colinergica, che all'attività anti-amiloidogenica della sostanza [17].

Modulatori del flusso cerebrale (Ginkgo biloba e polifenoli)

Tra gli estratti di piante più impiegati nella terapia del declino cognitivo, sono sicuramente da citare quelli di *Ginkgo biloba*, in uso ormai da molti anni in ambito clinico. Le sue foglie contengono un'elevata concentrazione di terpeni e flavonoidi, con proprietà di modulazione del flusso cerebrale ed antiossidanti [18], che si uniscono ad altri effetti benefici riscontrati in studi pre-clinici, possibilmente sinergici nel trattamento della neurodegenerazione [19]. Alcune recenti metanalisi depongono a favore di un effetto positivo (in termini di performance cognitiva e disturbi comportamentali) dell'estratto di Ginkgo biloba (EGB-761) in pazienti con declino cognitivo lieve o AD [20, 21]; in particolare, sembra che l'impatto della terapia sia significativo per dosaggi superiori ai 200 mg/die [20, 21].

I flavonoidi e più in generale i polifenoli di origine vegetale (tra cui anche curcumina e resveratrolo) hanno mostrato ottimi risultati negli studi pre-clinici, migliorando la perfusione cerebrale e dimostrando ulteriori attività benefiche tra cui il controllo dell'infiammazione, dello stress ossidativo e del carico di amiloide [22]. Alcuni di essi raggiungono sicuramente il SNC e migliorano le performance cognitive nei modelli animali [23]; tuttavia, i trial randomizzati controllati con polifenoli condotti sull'uomo sono pochi e di piccole dimensioni, hanno spesso valutato gli effetti di integrazioni con alimenti contenenti (anche) la sostanza da studiare e non hanno dato purtroppo risultati univoci [24-26].

Micronutrienti con possibile attività neuroprotettiva

Alcuni studi hanno fornito dati contrastanti in merito all'azione protettiva sulla funzionalità cerebrale di omega-3, vitamine del gruppo B e altri antiossidanti.

A differenza dei nutraceutici specificamente studiati per la loro possibile attività nootropica, vi sono molte sostanze che rappresentano insostituibili precursori di composti fondamentali per il metabolismo neuronale e il mantenimento della salute cerebrale. Alcune di esse sono meritevoli di essere citate sia per il loro apporto fondamentale al funzionamento del SNC che per le ripercussioni assai deleterie sulla cognitività che sicuramente implica una eventuale loro carenza.

Acidi grassi mono- e polinsaturi

Da tempo sta emergendo l'importanza della frazione lipidica degli alimenti come possibile modulatore nello sviluppo di patologie croniche, prevalentemente in ambito cardiovascolare e cognitivo. Per quanto riguarda la performance cognitiva, essa sembra essere correlata negativamente con l'introito di acidi grassi saturi (SFA), mentre sembra essere positivamente associata a quello di acidi grassi mono- (MUFA) e polinsaturi (PUFA, ω-3 ed ω-6), le cui principali fonti alimentari sono il pesce e gli oli vegetali [27]. Diete con un elevato rapporto PUFA/SFA sono state associate a miglior metabolismo cerebrale [28]; inoltre, l'introito di PUFA e il rapporto PUFA/SFA e ω-3/ω-6 sembrano modulare l'infiammazione e il danno vascolare nel SNC [29]. L'assunzione con la dieta di acido docosaesaenoico (DHA) presenta notevole rilevanza per la sintesi dei fosfolipidi che vanno a formare la membrana neuronale che è importantissima nella modulazione del segnale, nel funzionamento delle sinapsi e nei processi di neuroplasticità [29].
Due recenti metanalisi hanno mostrato gli effetti benefici apportati dall'introito di pesce con la dieta (>100g/settimana) in termini di prevenzione della AD (RR 0,89; IC 95% 0,79-0,99) [30] così come dell'introito di DHA, in termini di prevenzione di demenza da tutte le cause (RR 0,86; IC 95% 0,76-0,96) [31]. L'incapacità, da parte dei trial clinici, di dimostrare in modo convincente l'effetto di integratori contenenti ω-3 sulle funzioni cognitive potrebbe essere imputabile al modo/tempo di somministrazione dei supplementi oltre che ad altri fattori possibilmente associati all'introito alimentare di PUFA (ma assenti nei supplementi) [29].

Vitamine ed antiossidanti

Tra le vitamine sono sicuramente meritevoli di menzione le vitamine del gruppo B, specialmente folati, vitamina B6 e B12, essenziali nella clearance dell'omocisteina (metabolita intermedio del metabolismo della metionina con effetti neurotossici) [32] e nella rigenerazione della S-adenosil-metionina (SAM, importante donatore di metili per reazioni enzimatiche con un forte impatto sulla metilazione del DNA, possibilmente coinvolto in processi neurodegenerativi) [33]. A fronte di un solido background teorico, al momento le metanalisi su studi di intervento che esplorano l'effetto dell'integrazione "aprioristica" di queste vitamine sulle funzioni cognitive non hanno mostrato particolare efficacia [34, 35]. Quello che si può affermare con sicurezza è che si tratta di sostanze essenziali per il normale funzionamento neuronale; inoltre, le manifestazioni da carenza di molte vitamine del gruppo B hanno conseguenze cognitive e comportamentali ben note da decenni e per questo andrebbero accuratamente prevenute. Anche la carenza di vitamina D sembra associarsi a declino cognitivo, almeno parzialmente reversibile dopo reintegro [36]. Nonostante i loro effetti antiossidanti e il loro possibile ruolo nella prevenzione del danno neuronale, non vi sono forti e sicure raccomandazioni per la somministrazione di vitamine A, C ed E per il trattamento del declino cognitivo, in assenza di una loro carenza nutrizionale.

Medical foods

Una relativa novità dell'ultima decade è il confezionamento di cibi specificamente progettati per il miglioramento delle performance cognitive. Tra i più promettenti il *Fortasyn Connect (Souvenaid®)* contenente diverse sostanze ad attività neuro protettiva (tra cui colina, uridina monofosfato - UMP e PUFA) che ha mostrato, in modelli animali, una discreta capacità di indurre fenomeni di neuroplasticità [37]. L'assunzione di un flacone al giorno di questo *medical food* sembra essere ben tollerata [38] e sebbene al momento non abbia mostrato risultati eclatanti, essa sembra avere effetti

benefici nei pazienti con AD lieve-moderata, almeno in alcuni domini cognitivi [39] e forse anche in termini di rimaneggiamento delle reti neurali [40].

Conclusioni

Ad oggi il mondo della "neuro-nutraceutica" offre buoni spunti di ricerca e nel prossimo futuro potrebbe aprire finestre interessanti su trattamenti efficaci e sicuri, anche in pazienti con demenza già diagnosticata. Molte sostanze di origine alimentare sono potenzialmente utili nella prevenzione e nel trattamento del declino cognitivo negli studi pre-clinici; tuttavia, ulteriori studi sono necessari per confermare il loro effetto benefico nell'uomo. Al momento, la raccomandazione più forte in termini comportamentali e nutrizionali è quella di adottare uno stile di vita attivo assieme ad una dieta con le caratteristiche della dieta mediterranea (possibilmente arricchita di noci ed olio di oliva) [41-45] quando ancora permane una buona riserva cognitiva.

Box Nutraceutici per la neuroprotezione e il trattamento delle malattie neurodegenerative

NUTRACEUTICI	INDICAZIONI (POSSIBILI EFFETTI CLINICI: SINTESI DELLE EVIDENZE)
Colina alfoscerato	Miglioramento della performance cognitiva di pazienti con AD lieve-moderata in monoterapia Miglioramento della performance cognitiva, dell'apatia e dei disturbi comportamentali in associazione ad anticolinesterasici in pazienti con AD e componente vascolare
Anticolinesterasici	
Galantamina	Miglioramento della performance cognitiva in pazienti con AD
Bacopa monnieri	Miglioramento della performance cognitiva in soggetti sani e in pazienti con deficit mnesici
Huperzia serrata	Miglioramento della performance cognitiva in pazienti con AD
Salvia officinalis	Miglioramento della performance cognitiva in pazienti con AD lieve-moderata
Salvia lavandulaefolia	Miglioramento della performance cognitiva e dell'umore in adulti sani
Omotaurina	Rallentamento della progressione dell'atrofia ippocampale e del deficit cognitivo in pazienti con AD lieve-moderata e MCI
Ginkgo biloba	Miglioramento della performance cognitiva e dei disturbi comportamentali in pazienti con AD e MCI
Polifenoli	Miglioramento della perfusione cerebrale e possibile rallentamento del deficit cognitivo età-correlato
MUFA e PUFA	Prevenzione dietetica del declino cognitivo e della demenza
Vitamine del gruppo B e vitamina D	Prevenzione del declino cognitivo e dei disturbi neurologici associati alla carenza
Fortasyn Connect	Supporto al trattamento in pazienti con AD lieve-moderata (apporto di nutrienti essenziali alla salute cerebrale, possibilmente utili alla promozione della sinaptogenesi)

Bibliografia

[1] Lazarov O, Mattson MP, Peterson DA et al. When Neurogenesis Encounters Aging and Disease. Trends Neurosci. 2010; 33: 569-79.
[2] Lee CW, Shih YH, Kuo YM. Cerebrovascular pathology and amyloid plaque formation in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2014; 11: 4-10.
[3] Dodge HH, Zhu J, Woltjer R et al; SMART data consortium. Risk of incident clinical diagnosis of Alzheimer's disease-type dementia attributable to pathology-confirmed vascular disease. Alzheimers Dement. 2016 Dec 22. pii: S1552-5260(16)33091-6. [Epub ahead of print].
[4] De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin Ther. 2003; 25: 178-93.

[5] Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. J Alzheimers Dis. 2014; 42 (Suppl. 3): S281-8.
[6] Carotenuto A, Rea R, Traini E et. al. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alphoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. J Alzheimers Dis. 2016 Dec 30. [Epub ahead of print].[7] Rea R, Carotenuto A, Traini E et al. Apathy Treatment in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. J Alzheimers Dis. 2015; 48: 377-83.
[8] 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: 528-35.
[9] Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M et al. Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther. 2003; 28: 53-9.
[10] Tildesley NT, Kennedy DO, Perry EK, et al. Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of Salvia lavandulaefolia essential oil to healthy young volunteers. Physiol Behav. 2005; 83: 699-709.
[11] Kennedy DO, Dodd FL, Robertson BC, et al. Monoterpenoid extract of sage (Salvia lavandulaefolia) with cholinesterase inhibiting properties improves cognitive performance and mood in healthy adults. J Psychopharmacol. 2011; 25: 1088-100.
[12] Yang G, Wang Y, Tian J, et al. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One. 2013; 8: e74916.
[13] 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: 580-7.
[14] Saumier D, Duong A, Haine D et al. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: ADAS-cog subscale results from the Alphase Study. J Nutr Health Aging. 2009; 13: 808-12.
[15] 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 Alphase study.J Nutr Health Aging. 2009;13(6):550-7. Erratum in: J Nutr Health Aging. 2010; 14: 80.
[16] Spalletta G, Cravello L, Gianni W et al. Homotaurine Effects on Hippocampal Volume Loss and Episodic Memory in Amnestic Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. 2016; 50: 807-16.
[17] Lanni C, Lenzken SC, Pascale A et al. Cognition enhancers between treating and doping the mind. Pharm Res 2008; 57: 196-213.
[18] Martorana A, Di Lorenzo F, Manenti G, Semprini R, Koch G. Homotaurine induces measurable changes of short latency afferent inhibition in a group of mild cognitive impairment individuals. Front Aging Neurosci. 2014; 6: 254.
[19] Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and metaanalysis. BMC Geriatr. 2010; 10: 14.
[20] Tan MS, Yu JT, Tan CC et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2015; 43: 589-603.
[21] Yuan Q, Wang CW, Shi J et al. Effects of Ginkgo biloba on dementia: an overview of systematic reviews. J Ethnopharmacol. 2017; 195: 1-9.
[22] Pérez-Hernández J, Zaldívar-Machorro VJ, Villanueva-Porras D et al. A Potential Alternative against Neurodegenerative Diseases: Phytodrugs. Oxid Med Cell Longev. 2016: 8378613.
[23] Andres-Lacueva C, Shukitt-Hale B, Galli R et al. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. Nutr Neurosci. 2005; 8: 111-120.
[24] Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE et al. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. J Agric Food Chem. 2012; 60: 5736-42.
[25] Krikorian R, Shidler MD, Nash TA et al. Blueberry supplementation improves memory in older adults. J Agric Food Chem. 2010; 58: 3996-4000.
[26] Mazzanti G, di Giacomo S. Curcumin and Resveratrol in the Management of Cognitive Disorders: What is the Clinical Evidence? Molecules. 2016; 21: 1243.
[27] Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C et al. Dietary fatty acids and predementia syndromes. ScientificWorldJournal. 2009; 9: 792-810.
[28] Oleson S, Gonzales MM, Tarumi T et al. Nutrient intake and cerebral metabolism in healthy middle-aged adults: Implications for cognitive aging. Nutr Neurosci. 2016 May 30:1-8. [Epub ahead of print]
[29] Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. Clin Interv Aging. 2010; 5: 45-61.
[30] Wu S, Ding Y, Wu F et al. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2015; 48: 1-9.
[31] 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: 330-40.
[32] Bonetti F, Brombo G, Zuliani G. The relationship between hyperhomocysteinemia and neurodegeneration. Neurodegener Dis Manag. 2016; 6: 133-45.
[33] Fuso A, Nicolia V, Ricceri L et al. S-adenosylmethionine reduces the progress of the Alzheimer-like features induced by B-vitamin deficiency in mice. Neurobiol Aging. 2012; 33: 1482.e1-16.
[34] Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 4: CD004514.
[35] Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD004393.
[36] Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. J Alzheimers Dis. 2013; 37: 147-71.
[37] Wurtman RJ. A nutrient combination that can affect synapse formation. Nutrients. 2014; 6: 1701-1710.
[38] Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multicenter, 24-week, open-label extension study. J Alzheimers Dis. 2015; 4: 471-480211.
[39] Scheltens P, Twisk JW, Blesa R et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. J Alzheimers Dis. 2012; 31: 225-36.
[40] de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. PLoS One. 2014; 9: e86558.
[41] 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; 1094-103.
[42] Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E et al. Mediterranean diet improves cognition: The PREDIMED-NAVARRA randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84: 1318-25.
[43] Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial. J Nutr Health Aging. 2013; 17: 544-52.
[44] Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. Alzheimers Dement. 2015; 11: 1015-22.
[45] Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015; 11: 1007-14.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA GASTROINTESTINALE

LA MODULAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE: NUTRACEUTICA IN GASTROENTEROLOGIA

Modulation of gut microbiota: nutraceuticals in gastroenterology

Francesca Mangiola, Lucrezia Laterza, Antonio Gasbarrini

Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma

Keywords
Probiotics
Prebiotics
Gut Microbiota
Irritable bowel syndrome
Inflammatory Bowel diseases

Abstract
The modulation of the gut microbiota is currently a promising therapeutic approach in several gastrointestinal diseases. The use of probiotic, prebiotic and symbiotic is widespread in clinical practice, although not always supported by conclusive scientific evidence. Supplementation with probiotics and prebiotics has been shown effective in the treatment of infection by *Helicobacter pylori*, in inflammatory bowel diseases and in many other gastrointestinal pathologies. Further studies are required to better define and delineate the correct therapeutic approach in the modulation of the intestinal flora.

Introduzione

La modulazione della flora intestinale è stata accolta con ampio consenso nel mondo scientifico come approccio terapeutico in numerose malattie gastrointestinali, permettendo di apportare modifiche qualitative e quantitative al microbiota intestinale, attore protagonista nella costituzione della barriera gastrointestinale.

Il microbiota intestinale è composto da migliaia di differenti specie microbiche e più di 15.000 tipi di batteri, per un peso pari a 1 kg. L'ipotesi di un importante ruolo del microbiota intestinale nel mantenimento dell'omeostasi del sistema gastrointestinale è supportata da numerosi studi che ne hanno rilevato una alterazione qualitativa e quantitativa in numerose patologie gastrointestinali ed extra-gastrointestinali [1, 2]. I probiotici, attualmente molto utilizzati nelle patologie a carico del sistema gastrointestinale (**Tabella 1**), esplicano il loro effetto terapeutico interagendo su più livelli nella ricostituzione della barriera gastrointestinale. Oltre a riequilibrare la composizione della flora, hanno la capacità di aumentare la produzione di mucina da parte delle *globet cells*, di rafforzare le *tight junctions* apicali e quindi l'adesione intercellulare aumentando la trascrizione di *Zonulina occludens 1* ed impedendo il passaggio di grandi molecole nella lamina propria [3-6]. Sono coinvolti nella modulazione della risposta immunitaria e infiammatoria, promuovendo la produzione di linfociti T regolatori. Possono inoltre regolare la risposta di tipo Th1, inibire la produzione da parte delle cellule dendritiche di citochine pro infiammatorie come interleuchina 12 (IL-12), tumor necrosis factor α (TNF-α) e interferone alfa (IFN-α) o aumentare l'espressione di mediatori antiinfiammatori come IL-10 e fattore di crescita trasformante alfa (TFGF-α) [5].
La dose necessaria al fine di garantire l'efficacia clinica dei probiotici è variabile; in generale, i prodotti contenenti probiotici devono avere un numero minimo di cellule vitali compreso tra 10^6 e 10^8 unità formanti colonie per grammo (CFU/g) di prodotto finale o 10^8-10^{10} CFU/die (considerando 100 g o 100 mL di cibo ingerito) [7]. Il Ministero della Salute italiano raccomanda un numero minimo di 10^9 CFU per porzione giornaliera del prodotto per ottenere un effetto benefico salute nell'intestino.
Un prebiotico è un costituente degli alimenti non vitale che conferisce un beneficio alla salute mediante una modulazione del microbiota, definito come "ingrediente

Corrispondenza: Francesca Mangiola. Università Cattolica del Sacro Cuore,
Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, L.go Gemelli, 8 - 00168 Roma.
E-mail: fra.mangiola@gmail.com

Tabella 1 Efficacia dei probiotici in IBS e IBD: risultati da studi clinici e metanalisi.

Patologia	Somministrazione	N. pazienti e tipo di studio	Risultati	Referenza
IBS	Probiotici	1225 (metanalisi)	Miglioramento nei sintomi IBS.	[15]
IBS	Probiotici	1650 (metanalisi)	Miglioramento nei sintomi IBS rispetto a placebo.	[16]
IBS	Probiotici	3452 (metanalisi)	Miglioramento nei sintomi IBS rispetto a placebo	[17]
	Simbiotici	198 (metanalisi)	Non significativo Miglioramento nei sintomi IBS rispetto a placebo.	
IBS	Probiotici	1793 (metanalisi)	Miglioramento di dolore addominale, bloating e flautulenza	[18]
IBS	Lactobacillus spp.	440 (metanalisi)	Miglioramento nei sintomi IBS.	[19]
Pouchite refrattaria	VSL#3	36 (studio clinico)	Efficacia nel mantenere remissione dopo induzione con terapia antibiotica.	[20]
UC	Probiotico contenente *Enterococcus faecalis, Bifidobacterium longum*, e *Lactobacillus acidophilus*	30 (studio clinico)	Efficace nella prevenzione della riacutizzazione.	[21]

selettivamente fermentabile che permette cambiamenti specifici nella composizione e/o attività del microbiota gastrointestinale, consentendo vantaggi per l'ospite [8, 9].
La selettività è un attributo chiave che distingue prebiotici da altre fibre dietetiche. I più utilizzati sono carboidrati a catena corta, come inulina, frutto-oligosaccaridi, e galatto-saccaridi. Dal metabolismo di questi carboidrati vengono prodotti gli acidi grassi a catena corta (*short chain fatty acids*, SCFA) che costituiscono un importante stimolo rigenerativo per gli enterociti. È stato inoltre evidenziato che la terapia con prebiotici porta a una riduzione di citochine infiammatorie come IL-6 e TNF-α, diminuzione dei livelli di proteina C-reattiva (PCR) e aumento della fagocitosi, dell'attività *natural killer* e dei livelli sierici di IL-10 [10, 11].
I simbiotici sono prodotti che prevedono l'unione di uno o più microrganismi probiotici con una fibra prebiotica. Il concetto di simbiotico offre un grande potenziale per aumentare l'efficacia di questa classe di alimenti funzionali, non solo per l'azione in loco ma anche per la stabilità del prodotto durante il periodo di conservazione [12, 13]. Tale combinazione di prodotti può portare all'iniziale adattamento del probiotico al substrato prebiotico, promuovendo l'interazione positiva all'interno del sistema gastrointestinale, con un vantaggio di tipo competitivo rispetto ad altri componenti del microbiota intestinale [14].

L'utilizzo di modulatori del microbiota nelle malattie dell'apparato gastrointestinale

Infezione da *Helicobacter pylori*

L'alterazione del microbiota intestinale è sempre presente nelle patologie dell'intestino, come primum movens o conseguenza. La stabilizzazione della flora intestinale può avere un effetto terapeutico nelle acuzie di malattia e un effetto profilattico nel prevenire recidive.

In considerazione della capacità dei probiotici di stabilizzare e ripristinare il microbiota intestinale, il loro utilizzo è stato ultimamente considerato come fattore nella terapia eradicante per l'infezione da *Helicobacter pylori* [22-25]. Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare gli effetti dei probiotici sulla crescita di *H. pylori*, tra cui la produzione di sostanze antimicrobiche, la competizione al sito adesione delle cellule epiteliali e la stabilizzazione della barriera della mucosa [26-29].
La metanalisi di Muhan ha dimostrato che la supplementazione di probiotici è in grado di migliorare i tassi di eradicazione e ridurre l'incidenza globale di effetti collaterali antibiotico-relati; inoltre, ha evidenziato che l'uso di probiotici multi-specie può essere più vantaggioso rispetto all'utilizzo del solo *Lactobacillus* nel diminuire l'incidenza degli effetti collaterali indotti [30]. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli già riportati da Zhi Fa et al. [31]. Tuttavia, la lunghezza ottimale e la tempistica della terapia di supplementazione non sono ancora ben definite [32, 33].
Francavilla et al. hanno valutato su 100 pazienti *H. pylori*-positivi la somministrazione di una combinazione di ceppi probiotici (*L. reuteri* DSM 17938 e *L. reuteri* ATCC PTA 6475) o placebo durante uno studio a 3 fasi (fase di pre-eradicazione - giorni 0-28; trattamento di eradicazione - giorni 29-35; follow-up - giorni 36-96). Gli autori hanno osservato che i probiotici testati hanno mostrato un effetto inibitorio sulla crescita del patogeno; inoltre, quando *L. reuteri* DSM 17938 e *L. reuteri* ATCC PTA

6475 sono stati associati con la terapia eradicante (claritromicina-amoxicillina per 7 giorni), hanno aumentato significativamente i tassi di eradicazione [34].
D'altra parte, Navarro-Rodriguez et al. hanno riportato che un composto contenente probiotico *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum* e *Streptococcus faecium* (1,25×109 CFU ciascuno) somministrato per 30 giorni in pazienti con ulcera peptica o dispepsia funzionale *H. pylori*-relate, precedentemente trattati con furazolidone, tetraciclina e lansoprazolo per 7 giorni, non ha aumentato l'efficacia né migliorato gli effetti collaterali [35]. Su questa linea, un interessante studio condotto da Szajewska et al. hanno dimostrato che la supplementazione con *S. boulardii* ha portato a un effetto limitato sul tasso di eradicazione di *H. pylori*, pur riducendo gli effetti negativi legati alla terapia farmacologica [36]. Secondo Ruggiero, i differenti risultati ottenuti dai numerosi studi clinici rispecchiano la diversità dei ceppi probiotici e agenti antibiotici esaminati (incluse dosi e periodi di tempo di somministrazione) [37].

Sindrome del colon irritabile

La presenza della infiammazione di basso grado e della immuno-disreattività, caratteristica dei pazienti affetti da *irritable bowel sindrome* (IBS), testimoniata dall'aumento sia delle cellule infiammatorie nella mucosa del colon che di citochine pro-infiammatorie e recettori *toll-like* (TLR) [38, 39], sostiene il meccanismo fisiopatologico dell'utilità di probiotici, ben noti per i loro effetti immunomodulanti [40, 41]. Inoltre, i probiotici si sono mostrati efficaci nella riduzione dell'ipersensibilità viscerale in diversi modelli murini [42-45].
Seta et al. hanno studiato l'effetto di un prebiotico a base di frutto-oligosaccaridi su 44 pazienti affetti da IBS e hanno osservato che la somministrazione di prebiotici ha portato a un aumento di bifidobatteri nei campioni fecali raccolti durante lo studio [46].
Nel 2010, Moayyedi ha pubblicato una revisione sistematica di 19 studi randomizzati; nonostante la soddisfacente qualità degli studi presi in considerazione e il significativo beneficio dei probiotici nel migliorare i sintomi nei pazienti affetti da IBS, a causa dell'eterogeneità di studi gli autori hanno concluso che la vera importanza terapeutica dei probiotici e il miglior ceppo probiotico sono ancora da identificare [16]. Un'ulteriore metanalisi pubblicata nel 2014 è stata influenzata dai medesimi fattori, giungendo a conclusioni simili [17]
L'efficacia di specifici ceppi probiotici in pazienti con IBS è stato valutato attraverso metanalisi mirate. Tra queste, il lavoro di Mc Farland ha evidenziato che la somministrazione di *Saccharomyces boulardii* dopo 4 settimane di trattamento ha portato a significativa riduzione del numero giornaliero di evacuazioni nei pazienti con IBS e diarrea (IBS-D) [47]. Anche l'utilizzo dei prebiotici è stato ampiamente studiato in tale patologia. Hunter et al. hanno valutato in uno studio in doppio cieco l'effetto di 2 gr di oligofruttosio o 1 gr di saccarosio, 3 volte al giorno, entrambi somministrati per 4 settimane; peso, pH fecale e tempo di transito intestinale non hanno subito modifiche, portando alla conclusione che la somministrazione di oligofruttosio alla dose di 6 gr die non ha nessun valore terapeutico in tale tipologia di pazienti [48]. Olesen e Gudmand-Hoyer hanno eseguito uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e hanno invece riportato differenze significative nella gravità e nella durata dei sintomi (distensione addominale, rombo addominale, flatulenza anormale e dolore addominale) in pazienti affetti da IBS che hanno ricevuto 20 g di un composto a base di frutto-oligosaccaridi in polvere al giorno per 12 settimane, rispetto a quelli che avevano assunto il placebo [49].

Malattia infiammatoria intestinale

Una delle vie patogenetiche della *inflammatory bowel disease* (IBD) è rappresentata da una alterata risposta immunitaria a patogeni in individui con suscettibilità genetica [50]. Probiotici, prebiotici e simbiotici possono ripristinare l'equilibrio microbico intestinale, migliorando così la funzione di barriera intestinale e migliorare la risposta immunitaria locale [51-53]. Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare gli effetti benefici dei probiotici in pazienti con IBD, che includono l'inibizione della crescita e della proliferazione di patogeni attraverso la riduzione del pH intestinale luminale

e la sintesi di defensine, e meccanismi che inibiscono la loro adesione e traslocazione attraverso l'epitelio [51, 54].
Tali evidenze sono supportate da numerosi studi su diversi tipi di probiotici: nello studio di Zocco et al., la somministrazione di *L. rhamnosus GG*, comparato con mesalazina, ha mostrato un tempo libero da recidiva significativamente più lungo in pazienti con colite ulcerosa (UC) quiescente [55]. Inoltre, la somministrazione rettale per 8 settimane di *L. reuteri ATCC 5573* ha ottenuto un significativo maggior numero di tassi di remissione clinica rispetto al placebo nei bambini con UC attiva [56].
Tra i singoli ceppi, *Escherichia coli Nissle 1917* (ECN 1917) è tra i più ampiamente studiati [57]. In tre studi randomizzati, la somministrazione orale di ECN 1917 ha dimostrato efficacia e sicurezza paragonabili a quelli della mesalazina nel mantenimento della remissione nei pazienti con UC quiescente [58-60]. Inoltre, la somministrazione rettale di ECN 1917 è stata dimostrata più efficace del placebo nell'indurre la remissione dei pazienti con UC attiva distale lieve a moderata [61].
Tra le combinazioni probiotici, VSL#3 (composto contenente *L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, L. delbrueckii ssp. Bulgaricus, B. longum, B. breve, B. infantis* e *S. thermophilus*) mostra i risultati più rilevanti. In diversi studi clinici randomizzati, ha mostrato di essere efficace nell'induzione della remissione in pazienti con UC lieve-moderata, sia se associato ad un trattamento convenzionale o meno [62-64]. In una recente metanalisi, la somministrazione di VSL#3, dato come terapia adiuvante a mesalazina o immunomodulatori, era significativamente più efficace della terapia convenzionale da sola nell'indurre sia remissione (*Odds Ratio* [OR] 2,4) che risposta alla terapia (OR 3,03; *Number Needed to Treat* [NNT] 3-4) [65]. Altre combinazioni di probiotici, basati principalmente su bifidobatteri e lattobacilli, non sembrano replicare i risultati affidabili di VSL#3 [66-68].
Rahimi et al. hanno pubblicato una metanalisi su otto studi clinici con pazienti affetti da morbo di Crohn (CD) e hanno concluso che i probiotici non sono stati efficaci nel mantenimento della remissione e nel prevenire le recidive cliniche ed endoscopica della malattia [69]. Più di recente, un articolo pubblicato da Shen et al., sulla base di una metanalisi di 23 studi randomizzati controllati, tra cui un totale di 1763 soggetti, ha mostrato che VSL#3® è efficace per la gestione della UC, mentre il suo effetto sul CD era molto meno pronunciato [70].
Come per l'IBS, l'eterogeneità degli studi, così come l'inclusione di diversi ceppi, dosaggi e la durata di terapia compromettono i risultati delle metanalisi disponibili. In base a questa considerazione, nelle linee guida per il trattamento delle IBD il ruolo dei probiotici è molto limitato.

Malattia diverticolare

La malattia diverticolare è fortemente influenzata dalla proliferazione batterica nei diverticoli, portando a possibili fenomeni ischemici diverticolari e infiammazione peridiverticolare; pertanto una manipolazione terapeutica della flora può essere utile nel controllo dell'infiammazione e nel controllo dei sintomi in questi pazienti [71, 72].
Le ipotesi fisiopatologiche che supportano l'uso dei probiotici includono l'azione inibitoria verso i patogeni, l'aumentata secrezione di IgA all'interno delle placche di Peyer e la modulazione del sistema immunitario tramite l'inibizione del rilascio di citochine pro-infiammatorie [73-75]. Molti studi dimostrano l'efficacia della somministrazione di probiotici con una risposta clinica positiva sui sintomi addominali o sulla frequenza di recidiva, specialmente in pazienti sintomatici con malattia diverticolare semplice [76-82].
Due piccoli studi prospettici hanno valutato la somministrazione di *Escherichia coli + Proteus vulgaris* nel prevenire le recidive di diverticolite; entrambi gli studi hanno provato l'efficacia di tale approccio terapeutico, ma l'assenza di un braccio placebo limita l'importanza di questi risultati [79, 83]. Altri autori hanno valutato l'effetto dei probiotici nella prevenzione della diverticolite acuta. Fric et al. hanno valutato la somministrazione di ECN a pazienti a seguito del terzo episodio di diverticolite, dimostrando che l'intervallo fino alla successiva recidiva era significativamente più lungo dopo il trattamento probiotico [76]. Tursi et al. hanno valutato anche il ruolo dei probiotici nel prevenire riacutizzazioni di diverticolite. La combinazione di Balsalazide

e VSL#3 è stata più efficace del solo VSL # 3 nel prevenire la ricaduta di diverticolite non complicata [79].

Conclusioni

La modulazione della flora intestinale rappresenta un potenziale approccio terapeutico con scarsi effetti collaterali. Sono comunque necessari ulteriori studi per meglio definire il tipo di modulatore più adatto alla specifica patologia, la posologia e la durata della terapia.

Probiotici, prebiotici e simbiotici appaiono per molti aspetti, approcci terapeutici attuali e promettenti per la gestione di molte malattie gastrointestinali. Tuttavia, la variabilità negli studi finora condotti riguardo ceppi, dosaggi e durata del trattamento e le diverse popolazioni di studio, che differiscono per sesso, età e indice di massa corporea, non permette di arrivare a conclusioni certe [84]. Inoltre, gli studi futuri su probiotici dovrebbero includere l'analisi del microbiota per poter verificare la loro presenza nella flora intestinale di un sottoinsieme rappresentativo di pazienti esposti, e devono subire la stessa metodologia rigorosa applicata alla sperimentazione clinica in campo farmacologico. I prebiotici sembrano essere opzioni terapeutiche promettenti per le malattie gastrointestinali, ma sono necessari ulteriori studi, con più ampie popolazioni di studio, che permettano di stabilirne efficacia, modalità e durata di trattamento.

Box Principali probiotici utilizzati in ambito gastroenterologico.

Probiotico	Indicazioni
Bifidobacterium animalis DN-173 010	Meteorismo, rallentato transito intestinale
Bifidobacterium casei	Meteorismo, rallentato transito intestinale
Escherichia coli Nissle 1917	Colite ulcerosa in fase di remissione, in alternativa o associato alla mesalazina IBS post infettiva
VSL#3 (formula contenente 1 ceppo di *Streptococcus thermophilus*, 4 specie di *Lactobacillus* e 3 specie di Bifidobacterium	In associazione a farmaci convenzionali per indurre la remissione nella colite ulcerosa Disbiosi
Bacillus clausii (ceppi O/C, NR, SIN, e T)	Cura e profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene. Terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici. Turbe acute e croniche gastro-enteriche dei lattanti, imputabili ad intossicazioni o a dismicrobismi intestinali e a disvitaminosi.

Bibliografia

[1] Martinez RC, Bedani R, Saad SM. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. Br J Nutr. 2015; 114: 1993-2015.
[2] Mangiola F et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. World J Gastroenterol, 2016; 22: 361-8.
[3] Scaldaferri F et al. Bacterial flora as a cause or treatment of chronic diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2012; 41: 581-602.
[4] Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7: 503-14.
[5] Ng SC et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. Inflamm Bowel Dis. 2009; 15: 300-10.
[6] Otte JM, Podolsky DK. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004; 286: G613-26.
[7] Champagne CP et al. Recommendations for the viability assessment of probiotics as concentrated cultures and in food matrices. Int J Food Microbiol. 2011; 149: 185-93.
[8] Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. J Nutr. 1999; 129 (7 Suppl.): 1438S-41S.
[9] Rastall RA. Functional oligosaccharides: application and manufacture. Annu Rev Food Sci Technol. 2010; 1: 305-39.
[10] Roberfroid M et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. Br J Nutr. 2010; 104 (Suppl. 2): S1-63.
[11] Macfarlane S, Macfarlane GT. Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24: 701-14.
[12] Kolida S, GR. Gibson JH. Synbiotics in health and disease. Annu Rev Food Sci Technol. 2011; 2: 373-93.

[13] Sanders ME, Marco ML. Food formats for effective delivery of probiotics. Annu Rev Food Sci Technol. 2010; 1: 65-85.
[14] Holzapfel HP et al. Expression of G(alpha)(s) proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations. Eur J Endocrinol. 2002; 147: 109-16.
[15] Sullivan W. Challenges to professionalism: work integrity and the call to renew and strengthen the social contract of the professions. Am J Crit Care. 2005; 14: 78-80, 84.
[16] Hassan ST Sudomova M. Probiotics as Dietary Supplements for Eradication of Helicobacter pylori Infection in Children: A Role Beyond Infection. Children (Basel). 2016; 3.
[17] Oh B, Kim JW, Kim BS. Changes in the Functional Potential of the Gut Microbiome Following Probiotic Supplementation during Helicobacter Pylori Treatment. Helicobacter. 2016; 21: 493-503.
[18] Franceschi F et al. Role of probiotics in patients with Helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2007; 12 (Suppl. 2): 59-63.
[19] World Gastroenterology O, World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Helicobacter pylori in developing countries. J Clin Gastroenterol. 2011; 45: 383-8.
[20] Collado MC et al. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by Bifidobacterium against Helicobacter pylori. Int J Antimicrob Agents. 2005; 25: 385-91.
[21] Michetti P et al. Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La1 on Helicobacter pylori infection in humans. Digestion. 1999; 60: 203-9.
[22] Nam H et al. Effect of Weissella confusa strain PL9001 on the adherence and growth of Helicobacter pylori. Appl Environ Microbiol. 2002; 68: 4642-5.
[23] Lu, M., et al., Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2016. 11: p. e0163743.
[24] Lv Z et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2015; 9: 707-16.
[25] Matsushima M, Takagi A. "Is it effective?" to "How to use it?": the era has changed in probiotics and functional food products against Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol. 2012; 27: 851-3.
[26] Lau CS, Ward A RS. Chamberlain A. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori: a meta-analysis. Infect Drug Resist. 2016; 9: 275-89.
[27] Francavilla R et al. Lactobacillus reuteri strain combination in Helicobacter pylori infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Gastroenterol. 2014; 48: 407-13.
[28] Navarro-Rodriguez T et al. Association of a probiotic to a Helicobacter pylori eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Gastroenterol. 2013; 13: 56.
[29] Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32: 1069-79.
[30] Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against Helicobacter pylori. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014; 5: 384-91.
[31] Brint EK et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 329-36.
[32] Scully P et al. Plasma cytokine profiles in females with irritable bowel syndrome and extra-intestinal co-morbidity. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 2235-43.
[33] Cammarot G et al. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. Pharmacol Ther. 2015; 149: 191-212.
[34] Cheifetz AS et al. Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2017; 152: 415-429 e15.
[35] Ait-Belgnaoui A et al., Lactobacillus farciminis treatment suppresses stress induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cell cytoskeleton contraction. Gut. 2006; 55: 1090-4.
[36] Kamiya T et al., Inhibitory effects of Lactobacillus reuteri on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. Gut. 2006; 55: 191-6.
[37] Verdu EF et al., Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. Gut. 2006; 55: 182-90.
[38] Eutamene H et al., Synergy between Lactobacillus paracasei and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats. J Nutr. 2007; 137: 1901-7.
[39] Silk DB et al. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29: 508-18.
[40] Moayyedi P et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut. 2010; 59: 325-32.
[41] Ford AC et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014; 109: 1547-61; quiz 1546, 1562.
[42] McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of Saccharomyces boulardii in adult patients. World J Gastroenterol. 2010; 16: 2202-22.
[43] Hunter JO, Tuffnell Q, Lee AJ. Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome. J Nutr. 1999; 129 (7 Suppl.): 1451S-3S.
[44] Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. Am J Clin Nutr. 2000; 72: 1570-5.
[45] Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol, 2006; 12: 5941-50.
[46] Wasilewski A et al. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 1674-82.
[47] Curro D et al. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. Br J Pharmacol. 2016.
[48] Scaldaferri F et al., Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. Biomed Res Int. 2013; 2013: 435268.
[49] Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new. World J Gastroenterol. 2016; 22: 2179-94.
[50] Zocco MA et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: 1567-74.
[51] Oliva S et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35: 327-34.
[52] Scaldaferri F et al. Role and mechanisms of action of Escherichia coli Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. World J Gastroenterol. 2016. 22: 5505-11.

[53] Kruis W et al. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 1997; 11: 853-8.
[54] Kruis W et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut. 2004; 53: 1617-23.
[55] Rembacken BJ et al. Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. Lancet. 1999; 354: 635-9.
[56] Matthes H et al. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917 (EcN). BMC Complement Altern Med. 2010, 10: 13.
[57] Tursi A et al. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. Med Sci Monit. 2004; 10: PI126-31.
[58] Tursi A et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2010; 105: 2218-27.
[59] Sood A et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: 1202-9, 1209 e1.
[60] Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 1562-7.
[61] Ishikawa H et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. J Am Coll Nutr. 2003; 22: 56-63.
[62] Kato K et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 1133-41.
[63] Wildt S et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2011; 5: 115-21.
[64] Rahimi R et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2008; 53: 2524-31.
[65] Shen, J., Z.X. Zuo, and A.P. Mao, Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 21-35.
[66] Tursi A. New medical strategies for the management of acute diverticulitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015; 9: 1293-304.
[67] Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42: 664-84.
[68] Bermudez-Brito M et al. Probiotic mechanisms of action. Ann Nutr Metab, 2012. 61: 160-74.
[69] Lahner E et al. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease. A Systematic Review. J Gastrointestin Liver Dis. 2016; 25: 79-86.
[70] Scaioli E et al. Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. Dig Dis Sci. 2016; 61: 673-83.
[71] Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic Escherichia coli in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 313-5.
[72] Tursi A et al. Beclomethasone dipropionate plus VSL#3 for the treatment of mild to moderate diverticular colitis: an open, pilot study. J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 644-5.
[73] Tursi A et al. Mesalazine and/or Lactobacillus casei in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. J Clin Gastroenterol. 2006; 40: 312-6.
[74] Tursi A et al. Balsalazide and/or high-potency probiotic mixture (VSL#3) in maintaining remission after attack of acute, uncomplicated diverticulitis of the colon. Int J Colorectal Dis. 2007; 22: 1103-8.
[75] Annibale B et al. Efficacy of Lactobacillus paracasei sub. paracasei F19 on abdominal symptoms in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. Minerva Gastroenterol Dietol. 2011; 57: 13-22.
[76] Lahner E et al. High-fibre diet and Lactobacillus paracasei B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. World J Gastroenterol. 2012; 18: 5918-24.
[77] Stollman N et al. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial. J Clin Gastroenterol. 2013; 47: 621-9.
[78] Dughera L et al. Acute recurrent diverticulitis is prevented by oral administration of a polybacterial lysate suspension. Minerva Gastroenterol Dietol. 2004; 50: 149-53.
[79] Caselli M et al. Actual concept of "probiotics": is it more functional to science or business? World J Gastroenterol. 2013; 19: 1527-40.
[80] Hoveyda N et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol. 2009; 9: 15.
[81] Didari T et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015; 21: 3072-84.
[82] Tiequn B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic effects of Lactobacillus in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Intern Med. 2015; 54: 243-9.
[83] Mimura T et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. Gut. 2004; 53: 108-14.
[84] Cui HH et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2004; 10: 1521-5.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA PEDIATRICA

I NUTRACEUTICI IN PEDIATRIA
Nutraceuticals in paediatrics

Piercarlo Salari

Medico Chirurgo, Specialista in Pediatria

Keywords
Human milk
Vitamin D
Lutein
Probiotics
Prebiotics
Resveratrol
Trace elements

Abstract
The first paradigm of nutraceutical of paediatric interest is human milk, which includes cells, anti-infectious and anti-inflammatory agents, growth factors, and prebiotics that promote healthy development. The research has identified many bioactive factors (for example vitamin D, lutein, probiotics, prebiotics, trace elements) that are already present in certain foods or may be administered as supplements, let since the early infancy to prevent deficiencies, ensure optimal growth and counteract or prevent common respiratory and gastrointestinal infections and also modulate the immune response.

Introduzione

Anche in ambito pediatrico il neologismo "nutraceutico" sintetizza il concetto di come un'alimentazione appropriata e arricchita in elementi biologicamente attivi consenta di ottenere importanti vantaggi salutistici al di là dei normali effetti nutrizionali. Vantaggi che, di fatto, si esplicano, prima ancora che in termini di qualità di vita, nel massimo raggiungimento del potenziale di crescita, inteso in termini sia di migliore espressione fenotipica e funzionale, sia di consolidamento di un patrimonio organico ricco, solido e completo, rappresentativo di una garanzia irrinunciabile per il mantenimento dello stato di salute del bambino.
Si possono dunque definire *funzionali* quegli alimenti che, per propria prerogativa naturale o perché opportunamente addizionati o supplementati, sono in grado di apportare vitamine, sali minerali, fibre e acidi grassi in quantità tali da influenzare in maniera rilevante - e naturalmente favorevole – specifiche funzioni o evitare l'insorgenza di malattie, in particolare croniche. Alla luce di questa considerazione si possono dunque individuare due principali classi di nutraceutici: quelli che concorrono essenzialmente a ottimizzare i processi di accrescimento e dunque di formazione di tessuti e apparati (è noto, per esempio, che la massa ossea si costituisce nelle due prime decadi di vita) e quelli che possiedono una spiccata valenza preventiva, per esempio nei confronti di episodi infettivi o eventi patologici [1]. La distinzione, in realtà, non è sempre così demarcata, in quanto spesse volte i due effetti sono strettamente intercorrelati o in ogni caso non facilmente scindibili. Chiara e netta è invece la classificazione dei componenti in base all'origine, vegetale o animale, come pure la proposta, peraltro non sempre recepita, di differenziare gli alimenti funzionali dai nutraceutici "veri", isolati e purificati da alimenti e formulati sotto forma di integratori o preparati farmaceutici. Nella presente rassegna, in considerazione della notevole vastità dell'argomento, saranno proposti e brevemente illustrati alcuni nutraceutici selezionati in relazione alla rilevanza pratica e al significato di riferimento paradigmatico circa le potenzialità del loro ruolo.

I nutraceutici e le prospettive della nutrigenomica

Numerosi studi hanno dimostrato come l'ambiente, e in particolare la nutrizione, in epoca precoce e in periodi critici dello sviluppo possano influenzare il pattern di regolazione genica con conseguenze a medio e lungo termine sull'organismo. Un intervento

Corrispondenza: Piercarlo Salari. E-mail: piercarlosalari@gmail.com

I nutraceutici si inseriscono in un contesto di possibile modulazione dell'espressione genica mediata dall'alimentazione.

di tipo nutrizionale può programmare (*programming*) lo sviluppo futuro dell'individuo e il suo stato di salute (*outcome*). Negli ultimi decenni si è sviluppata una nuova disciplina scientifica, la nutrigenomica, che studia i meccanismi biologici alla base del rapporto tra nutrizione e regolazione del genoma. I meccanismi epigenetici influenzano il modo con cui i geni vengono espressi e forniscono una possibile spiegazione di come fattori ambientali e nutrizionali possano modificare il rischio individuale di sviluppare alcune patologie. L'analisi dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) ha permesso di individuare alcune variazioni genetiche legate al rischio dei singoli individui. La presenza di variazioni del materiale genico a carico di un unico nucleotide, SNP appunto, tra gli individui può spiegare l'insorgenza non solo di determinate condizioni patologiche ma anche di differenti risposte ad alimenti introdotti con la dieta. Quest'ultimo aspetto viene approfondito dalla genetica nutrizionale (nutrigenetica), una branca fondamentale della nutrigenomica, che si pone come obiettivo quello di identificare le variazioni genetiche che influenzano le vie della digestione e del metabolismo delle molecole introdotte con la dieta. Da una parte quindi il genoma sarebbe in grado di influenzare e in alcuni casi di limitare la dieta, dall'altra sempre più evidenze dimostrano che i nutrienti e altre componenti presenti nei cibi sarebbero in grado di regolare l'espressione genica. Geni e nutrizione sembrano essere in relazione biunivoca [2].

I candidati all'impiego di nutraceutici

In Italia non si dovrebbe più parlare di problemi legati alla scarsa nutrizione, ma alcuni gruppi di soggetti possono essere a rischio di carenze vitaminiche. I migliori candidati all'impiego di alimenti funzionali sono quindi:

- bambini e adolescenti in fase di accrescimento;
- giovani con alimentazione scarsamente variata;
- bambini sottoposti a dieta vegetariana (non assumono alimenti di origine animale e hanno un bilancio negativo per vitamina B12, ferro e calcio);
- bambini con allergie sottoposti a diete da privazione;
- ragazzi che svolgono sistematicamente attività fisica intensa.

Il primo e inimitabile nutraceutico: il latte materno

Il latte materno è ricco in fattori bioattivi in grado di svolgere numerose e diversificate funzioni maturative e difensive.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sottolineato l'importanza del latte materno per una crescita ottimale del bambino sia a breve che a lungo termine. A tale proposito è stata evidenziata la minore incidenza di patologie infettive nei bambini allattati al seno, sia nei Paesi industrializzati che nei Paesi non industrializzati. Numerosi studi hanno inoltre evidenziato che l'allattamento al seno è associato ad una minore prevalenza di sovrappeso e obesità, sia durante l'infanzia che l'adolescenza, a un migliore quoziente intellettivo e perfino al raggiungimento di maggiori traguardi professionali in età adulta.

Il latte materno, grazie alla ricchezza dei suoi componenti nutrizionali e funzionali, costituisce un vero e proprio "sistema biologico" che, secondo le attuali conoscenze, si associa non solo a migliori parametri di crescita, ma anche a un migliore sviluppo neuro-comportamentale e alla prevenzione di diverse patologie acute e croniche [3]. Agendo in un periodo critico dello sviluppo e modificando l'outcome di un individuo può essere infatti considerato, in alcuni casi, un fattore epigenetico in grado di in-

Box

Il latte materno è più di un alimento, più di un tessuto: è un vero e proprio "sistema biologico", nel quale sono presenti enzimi (PAF, lisozima), fattori di crescita (EGF), citochine e interleuchine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF_{α}), immunoglobuline (IgA secretorie), prostaglandine (PGE_2, $PGF_{2\alpha}$) cellule e molecole bioattive [4].

I fattori antinfettivi:

- agiscono in diverse sedi anatomiche e mucosali;
- sono spesso caratterizzati da effetto sinergico;
- esplicano un'azione protettiva senza indurre infiammazione;
- la loro produzione decresce con la durata dell'allattamento al seno, parallelamente all'aumento della sintesi degli stessi fattori da parte del neonato.

fluenzare positivamente l'espressione genica e quindi il fenotipo individuale. Anche per patologie acute multifattoriali, l'allattamento materno può essere considerato un determinante epigenetico positivo.
I fattori di difesa presenti nel latte materno possono essere suddivisi in molecole ad azione antinfettiva diretta (per esempio alcuni lipidi lattoferrina, glutamina, immunoglobuline), promotori della crescita (per esempio fattore bifidogeno), cellule (neutrofili, macrofagi, linfociti) e sostanze ad azione antinfiammatoria (fattori di crescita epiteliale, prostaglandine, attivatori piastrinici, tocoferoli, caroteni e altri antiossidanti) [5].
Il colostro è particolarmente ricco in proteine (le prime due gocce, per esempio, contengono ben 2 grammi di lattoferrina per decilitro) in grado di resistere alla digestione.
È bene in ogni caso ricordare che sia gli oligosaccaridi sia i lipidi quali acido arachidonico e DHA esplicherebbero un'azione protettiva nei confronti dell'enterocolite necrotizzante.
Il latte materno è ricco anche di sostanze ad azione immunomodulatrice (interferone alfa, interleuchine, citochine, nucleotidi), che possono contribuire alla prevenzione di malattie degenerative nel lungo termine.
Il microbiota intestinale del lattante può essere influenzato da fattori ambientali, tra cui la nutrizione, che possono determinare conseguenze a breve, medio e lungo termine sull'individuo e sul suo stato di salute [6]. I batteri probiotici a livello del colon sono responsabili della fermentazione di composti alimentari, in particolare fibre, in seguito alla quale si ha produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA) tra cui acido acetico, acido propionico e acido butirrico. Il butirrato è il composto che più di altri ha molteplici effetti benefici sull'intestino e sui tessuti periferici; localmente il butirrato migliora l'integrità della barriera epiteliale intestinale modulando l'espressione di alcune proteine giunzionali come la cingulina e l'occludina; localmente e sistemicamente il butirrato può ridurre lo stato infiammatorio e regolare la risposta immunitaria.

Probiotici e prebiotici

Probiotici e prebiotici costituiscono uno strumento per contrastare infezioni gastrointestinali e per la prevenzione allergica.

Probiotici (ovvero i microrganismi vivi dotati di effetti benefici ad effetti benefici sull'ospite) e *prebiotici* (ovvero il substrato del probiotico indigeribile dall'uomo) sono ormai entrati a pieno titolo nel lessico sia clinico che scientifico. Il principale effetto riconosciuto a probiotici e prebiotici è quello della modulazione della flora intestinale. Bifidobatteri e Lattobacilli rappresentano i principali ceppi benefici per l'organismo in qualità di probiotici. *Lactobacillus GG*, *Lacrobacillus reuteri*, *Lattobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium spp.* e *Saccaromyces boulardii* sono i ceppi di cui possediamo documentati effetti positivi sull'organismo. L'attività biologica dei probiotici si esplica principalmente attraverso la loro adesione agli enterociti che inibirebbe il possibile attaccamento da parte dei ceppi enteropatogeni. Anche la produzione di batteriocine e acidi grassi a corta catena (soprattutto l'acido butirrico) potrebbe determinare una inibizione della replicazione dei patogeni. I probiotici sono stati impiegati con successo sia nella terapia di forme gastroenteriche, che nella loro prevenzione. Alcuni ceppi probiotici sembrano in grado anche di modificare processi infiammatori di natura allergica, secondo le osservazioni di studi anche a medio-termine (protraentesi cioè oltre il periodo di utilizzo). Il prebiotico (costituito in genere da oligosaccaridi non digeribili) è un ingrediente alimentare che influisce positivamente sull'organismo stimolando selettivamente la crescita e l'attività di ceppi batterici già presenti nell'organismo, in particolare nel colon. Scopo dell'utilizzo di prebiotici è quello di modificare la composizione della microflora commensale stimolando la colonizzazione da parte di commensali di accertata azione vantaggiosa nei confronti dell'organismo. Gli effetti verificati a tutt'oggi consistono nell'incremento dei Bifidobatteri e Lattobacilli, e nella diminuzione di Escherichia coli e Clostridi. Lattulosio, frutto-oligosaccaridi (FOS, di derivazione vegetale) e galatto-oligosaccaridi (GOS, di sintesi) sono i principali prebiotici di utilizzo su base industriale in grado di influenzare in maniera selettiva e vantaggiosa la microflora intestinale.
Un altro razionale di impiego dei probiotici è la modulazione della della risposta immunitaria [7]: agiscono infatti sul sistema linfatico intestinale (GALT) dei neonati favorendo lo switch Th2/Th1 e contribuendo in tal modo allo sviluppo della tolleranza e, come dimostrato dalle evidenze relative ad alcuni ceppi, a contrastare la reattività allergica

Box Opportunità di impiego in Pediatria
L'ambito di impiego dei probiotici più noto in pediatria è senza dubbio rappresentato dalle infezioni intestinali. Proprio nella la diarrea acuta si sono ottenuti elevati livello di evidenza, al punto che hanno assunto un ruolo terapeutico di primaria rilevanza. Benché nei Paesi occidentali la gastroenterite acuta infettiva abbia perso gran parte della sua rilevanza epidemiologica e sociale, essa rimane tuttora una causa significativa di morbilità, soprattutto nei primi due anni di vita. Basti pensare, a titolo di esempio, che negli Stati Uniti quasi tutti i bambini vengono infettati dal rotavirus entro i 2-3 anni d'età. Diverse evidenze suggeriscono che la somministrazione di *Lactobacillus GG* riduce la durata e la gravità della gastroenterite acuta e ne diminuisce il rischio di decorso prolungato, con particolare efficacia nelle diarree virali [12]. Nella fattispecie è stato dimostrato che LGG riduce significativamente la durata della diarrea e la durata dell'escrezione del rotavirus, stimolando la risposta immune locale specifica.

alla base di patologie respiratorie [8] e cutanee [9] (in questo caso anche sulla base di una supplementazione in gravidanza [10]), per quanto la comunità scientifica non esprima parere unanime circa un possibile ruolo terapeutico e preventivo nel contesto della dermatite atopica [11].

Vitamina D

La vitamina D non promuove soltanto la mineralizzazione ma svolge anche una varietà di effetti extrascheletrici.

La vitamina D promuove l'assorbimento del calcio dall'intestino e il suo successivo deposito nel tessuto osseo e per questa ragione è conosciuta e impiegata per la profilassi del rachitismo. Oltre a essere una sostanza essenziale, da apportare obbligatoriamente con l'alimentazione, però, essa può essere definita un ormone a tutti gli effetti: un componente, cioè, in grado di svolgere un intervento attivo, per esempio nel modulare alcuni processi del metabolismo e della replicazione cellulare. In considerazione delle molteplici funzioni della vitamina D, dell'importanza di assicurare al bambino un apporto ottimale e della necessità di indicazioni pratiche, un gruppo di lavoro multidisciplinare congiunto, a cui hanno partecipato Società Italiana di Pediatria (SIP), la Società italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) e la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), ha condotto una revisione critica della letteratura scientifica [13], ha identificato i quesiti di maggiore rilevanza e ha raccolto i pareri degli esperti: ne è scaturito un documento le cui raccomandazioni possono trovare riscontri applicativi anche in età adulta. Nell'ultimo decennio si sono scoperti effetti della vitamina D extrascheletrici, ossia non direttamente correlati al metabolismo del calcio. È stato infatti documentato che, tra le sue numerose azioni, la vitamina D potenzia la risposta immunitaria dell'organismo: si è infatti osservato che spesso i bambini esposti a malattie ricorrenti delle vie aeree presentano livelli non ottimali di vitamina D (dosabile nel sangue) e che la correzione del deficit si traduce in un miglioramento dello stato di salute e in una riduzione del numero di episodi infettivi.
Come suggerisce il documento SIPPS, la profilassi con vitamina D è raccomandata a tutti i bambini indipendentemente dal tipo di allattamento. Il latte materno, infatti, contiene quantità di vitamina D insufficienti per la prevenzione del deficit di vitamina D, mentre un bambino alimentato con latte artificiale è in grado di coprire il fabbisogno se è in grado di assumere un litro di latte formulato quando raggiunge i 5-6 kg di peso: in altre parole alcuni mesi dopo la nascita, nell'epoca cui ha spesso inizio lo svezzamento e dunque si riduce l'apporto di latte. La supplementazione giornaliera con vitamina D è consigliata sin dalla nascita per l'intero primo anno di vita, con la somministrazione di 400 UI, che possono salire a 1000 in presenza di fattori di rischio di deficit. Nel bambino e nell'adolescente obeso si consiglia la profilassi con vitamina D alla dose di 1000-1500 UI/die durante il periodo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-aprile). Nel soggetto obeso, infatti, per garantire uno stato vitaminico D adeguato sono necessari apporti di 2-3 volte superiori rispetto ai fabbisogni consigliati per l'età. Alcuni dati recenti sottolineano come la supplementazione con dosi elevate di vitamina D (tra 500UI/die e 2000 UI/die) possa ridurre anche il rischio di riacutizzazioni d'asma [14].

Yogurt

Lo yogurt è un alimento funzionale in quanto favorisce l'attività intestinale e, tra i suoi numerosi effetti, concorre anche a prevenire la carie.

Il bambino potrebbe, sì, fare anche a meno del latte di per sé, ma non dei suoi preziosi nutrienti (a meno di una complessa e impegnativa sorveglianza e integrazione dietetica). A partire dal calcio, il cui fabbisogno giornaliero sale da 260 mg nel primo anno di vita a 700 mg nella fascia 1-3 anni, a 900 mg tra i 7 e i 10 anni e a 1300 mg nell'adolescenza. Proprio per questa ragione, se non impossibile, è molto difficile (e controproducente) abolire del tutto il latte [15]. Una questione diversa, ma non meno rilevante, è quella legata alla necessità imposta da problematiche quali l'allergia alle proteine del latte, che nei primi mesi può essere ovviata con il ricorso a formule specifiche, e l'intolleranza al lattosio. Quest'ultima tende a manifestarsi dopo lo svezzamento e ricorda che l'uomo rappresenta un'eccezione nel mondo animale, in cui non è affatto scontata la possibilità di assumere latte di una specie diversa dalla propria.
Lo yogurt è un alimento bilanciato, di facile "gestione" da parte della mamma per la sua versatilità di impiego e può essere definito un degno sostituto del latte.
Oltre alla sua valenza nei bambini e più in generale negli individui con intolleranza al lattosio è opportuno sottolineare che lo *yogurt* è direttamente coinvolto anche nella modulazione dell'attività peristaltica ed esplica un effetto anticariogeno, probabilmente mediato dalla riduzione della colonizzazione da parte di batteri patogeni, quale *Streptococcus mutans* [16], che si estrinseca in una minore probabilità sia di erosione dello smalto sia di progressione di eventuali lesioni cariose già esistenti.

Luteina

La luteina conferisce una protezione naturale alla retina sia nel neonato sia in caso di malattia diabetica.

Le attività ascritte alla luteina sono molteplici: inibizione della perossidazione dei lipidi di membrana, in modo particolare per i fotorecettori, in quanto molto ricchi di acidi grassi polinsaturi; azione antiossidante diretta; capacità di assorbire la luce blu; attività antinfiammatoria, immunomodulante e antitumorale [17].
La presenza di luteina nella macula protegge la retina dal danno indotto dalla luce e dalle specie reattive dell'ossigeno, in quanto la luteina assorbe i raggi della lunghezza d'onda blu e agisce come *scavenger* dei radicali liberi attraverso il fenomeno della neutralizzazione (*effetto quenching*). L'ischemia retinica è una caratteristica comune della retinopatia diabetica e della retinopatia del prematuro (ROP). In entrambe le malattie oculari, inizialmente si verifica una compromissione del normale apporto di sangue alla retina cui segue formazione di nuovi vasi sanguigni anomali con ulteriore aggravamento della malattia. In vari modelli sperimentali è stato riscontrato che la supplementazione con luteina diminuisce il fattore di crescita vascolare endoteliale, blocca l'apoptosi dei fotorecettori indotta da paraquat e perossido di idrogeno, promuove la sopravvivenza e la differenziazione dei fotorecettori stessi e modula le risposte infiammatorie nelle cellule dell'epitelio retinico a seguito di foto-ossidazione [18]. Nel neonato, soprattutto se pretermine, l'assottigliamento della retina e l'ipopigmentazione della macula sono reperti comuni. La luteina incrementa la densità del pigmento maculare e svolge un'azione di protezione con due meccanismi sinergici: l'assorbimento della luce blu e il già citato effetto *quenching*. Studi condotti su neonati hanno dimostrato che i livelli di carotenoidi nei primi quattro/sei mesi di vita sono molto bassi. Ciò è da ricondurre al fatto che la dieta del neonato è esclusivamente a base di latte e priva di elementi solidi (come verdura a foglia larga e verde), uniche fonti di questo nutriente. Tuttavia i bambini allattati al seno hanno livelli plasmatici di luteina più elevati dei bambini nutriti con latte artificiale, in quanto le diverse formulazioni di latte attualmente in commercio non risultano arricchite con luteina. Esistono pochi studi in letteratura circa gli effetti della supplementazione con luteina nei neonati, con risultati non definitivi. Va precisato che nel neonato pretermine, utilizzata a basso dosaggio è ben tollerata, ma ha scarsi effetti sull'incidenza della ROP.

Nutraceutici immunomodulatori

Resveratrolo

Il resveratrolo (3,4,5-tri-idrossi-trans-stilbene) è un composto polifenolico presente in varie specie vegetali, alcune delle quali entrano a far parte della dieta umana: more di gelso, noccioline e uva/vino. Questa molecola viene classificata come fitoalexina.

La sorgente principale risulta essere la *Vitis vinifera*, la vite comune, che ne può contenere (nella buccia) da 50 a 100 µg/g. Esso esplica una serie di attività: blocca la replicazione di virus; inibisce una serie di mediatori dell'infiammazione; stimola la funzione immunitaria ed è un potente antiossidante. In particolare, il resveratrolo esplica la sua azione antinfiammatoria a diversi livelli: inibisce l'attività del fattore nucleare NF-kB, responsabile della sintesi di alcune proteine pro-infiammatorie; riduce la biosintesi di prostaglandine e inibisce la produzione di TNF-α. I meccanismi d'azione antivirale vanno dall'inibizione dell'attività della proteinchinasi C (PkC) al bloccaggio della traslocazione nucleo-citoplasma del complesso ribonucleoproteico virale [19]. Per l'attività antiossidante, alcuni studi hanno evidenziato che il resveratrolo inibisce la perossidazione dei lipidi e inibisce lo stress ossidativo indotto in vitro in cellule mononucleate da sangue umano sottoposte a stress ossidativo. Il resveratrolo ha una letteratura numericamente importante sulle malattie dell'anziano e anche sulla patologia tumorale.

Lattoferrina

La lattoferrina è una glicoproteina basica, appartiene alla famiglia delle transferrine, composta da 692 aminoacidi. La Lattoferrina è presente nel secreto di numerose ghiandole esocrine (latte, saliva, lacrime, muco bronchiale, fluidi gastrointestinali in particolare latte, ...). La lattoferrina sierica proviene dai granuli dei granulociti neutrofili: durante i processi infiammatori la quota liberata sottrae il ferro legato alla transferrina. La Lattoferrina è in grado di legare il ferro e possiede proprietà antivirali, antibatteriche e immunomodulanti [20].

Zinco

Lo zinco è un minerale essenziale, presente nell'organismo in quantità superiore a quella di qualsiasi altro oligoelemento al di fuori del ferro. Lo zinco assolve svariate funzioni: è essenziale per il funzionamento di molti enzimi; è necessario per il funzionamento di alcuni mediatori cellulari; contribuisce alla stabilizzazione della membrana cellulare (citoscheletro); regola l'apoptosi da parte dei linfociti in vitro e in vivo. Il ruolo svolto dallo zinco nell'integrità del sistema immunitario è ben conosciuto e si possono ipotizzare interventi di salute quali supplementazione di zinco per prevenire l'alterazione del sistema immunitario e per migliorare la resistenza alle infezioni [21].

Box Sintesi riassuntiva delle prerogative funzionali dei nutraceutici citati nell'articolo

Prebiotici	Sviluppo (specifico) del microbiota intestinale
Probiotici	Riequilibrio della flora batterica intestinale, inibizione dell'attecchimento di agenti patogeni, modulazione immunitaria, potenziale azione antiallergica (preventiva e terapeutica)
Vitamina D	Mineralizzazione ossea, effetti extrascheletrici (per esempio stimolazione immunitaria, impatto sull'asma)
Luteina	Protezione retinica
Resveratrolo	Antiossidante
Lattoferrina	Azione antivirale, antibatterica e immunomodulante
Zinco	Aumento della resistenza alle infezioni

Bibliografia

[1] S.A. El Sohaimy. Functional Foods and Nutraceuticals-Modern Approach to Food Science. World Applied Sciences Journal. 2012; 20: 691-708.
[2] Ruemmele FM, Garnier-Lengliné H. Why are genetics important for nutrition? Lessons from epigenetic research. Ann Nutr Metab. 2012; 60 (Suppl. 3): 38-43.
[3] Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. Ann Nutr Metab. 2016; 69 (Suppl. 2): 42-51.
[4] Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016; 62: 584-93.
[5] Tanabe S. Short peptide modules for enhancing intestinal barrier function. Curr Pharm Des. 2012; 18: 776-81.
[6] Chichlowski M, De Lartigue G, German JB, Raybould HE, Mills DA. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55: 321-7.
[7] Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC, Caimmi D, Miraglia del Giudice M, Leonardi S, La Rosa M, Marseglia GL. Probiotics and food allergy. Ital J Pediatr. 2013; 39: 47.
[8] Miraglia Del Giudice M, Indolfi C, Allegorico A, Cuppari C, Campana G, Strisciuglio C, Grandone A. PROBIOTICS AND ALLERGIC RESPIRATORY DISEASES. J Biol Regul Homeost Agents. 2015; 29: 80-3.
[9] Lin RJ, Qiu LH, Guan RZ, Hu SJ, Liu YY, Wang GJ. Protective effect of probiotics in the treatment of infantile eczema. Exp Ther Med. 2015; 9: 1593-6.
[10] Barthow C, Wickens K, Stanley T, Mitchell EA, Maude R, Abels P, Purdie G, Murphy R, Stone P, Kang J, Hood F, Rowden J, Barnes P, Fitzharris P, Craig J, Slykerman RF, Crane J. The Probiotics in Pregnancy Study (PiP Study): rationale and design of a double-blind randomised controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. BMC Pregnancy Childbirth. 2016; 16: 133.
[11] Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. J Dermatol. 2015; 42: 1137-42.
[12] Kandasamy S, Vlasova AN, Fischer D, Kumar A, Chattha KS, Rauf A, Shao L, Langel SN, Rajashekara G, Saif LJ. Differential Effects of Escherichia coli Nissle and Lactobacillus rhamnosus Strain GG on Human Rotavirus Binding, Infection, and B Cell Immunity. J Immunol. 2016; 196: 1780-9.
[13] RIPPS. 2015; (Suppl. 3): 142-258.
[14] Beigelman A, Zeiger RS, Mauger D, et al. The association between vitamin D status and the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids in preschool children with recurrent wheezing. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133: 1489-92.
[15] AAVV. Io, yogurt, Istituto Danone, 2015.
[16] Ghasempour M, Sefdgar SA, Moghadamnia AA, Ghadimi R, Gharekhani S, Shirkhani L. Comparative study of Kefir yogurt-drink and sodium fluoride mouth rinse on salivary mutans streptococci. J Contemp Dent Pract. 2014; 15: 214-7.
[17] Antioxidants and vision health: facts and fiction. Grover AK1, Samson SE. Mol Cell Biochem. 2014; 388: 173-8.
[18] Lipid and protein oxidation in newborn infants after lutein administration. Perrone S, Tei M, Longini M, et al. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014: 781454.
[19] Atten MJ, Godoy-Romero E, Attar BM, Milson T, Zopel M, Holian O. Resveratrol regulates cellular PKC alpha and delta to inhibit growth and induce apoptosis in gastric cancer cells. Invest New Drugs. 2005; 23: 111-9.
[20] Giansanti F, Panella G, Leboffe L, Antonini G. Lactoferrin from Milk: Nutraceutical and Pharmacological Properties. Pharmaceuticals (Basel). 2016; 9.
[21] Weiss G, Carver PL. The role of divalent metals for infectious diseases susceptibility and outcome. Clin Microbiol Infect. 2017; pii:S1198-743X(17)30051-4.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA UROLOGICA E ANDROLOGICA

NUTRACEUTICA IN CAMPO URO-ANDROLOGICO
Uro-andrological treatment with nutraceuticals

Aldo E. Calogero[1], Sandro La Vignera[1], Antonio A. Aversa[2]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania
[2]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Keywords
Fertility
Sexual diseases
Prostate diseases
Dietary supplements
Nutraceuticals

Abstract
The use of supplements is very common in patients with male infertility, sexual disorders and prostatic diseases. Many combinations are commercially available but their purity and titration are still not well defined. In this brief review, we describe the most used natural treatments in Italy to provide all the therapeutic strategies in the field of the fertility, sexuality and prostatic diseases. Sometime, a slight improvement of the sperm parameters leads to the achievement of pregnancy. These compounds can offer a useful alternative to the use of PDE5i for the treatment of sexual disorders or can reduce inflammation in prostatic diseases. Moreover, in selected uro-andrological patients, natural remedies may represent the first therapeutic choice.

Introduzione

L'uso di integratori è molto comune in uomini che richiedono una consulenza andrologica per motivi di salute riproduttiva, sessuale e/o prostatica. Molteplici formulazioni sono in commercio o reperibili attraverso il web, e contengono numerosi componenti combinati, la cui purezza e titolazione non sono tuttora soggette a regolamentazione. In questo breve commento, ci limiteremo ad illustrare i componenti utilizzati maggiormente dalle aziende, in modo da fornire al lettore una visione di insieme sulle possibilità terapeutiche di queste sostanze. Poiché i rimedi naturali possono rappresentare la prima scelta del paziente con problematiche uro-andrologiche, è bene che i medici siano a conoscenza delle indicazioni e della sicurezza che tali sostanze mostrano negli studi clinici, in modo da poter meglio consigliare i propri pazienti.

Nutraceutica e fertilità

Stress ossidativo e fertilità maschile

In tempi recenti è aumentata la consapevolezza del ruolo importante della nutrizione sulla fertilità, basata soprattutto sullo studio di singoli micronutrienti quali folati, zinco o sostanze antiossidanti.

Lo stress ossidativo (OS) rappresenta una delle cause più importanti di infertilità maschile. Infatti, è stato riportato che gli uomini infertili hanno ridotti livelli di antiossidanti nel loro liquido seminale rispetto agli uomini fertili [1], mentre i livelli di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) sono aumentati [2]. In considerazione del gran numero di fattori in grado di causare un aumento dello OS e quindi di danneggiare la spermatogenesi e la funzione nemaspermica, numerosi prodotti "nutraceutici" ad attività antiossidante sono largamente impiegati nei pazienti con infertilità.

Gli antiossidanti

Le principali sostanze ad azione antiossidante che sono comunemente utilizzate comprendono:

- Il glutatione (GSH). Si concentra nel liquido seminale dove protegge gli spermatozoi dallo OS, in particolar modo durante i processi infiammatori. Infatti, la sua supplementazione negli uomini infertili con varicocele o flogosi del tratto uroge-

Corrispondenza: Aldo E. Calogero. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Catania, Policlinico "G. Rodolico", Via S. Sofia 78, Edificio 4 - 95123 Catania.
E-mail: acaloger@unict.it

nitale migliora significativamente la concentrazione, la motilità e la morfologia spermatica [3]. Una riduzione del GSH nel liquido seminale umano determina una riduzione della motilità [4]. Il dosaggio prevede la somministrazione di 600 mg/die i.m. per 2-3 mesi.

- La N-Acetil-Cisteina (NAC). È il precursore del glutatione e sembra migliorare la motilità spermatica e prevenire il danno ossidativo del DNA [5]. Inoltre migliora significativamente il volume e la viscosità del liquido seminale [6]. Il più comune dosaggio orale utilizzato è 600 mg/die.
- L'acido ascorbico (Vit. C). È un potente antiossidante quando il radicale perossile è presente nella fase acquosa. La sua concentrazione nel liquido seminale è 10 volte superiore rispetto al plasma [7]. La sua somministrazione correla positivamente con la conta spermatica e la motilità [8] e negativamente con l'indice di frammentazione del DNA [9]. È tuttavia importante ricordare che, ad alte concentrazioni, la Vit. C può invece attivare un processo di auto-ossidazione [10].
- L'α-tocoferolo (Vit. E). La somministrazione di Vit. E riduce significativamente la concentrazione di malonildialdeide (MDA) (un prodotto stabile dell'ossidazione degli acidi grassi della membrana citoplasmatica) e aumenta la motilità spermatica in soggetti astenozoospermici [11].
- La carnitina. Attualmente è la molecola con attività antiossidante con maggiore consenso in letteratura, specialmente nelle sue forme di L-carnitina e L-acetilcarnitina. Le concentrazioni nel tratto riproduttivo maschile, soprattutto a livello epididimario, sono particolarmente alte, ciò suggerisce il suo ruolo cruciale nel metabolismo energetico e nella maturazione spermatica [12, 13]. La sua somministrazione ha mostrato la capacità di migliorare la concentrazione, la conta nemaspermica totale e la motilità progressiva nei soggetti con oligo-astenoteratozoospermia (OAT) [14-17]. Il migliore schema terapeutico è rappresentato dalla co-somministrazione di almeno 2 g/die di L-carnitina e 1 g/die di acetil-L-carnitina per almeno 3 mesi.
- Il coenzima Q10. Agisce nella sua forma ridotta (ubiquinolo) inibendo la formazione di idroperossido nel fluido seminale e migliorando la conta spermatica, la motilità e la morfologia in pazienti con OAT idiopatica [18, 19] e con varicocele [20].
- Il mioinositolo (MYO). Regola l'osmolarità plasmatica seminale, l'espressione delle proteine essenziali per lo sviluppo embriogenetico, per la chemiotassi e la motilità spermatica. Inoltre, è coinvolto nella capacitazione spermatica e nella reazione acrosomiale. L'incubazione con MYO migliora la motilità spermatica progressiva e totale, la funzione mitocondriale in pazienti con OAT e aumenta il numero di spermatozoi recuperati dopo tecnica *swim-up* [21]. La strategia terapeutica più frequente prevede la somministrazione orale giornaliera di 4 g (più 400 µg di acido folico) per almeno 2 mesi.
- Licopene. Nonostante pochi studi abbiano investigato gli effetti sui parametri spermatici, il licopene rientra tra le scelte terapeutiche dell'infertilità idiopatica [22].

Nel **Box 1** vengono riportati i principali nutraceutici utilizzati nel campo dell'infertilità maschile.

Efficacia del trattamento con antiossidanti: studi di metanalisi

Numerosi studi hanno provato che l'impiego di sostanze antiossidanti sia *in-vitro* che *in-vivo* porta ad un miglioramento di numerosi parametri spermatici, in modo particolare dopo una attenta diagnosi volta alla eliminazione di tutte le *noxae* pro-ossidanti.

Una metanalisi [23], che ha raccolto i dati ottenuti da 34 studi clinici randomizzati (8 prodotti da gruppi di ricerca italiani), ha valutato gli effetti della supplementazione con antiossidanti sulla fertilità maschile su un totale di circa 2900 coppie, arruolate in 19 diversi Paesi. Si tratta di trial clinici in cui i partner maschili di coppie infertili sono stati randomizzati per la somministrazione, o meno, di sostanze antiossidanti; in alcuni di questi studi sono state incluse coppie sottoposte a cicli di procreazione medicalmente assistita (PMA).

Sono stati eseguiti tre tipi di confronto: antiossidanti *versus* placebo; antiossidanti *versus* nessun trattamento; antiossidanti *versus* antiossidanti (di altra formula-

zione). Le sostanze antiossidanti somministrate sono state: Vit. E, Vit. C, Vit. B, L-acetilcarnitina, L-carnitina, pentossifillina, magnesio, zinco, etil-cisteina, N-acetil-cisteina, acido docosaesaenoico, selenio, oppure varie combinazioni di esse. Da notare che, come spesso accade, alcuni studi hanno analizzato outcome differenti. Il dato più interessante riguarda il tasso di bambini nati per coppia, in cui il partner maschile era stato trattato, o meno, con antiossidanti: in questo caso, la metanalisi riporta tre studi randomizzati. Il risultato complessivo evidenzia un vantaggio significativo nell'assunzione di antiossidanti, che si traduce in una probabilità quintuplicata di ottenere un figlio (OR 4,85; IC 95% 1,92-12,24; p=0,0008). Più spesso i trial clinici riportano come outcome principale il tasso di gravidanza per coppia. Per questo dato sono stati analizzati 15 studi e quasi 1000 coppie. Il tasso di gravidanza nelle coppie in cui il partner maschile avesse ricevuto il trattamento con antiossidanti si è rivelato significativamente superiore a quello dei controlli: 16% *vs* 3% (OR 4,18; IC 95% 2,65-6,59; p<0,00001). Analizzando separatamente i due studi in cui le coppie sono state sottoposte a PMA, i risultati non cambiano ed è evidente un notevole aumento del tasso di gravidanza a seguito della somministrazione di antiossidanti. Riguardo ai possibili e presunti effetti collaterali, nessuno studio ha evidenziato un aumento di sintomi gastrointestinali o d'incidenza di euforia nei soggetti trattati con antiossidanti rispetto al placebo.

Conclusione

In conclusione, la supplementazione con antiossidanti nei maschi infertili può migliorare i parametri spermatici e gli outcome relativi al tasso di gravidanza e di nati vivi delle coppie sottoposte a PMA. Per tale motivo, nel percorso terapeutico dell'infertilità dovrebbe essere preso sempre più in considerazione l'utilizzo di queste molecole, sia *in-vivo* che *in-vitro*, per il raggiungimento di una migliore "qualità! nemaspermica, per fronteggiare gli effetti negativi dell'aumentato OS e per aumentare il numero totale di spermatozoi recuperati mediante le tecniche di separazione.

Nutraceutica e sessualità

Nell'ambito dell'interesse andrologico, una serie di sostanze di origine naturale e vegetale vengono utilizzate per la cura di patologie acute e croniche dall'apparato riproduttivo.

L'uso di sostanze naturali per aumentare le prestazioni sessuali è un fenomeno in crescita negli ultimi anni, soprattutto dopo la commercializzazione degli inibitori della fosfosdiesterasi tipo 5 (PDE5i) [24]. Generalmente i prodotti definiti "naturali" e "sicuri" spesso contengono sostanze proibite ovvero non dichiarate (come gli stessi PDE5i) ed i cui effetti sinergici sul paziente possono risultare dannosi [25]. È stato calcolato che in Europa si vendono attraverso Internet (*e-Commerce*) sei milioni di pezzi all'anno, questo per una serie di motivi che inducono il paziente a saltare la consultazione medica [26]. Gli effetti collaterali, spesso a carico del sistema nervoso centrale (alterazioni tono dell'umore, ansia/depressione, mania, allucinazioni e dipendenza) si possono verificare con estrema frequenza e sono spesso determinati dalla presenza di sostanze contaminanti ovvero da interazioni tra componenti noti e non noti. Si stima che meno del 1% di tali eventi viene registrato dagli enti regolatori preposti. Inoltre, molti pazienti che acquistano su Internet o direttamente in farmacia senza consultazione medica sono spesso affetti da disordini psichiatrici minori non diagnosticati o assumono farmaci concomitanti di cui è difficile valutare le interazioni farmacologiche senza ausilio medico.

Non meno importante, esistono delle condizioni para-fisiologiche (invecchiamento ad esempio) dove si verifica spesso una diminuzione del desiderio sessuale (dovuta a fisiologica riduzione dei livelli circolanti di testosterone) e disturbi sessuali associati ad insoddisfazione nel rapporto di coppia. È stato oramai chiarito come gli effetti della riduzione di androgeni nei modelli animali determinino numerose alterazioni a livello del tessuto penieno. Tra questi, i più importanti sono:

1) degenerazione delle cellule muscolari lisce, apoptosi ed accumulo di adipociti con conseguente fibrosi;
2) riduzione della espressione della nitrossido sintetasi neuronale ed endoteliale;
3) riduzione dell'afflusso arterioso ed aumento del deflusso venoso;
4) aumento della risposta ai mediatori vasocostrittori;
5) riduzione della espressione della PDE5.

Quest'ultimo aspetto, confermato anche da successivi studi effettuati nell'uomo, costituisce la base fisiopatologica della mancata risposta ai farmaci orali attivi per la disfunzione erettile [27]. Per questo motivo, i nutraceutici attualmente disponibili dichiarano spesso di contenere sostanze attive sulla stimolazione della produzione di testosterone endogeno (*Tribulus*, Fieno Greco) sia per la funzione sessuale maschile che femminile.
In **Box 2** sono elencati i principali composti utilizzati da soli o in combinazione, presenti nel mercato internazionale (Internet). Alcuni prodotti (yohimbina ed *epimedium*), sono nella "*black list*" del Ministero della Salute e non possono pertanto essere prodotti in Italia, mentre altri non presentano evidenza clinica di un chiaro meccanismo di azione nell'uomo (vi sono soltanto studi pre-clinici) e possono risultare pericolosi (Maca e *Ginkgo biloba*) in alcuni contesti psichiatrici. Esiste un solo studio di metanalisi sulla efficacia del Deidroepiandrosterone (DHEA) in soggetti anziani, che ha riportato un modesto effetto benefico sulla composizione corporea ma nessun effetto sulla sessualità [28].
In conclusione possiamo affermare che i nutraceutici rappresentano una alternativa utile all'utilizzo dei farmaci di prima linea (PDE5i) per il trattamento di alcuni disturbi sessuali ed in ristrette fasce di età (ad esempio giovani ed anziani) laddove la medicalizzazione del disturbo sessuale può rappresentare un problema aggiuntivo per il paziente. Tuttavia, in presenza di deficit erettivi di natura organica o di comorbilità importanti (ad esempio disturbi psichiatrici maggiori o assunzione di poli-farmacoterapie), si possono verificare importanti eventi avversi e pertanto si raccomanda un uso con molta cautela, sotto stretto controllo dello specialista. Infine, è importante raccomandare al paziente di non acquisire autonomamente formulazioni attraverso siti *e-Commerce* non certificati, per l'alta percentuale di contraffazione esistente in tali preparazioni.

Nutraceutica e prostata

Alcuni rimedi fitoterapici hanno fornito risultati promettenti nell'ipertrofia prostatica benigna e nelle prostatiti. Poiché è evidente il ruolo dell'infiammazione nello sviluppo di tali condizioni patologiche, i nutraceutici ad attività antinfiammatoria possono avere un effetto protettivo a livello prostatico.

I fattori nutrizionali e supplementi dietetici giocano un ruolo fondamentale nella regolazione delle patologie prostatiche in associazione con fattori genetici, ambientali, occupazionali e comportamentali. In particolare, frutta e verdura sono riconosciuti come agenti chemo-preventivi in accordo con il *National Cancer Institute*. Tra i vari meccanismi, ormonali e non, che possono essere coinvolti nella patogenesi e progressione dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB), il ruolo dell'infiammazione cronica intra-prostatica è diventato sempre più discusso. Sino ad ora sono stati proposti diversi fattori promuoventi la flogosi cronica, comprese infezioni batteriche (*Escherichia Coli*, *Neisseria gonorrea*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*), virali (HPV, *Herpes simplex* e CMV) o protozoarie (*Trichomonas vaginalis*), fattori dietetici e fattori ormonali [29].
In uno studio pioneristico, Nickel e colleghi hanno valutato il rapporto tra flogosi cronica, volume prostatico ed gravità dei *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS) [30]. Hanno valutato 8224 uomini di età compresa tra 50-75 anni con IPB, sottoposti a biopsia prostatica e inclusi nello studio REDUCE (*REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events*). Il 77,6% dei pazienti presentava flogosi cronica e un volume prostatico più elevato rispetto a quelli senza infiammazione (46,5 vs 43,4 mL; $p<0,001$), mostrando quindi un'associazione positiva tra l'infiammazione ed il volume prostatico.
Sulla base di tali premesse, l'inibizione dell'infiammazione attraverso prodotti naturali può avere un ruolo nel trattamento delle patologie prostatiche.

Carotenoidi

I carotenoidi (licopene, β-carotene) sono principalmente presenti negli ortaggi e in frutta dal colore giallo/arancione (pomodori e anguria), e sono ritenuti in grado di ritardare lo sviluppo di cellule cancerogene ed inibire la promozione tumorale [31]. Evidenze epidemiologiche associano infatti il consumo di licopene con la riduzione del rischio di insorgenza di tumore prostatico. In aggiunta, altri studi hanno evidenziato come una dieta ricca di licopene, per almeno 6 mesi, possa ridurre i livelli di PSA, migliorare i sintomi e ritardare la progressione dell'IPB [32].

Thè verde

Studi recenti indicano che esso possa avere un ruolo nella prevenzione del tumore prostatico avanzato, ma non nel tumore prostatico localizzato [33]. L'effetto chemopreventivo sembra essere mediato dai polifenoli (epigallocatechin-3-gallate) presenti nella teina ed in grado di determinare induzione di apoptosi, inibizione della crescita cellulare e arresto della progressione del ciclo cellulare [34]. Gli studi sulla prevenzione dell'IPB sono invece limitati.

Fitoestrogeni

I fitoestrogeni sono prodotti naturali classificati come flavoni e isoflavoni e sono altamente presenti nei prodotti di soia, nei cereali, nei legumi ed in vari semi e ortaggi [35]. Concentrazioni fisiologiche degli isoflavoni sono in grado di sotto-regolare i recettori degli androgeni delle cellule tumorali prostatiche. Essi inibiscono anche diversi enzimi come la 5α-reduttasi o l'aromatasi [33; 36].

Selenio

Il selenio è un nutriente essenziale contenuto in cereali, noci, legumi, carne, pollo, uova e tonno. Molti studi supportano il ruolo anti-carcinogenico del selenio attraverso l'induzione dell'apoptosi e dei *pathway* antiossidanti e attraverso l'inibizione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi [37]. Nonostante questo, lo studio SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) ha dimostrato che selenio, vitamina E o selenio + vitamina E (alle dosi e formulazioni testate) non prevengono il tumore prostatico nella popolazione generale sana [38].

Vitamina E

La Vit. E è considerata uno dei tanti composti ad attività anti-ossidante. Si trova naturalmente in alcuni cibi ed è disponibile come supplemento dietetico [39]. I dati a disposizione suggeriscono che l'introito di Vit. E può ridurre il rischio di sviluppo di tumore prostatico, specialmente nei fumatori, ma attenzione a non introdurre più di 400 UI, perché può aumentare la mortalità per altre cause.

Serenoa repens

La *serenoa repens* è stata generalmente utilizzata per il trattamento dei sintomi in pazienti affetti da IPB. Diversi studi clinici hanno confrontato gli effetti della tamsulosina *versus serenoa repens*, dimostrando un'efficacia simile nel ridurre i sintomi. Recenti studi hanno proposto una tripla combinazione di *serenoa repens* e altri oligoelementi essenziali come selenio e il carotenoide licopene nel tentativo di aumentare la sua attività terapeutica nelle malattie prostatiche [40].
In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, è stata valutata per la prima volta l'efficacia e la tollerabilità della terapia di combinazione *serenoa repens*, selenio e licopene+ tamsulosina 0,4 mg contro le monoterapie individuali nei pazienti IPB dopo 1 anno di follow-up [41]. A questo proposito, l'effetto anti-infiammatorio sul tessuto prostatico ha riportato una significativa riduzione dei livelli di interleuchina 1 e TNF-α dopo 3 mesi di trattamento con *serenoa repens* rispetto al placebo [42, 38]. Più recentemente, Latil e colleghi hanno dimostrato che la *serenoa repens* inibisce l'espressione di due mediatori infiammatori, MCP-1/CCL2 e VCAM-1 fondamentali nella patogenesi dell'IPB [43].
I principali nutraceutici utilizzati nel campo delle patologie prostatiche sono elencati nel **Box 1**.

Conclusioni

Nonostante i dati attuali raccomandino una dieta poveri di grassi, ricca di frutta e verdura, ed evitando l'alto introito calorico, non c'è un'evidenza definitiva che supporta una specifica dieta terapeutica o supplementare per ridurre il rischio di patologie prostatiche.

Box 1 Principali nutraceutici utilizzati nell'infertilità maschile e nei disturbi prostatici.

Nutraceutico	Posologia	Indicazione
Glutatione	600 mg/die per 2-3 mesi	Oligoastenoteratozoospermia
N-Acetil -Cisteina	600 mg/die per 3 mesi	Astenozoospermia
Acido Ascorbico (Vit. C)	1 g/die	Oligo-astenozoospermia
A-tocoferolo (Vit. E)	200-300 mg/die per 3 mesi	Astenozoospermia
Carnitina	3 g/die per 3 mesi	Oligo-astenozoospermia
Coenzima Q10	150-200 mg/die per 4 mesi	Oligoastenoteratozoospermia
Mioinositolo	4 g/die per 2 mesi	Oligo-astenozoospermia
Licopene	2 g/die per 3 mesi	Oligo-astenozoospermia Ipertrofia prostatica benigna
Serenoa Repens	320 mg/die	Ipertrofia prostatica benigna

Box 2 Stimolatori sessuali centrali e periferici utilizzati nei principali nutraceutici in campo andrologico.

Supplemento	Dose	Meccanismo	Commenti
Panax Ginseng	10-150 mg	Aumento NO	Più usato Ben tollerato Scarsa EBM in prima scelta DE
Tribulus terrestris	100-1000 mg	Aumento testosterone	Dati di seria tossicità Benefici non EBM Avvertire i pazienti su uso
Zinco	1-30 mg	Ripristina effetti ipogonadismo	MoA su sessualità in ipogonadici poco chiaro Nessuna evidenza aumento testosterone nei sani
Magnesio	11-90 mg	Non conosciuto	Bassi livelli si associano a disturbi sessuali Nessuna EBM su salute sessuale
Selenio	50-70 mcg	Non conosciuto	Nessuna EBM su salute sessuale
Epimedio	50-600 mg	Contiene icariina, un glicoside derivato dai flavonoidi che agisce da PDE5i naturale	Migliora erezione solo in modelli animali Cautela raccomandazioni per uso umano, scarsa biodisponibilità
Vitamina B6	2-10 mg	Combinata con B9 e B12, riduce omocisteina (aumenta NO)	Nei diabetici B6+PDE5i è superiore ai PDE5i
Vitamina B12	4-50 mcg	Regola metabolismo e sintesi DNA	Carenza provoca fatica e depressione Supplementazione può migliorare sessualità, eccitazione, umore, energia
Vitamina B9 - Folati	400-600 mcg	Metabolismo omocisteina e ferro	Carenza provoca aumento omocisteina (riduzione NO)

Vitamina B3 - Niacina	3-50 mg	Usata nelle iperlipidemie	Può provocare vasodilatazione e vampate EBM su funzione sessuale limitata
Vitamina B1 - Tiamina	1.5-2 mg	Metabolismo energetico, trasmissione neuronale	Supplementazione in pazienti carenti (alcolisti) può migliorare sessualità
Fieno Greco (Trigonella)	600-110 mg	Regolazione ormonale, aumento del testosterone	Studio clinico migliora eccitazione e orgasmo, energia fisica e potenza senza effetti collaterali Altri studi clinici suggeriscono cautela prima della prescrizione
L-Arginina	118 mg – 3 gr	Aumento produzione NO	Utile nei pazienti con disfunzione endoteliale EBM insufficiente nella DE
L-Citrullina	1-1,5 gr	Precursore di Arginina	Studio clinico migliora erezione in DE lieve senza effetti collaterali
Maca	100-2000 mg	Non conosciuto	Evidenze aneddotiche su sessualità
Deidroepiandrosterone (DHEA)	25-50 mg	Modesta attività steroidea attraverso conversione periferica in testosterone ed estradiolo	EBM scarsa, suggerisce cautela per possibili effetti collaterali
Gingko Biloba	25-120 mg	Aumento NO e rilasciamento endotelio. Migliora circolazione	Studi recenti sono negativi EBM su DE non convincenti
Yohimbina	50-63 mg	Neurotrofico, aumento NO	Promettente per DE Nessuno studio comparativo con PDE5i

Bibliografia

[1] Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. Hum Reprod Update. 2008; 14: 243-58.
[2] Bykova M, Athayde K, Sharma R et al. Defining the reference value of seminal reactive oxygen species in a population of infertile men and normal healthy volunteers. Fertil Steril. 2007; 88: 305.
[3] Irvine DS. Glutathione as a treatment for male infertility. Rev Reprod. 1996; 1: 6-12.
[4] Lenzi A, Picardo M, Gandini L et al. Glutathione treatment of dyspermia: effect on the lipoperoxidation process. Hum Reprod. 1994; 9: 2044-50.
[5] Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. Cent European J Urol. 2013; 66: 60-7.
[6] Ciftci H, Verit A, Savas M et al. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. Urology. 2009; 74: 73-6.
[7] Jacob RA, Pianalto FS, Agee AE. Cellular ascorbate depletion in healthy men. J Nutr. 1992; 122: 1111-8.
[8] Mishra M, Acharya UR. Protective action of vitamins on the spermatogenesis in lead-treated Swiss mice. J Trace Elem Med Biol. 2004; 18: 173-8.
[9] Song GJ, Norkus EP, Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. Int J Androl. 2006; 29: 569-75.
[10] Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU. The antioxidant efficiency of vitamin C is concentration-dependent. Biochim Biophys Acta. 1986; 884: 119-23.
[11] Thérond P, Auger J, Legrand A et al. α-tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: relationships with motility, antioxidant enzymes and leukocytes. Mol Hum Reprod. 1996; 2: 739-44.
[12] Lenzi A, Lombardo F, Gandini L et al. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function. Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64: 187-96.
[13] Vicari E, Rubino C, De Palma A et al. Antioxidant therapeutic efficiency after the use of carnitine in infertile patients with bacterial or non bacterial prostato-vesiculo-epididymitis. Arch Ital Urol Androl. 2001; 73: 15-25.
[14] Moncada, Vicari E, Cimino C et al. Effect of acetylcarnitine treatment in oligoasthenospermic patients. Acta Europaea Fertilitatis. 1992; 23: 221-4.
[15] Costa M, Canale D, Filicori M et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multi center study. Andrologia. 1994; 26: 155-9.
[16] Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. Drugs Exp Clin Res. 1995; 21: 157-9.
[17] Banihani S, Agarwal A, Sharma R et al. Cryoprotective effect of l-carnitine on motility, vitality and DNA oxidation of human spermatozoa. Andrologia. 2014; 46: 637-41.
[18] Balercia G, Buldreghini E, Vignini A et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. Fertil Steril. 2009; 91: 1785-92.

[19] Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/ or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. J Urol. 2009; 181: 741-51.
[20] Gvozdjáková A, Kucharská J, Dubravicky J et al. Coenzyme Q10, α-tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. Dis Markers. 2015; 827941: 6.
[21] Condorelli RA, La Vignera S, Di Bari F et al. Effects of myoinositol on sperm mitochondrial function in-vitro. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011; 15: 129-34.
[22] Gupta NP, Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility - a preliminary report. Int Urol Nephrol. 2002; 34: 369-72.
[23] Showell MG, Brown J, Yazdani A et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD007411.
[24] Pratap SA. & Rajender S. Potent natural aphrodisiacs for the management of erectile dysfunction and male sexual debilities. Front Biosci. 2012; 4: 167-180.
[25] Campbell N1, Clark JP, Stecher VJ et al. Adulteration of purported herbal and natural sexual performance enhancement dietary supplements with synthetic phosphodiesterase type 5 inhibitors. J Sex Med. 2013; 10: 1842-9.
[26] European monitoring centre for drugs and drug addictions. Annual Report on the State of the Drugs Problem in Europe. Lisbon, Portugal. 2012.
[27] Aversa A, Francomano D, Lenzi A. Does testosterone supplementation increase PDE5-inhibitor responses in difficult-to-treat erectile dysfunction patients? Expert Opin Pharmacother 2015; 16: 625-6.
[28] Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA et al.Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 3615-26.
[29] De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer 2007; 7: 256-69.
[30] Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. Eur Urol. 2008; 54: 1379-84.
[31] Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. Cancer Causes Control. 1991; 2: 427-42.
[32] Schwarz S, Obermuller-Jevic UC, Hellmis et al. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. J Nutr. 2008; 138: 49-53.
[33] McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med. 1998; 338: 557-63.
[34] Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT et al. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2002; 168: 599-604.
[35] Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. Hypertension. 2003; 41: 1072-9.
[36] Landsberg L. Feast or famine: the sympathetic nervous system response to nutrient intake. Cell Mol Neurobiol. 2006; 26: 497-508.
[37] Siddiqui IA, Adhami VM, Saleem M et al. Beneficial effects of tea and its polyphenols against prostate cancer. Mol Nutr Food Res. 2006; 50: 130-43.
[38] Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). JAMA. 2011; 306: 1549-56.
[39] Montironi R, Mazzucchelli R, Marshall JR et al. Prostate cancer prevention: review of target populations, pathological biomarkers, and chemopreventive agents. J Clin Pathol. 1999; 52: 793-803.
[40] Minutoli L, Bitto A, Squadrito F et al. Serenoa Repens, lycopene and selenium: a triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia. Curr Med Chem. 2013; 20: 1306-12.
[41] Morgia G, Russo GI, Voce S et al. Serenoa repens, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). Prostate. 2014; 74: 1471-80.
[42] Vela Navarrete R, Garcia Cardoso JV, Barat A et al. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. Eur Urol. 2003; 44: 549-555.
[43] Latil A, Libon C, Templier M, et al. Hexanic lipidosterolic extract of Serenoa repens inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, *in vitro.* BJU Int. 2012; 110: E301-7.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA GINECOLOGICA

LA NUTRACEUTICA AL FEMMINILE: ASPETTI ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

Nutraceuticals and women's health: current aspects and future perspectives

Alberto Martina[1], Paolo Magni[2]

[1]Dipartimento di Scienze del Farmaco, Corso di Laurea in Farmacia e Master in Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia
[2]Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

Keywords
Women's health
Unbalanced nutrition
Adolescence
Pregnancy and lactation
Menopause
Aging

Abstract
Gender-based medicine is an important clinical and research approach towards a more precise application of biomedical knowledge to the specific needs of men and women.
In this context, the gender-based nutraceutical option, discussed in this review article, represents a significant opportunity. The use of nutraceuticals in women must first consider their various stages of life and their characteristics. The main changes that occur during a woman's life are represented by the rapid development in adolescence with the onset of menarche, the childbearing age, which may include various conditions, such as the possible presence of pregnancy and lactation, but also the use of oral contraceptives, and the menopausal transition and the aging phase, which is today particularly prolonged in Italy. Each of these phases shows specific nutritional requirements and accordingly sometimes peculiar criticalities. A non correct nutrition and unbalanced dietary habits can actually make women more at risk of nutritional imbalances. Nutraceuticals may provide an interesting support in this area.

Introduzione

La medicina di genere è un importante approccio clinico e di ricerca scientifica, mirato ad una più precisa applicazione delle conoscenze biomediche per quanto riguarda l'uomo e la donna, che, come ben sappiamo, presentano, in termini di gestione della salute, numerose somiglianze, ma anche importanti e specifiche peculiarità. In questo contesto, anche la nutraceutica di genere, declinata al femminile in questa rassegna, rappresenta una significativa opportunità. L'opzione nutraceutica nella donna dovrà anzitutto considerare le varie fasi della vita e le relative caratteristiche. I principali cambiamenti che hanno luogo durante la vita di una donna sono rappresentati dal rapido sviluppo in periodo adolescenziale con la comparsa del menarca, dall'età fertile che può comprendere varie condizioni, quali la possibile presenza di gravidanza e allattamento, ma anche l'utilizzo di contraccettivi orali (CO), dalla transizione menopausale e dalla fase di invecchiamento, che oggi è particolarmente prolungata in particolare in Italia. Ognuna di queste fasi presenta necessità nutrizionali specifiche e di conseguenza talvolta anche criticità peculiari. Una nutrizione non corretta e disordinata, le diete a basso apporto calorico e quelle mirate al calo ponderale, se non applicate correttamente, e la scelta di regimi vegetariani/vegani possono infatti rendere la donna ancora più a rischio di squilibri nutrizionali. La nutraceutica può quindi fornire anche in questo ambito un interessante supporto.

Corrispondenza: Alberto Martina. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Corso di Laurea in Farmacia e Master in Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia. E-mail: alberto.martina@fastwebnet.it
Paolo Magni. Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Italia. E-mail: paolo.magni@unimi.it

Pubertà e adolescenza

La pubertà e l'adolescenza presentano aspetti peculiari sotto il profilo nutrizionale e nutraceutico, ma anche a livello psicosociale, per cui è frequente in questa età la presenza di carenze nutrizionali.

La pubertà è il periodo di passaggio dall'infanzia all'età adulta e si associa alla comparsa del menarca e allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Nella società attuale, durante questo periodo le ragazze, come del resto anche i maschi, tendono ad avere un'alimentazione non equilibrata con possibili ripercussioni negative sulla regolarità del ciclo mestruale e con la comparsa di anemia carenziale, disturbi della sessualità, depressione e ridotto accrescimento della massa ossea.
Il menarca, se associato a ridotto apporto di ferro e di altri micronutrienti associati alla eritropoiesi, quali le vitamine del gruppo B, può infatti portare rapidamente a una anemia carenziale, che sarà ancor più severa se la ragazza pratica attività sportiva intensa.
L'adolescenza è anche un periodo molto importante per lo sviluppo dello scheletro, che comporta un aumento del fabbisogno di vitamina D e di calcio. Nel 2008 l'*American Academy of Pediatrics* [1] ha pubblicato le raccomandazioni per una corretta supplementazione di vitamina D e tali linee guida, recentemente aggiornate [2] e in accordo con l'*Institute of Medicine* (IOM) [3], propongono come dose giornaliera raccomandata (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) 400 UI per i neonati sotto 1 anno e 600 UI per tutto il resto della popolazione pediatrica (1-18 anni). Tale integrazione dovrebbe iniziare nei primi giorni di vita, indipendentemente dal tipo di allattamento adottato. Negli adolescenti vanno tenute in considerazione le variazioni stagionali di esposizione al sole [4]: ogni Paese dovrebbe considerare la propria situazione locale e promuovere eventualmente una supplementazione durante l'inverno. Anche il calcio è necessario per l'accrescimento osseo e la sua assunzione durante l'infanzia e l'adolescenza influenza il raggiungimento del picco di massa ossea. La dose raccomandata di calcio dai 9 ai 18 anni è di 1300 mg/die: ad esempio, 240 mL di latte forniscono circa 300 mg di calcio. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato un effetto positivo della supplementazione di calcio sul contenuto minerale osseo [5, 6], una recente metanalisi ha però riscontrato che l'integrazione di calcio non ha effetti sulla densità di massa ossea a livello della colonna vertebrale e del collo del femore; un piccolo effetto positivo è stato rilevato a livello degli arti superiori e sulla massa ossea totale [7]. Il magnesio è un altro componente importante della massa ossea [8-10] e circa la metà di tutto il magnesio presente nell'organismo si trova nell'osso stesso [11]. La dose giornaliera raccomandata è di 240 mg/die per le ragazze (9-13 anni) e di 360 mg/die per le adolescenti (14-18 anni) [12]. Un numero limitato di studi evidenzia come la supplementazione con magnesio diminuisca il turnover osseo e migliori la massa ossea [13-15].
È anche importante che le ragazze abbiano una quota di grasso sufficiente a garantire una regolarità mestruale. Avere un ciclo regolare vuol dire produrre concentrazioni ormonali, e in particolare di estrogeni, in grado di garantire un buon equilibrio psico-fisico. In questa fase può essere utile un'integrazione di aminoacidi e vitamine del complesso B, oltre ai sali minerali. Un problema opposto, ma che vede proprio in questo periodo il maggior rischio di sviluppo, è quello relativo al sovrappeso e all'insorgenza della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) con relativa insulino-resistenza (v. oltre).

Età fertile

L'età fertile può presentare una serie di condizioni (sintomi legati al ciclo ovarico, gravidanza, allattamento, specifiche patologie come la PCOS) che possono beneficiare dell'utilizzo di nutraceutici mirati.

Nel corso dell'età fertile, alcune condizioni specifiche possono beneficiare dell'approccio nutraceutico. Fra questi vi è la dismenorrea, un disturbo comune che interessa circa il 60% delle donne [16] e che può essere distinta in primaria o secondaria [17]. Si considera dismenorrea primaria il dolore mestruale senza la presenza di una patologia pelvica; il dolore è ciclico e crampiforme, inizia in genere poche ore prima o appena dopo l'inizio della mestruazione e dura per 48-72 ore [16-18]. La dismenorrea, colpendo sia le adolescenti che le donne adulte, rappresenta un importante e invalidante problema. Sono state proposte varie possibilità di trattamento, tra cui i CO, i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e trattamenti non farmacologici, come l'esercizio fisico, l'agopuntura, la TENS (*trans-electrical nerve stimulation*) e integratori alimentari a base di vitamine E, B, C, calcio, magnesio, da soli o associati a erbe medicali [19-22]. I FANS, come ad esempio l'ibuprofene, sono efficaci nel trattamento della dismenorrea, ma possono essere controindicati in alcune tipologie di pazienti, come ad esempio in chi soffre di ulcera gastrica o duodenale, e hanno anche effetti avversi tra cui nausea, dispepsia, diarrea [16]. Per tali ragioni, l'uso di sostanze naturali di recente

è aumentato esponenzialmente. Ne è un esempio la cannella, che è stata recentemente utilizzata per svariate applicazioni in campo medico. In uno studio randomizzato, in doppio cieco e placebo-controllato, in cui venivano somministrati 420 mg di cannella a giovani donne con dismenorrea primaria, è stata rilevata una riduzione significativa dell'intensità del sanguinamento e del dolore pelvico nel gruppo che assumeva cannella (*Cinnamomum*) [23]. Un'altra sostanza naturale utilizzabile è il finocchio (*Foeniculum vulgare Mill*) [24]. È stato dimostrato che sia i semi che l'estratto, l'aneto, di questa pianta aumentano l'appetito, hanno proprietà digestive, lassative ed anti-spastiche [25-27]. Proprio quest'azione anti-spastica è probabilmente alla base della sua efficacia sulla dismenorrea [28-31]. Anche la vitamina E può essere utilizzata nel trattamento della dismenorrea primaria, grazie alla sua attività antiossidante, che sopprime l'ossidazione dell'acido arachidonico, diminuendo quindi la produzione di prostaglandina E2 [32-34]. Uno studio recente ha riportato che l'associazione vitamina E/acido mefenamico è in grado di alleviare maggiormente il dolore rispetto all'acido mefenamico da solo [35]. È stato osservato che anche la vitamina E da sola ha un effetto di sollievo dal dolore [34]. In un altro studio in doppio cieco randomizzato è stata confrontata l'efficacia di un'associazione finocchio/vitamina E con l'ibuprofene, osservando che il dolore era minore nel primo gruppo, rendendo questa combinazione una valida alternativa per le pazienti che non possono fare uso di FANS [36].

Un'altra condizione frequente è la sindrome premestruale (PMS), che affligge milioni di donne. È stato infatti stimato che l'80-90% delle donne in età riproduttiva ne sia affetta e che il 3-8% di queste lamenti una sintomatologia severa [37]. Questo disturbo consiste in una serie di sintomi fisici, emotivi e comportamentali [38, 39]. Oltre al trattamento farmacologico tradizionale, sono stati proposti trattamenti a base di vitamine, che sono risultati essere sicuri ed efficaci. La vitamina B1 ad esempio non ha alcun effetto indesiderato, sebbene un suo uso prolungato possa causare cefalea e, a volte, palpitazioni [40]. La vitamina B1 è utilizzata per trattare nausea e vomito e ha anche un'azione sulla depressione, la fatica, la dismenorrea e i crampi muscolari [41]. In uno studio randomizzato in doppio cieco è stato visto che la somministrazione di vitamina B1 riduceva i sintomi fisici e psichici della PMS rispetto al placebo [42]. Un altro possibile trattamento proposto è il magnesio, in quanto è stato osservato che i suoi livelli all'interno degli eritrociti e dei leucociti di donne con PMS risultano diminuiti rispetto alle altre donne [43]. Anche la vitamina B6, agendo mediante vari meccanismi dovrebbe ridurre la sintomatologia della PMS [15]. Sebbene alcuni studi riportino un'associazione inversa tra i livelli di vitamina D e il rischio di depressione [44, 45], fibromialgia [46], dismenorrea [47] e fibromi uterini [48, 49], l'utilità della supplementazione di questa vitamina nella prevenzione e nel trattamento della PMS deve invece essere ancora chiarita. In uno studio è stato osservato che le donne che assumono 400 UI/die di vitamina D hanno il 40% di rischio in meno di avere una diagnosi di PMS nei 2-4 anni successivi, quando paragonate alle donne che ne assumono 100 UI/die [50].

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è il più comune disordine endocrino nelle donne in età fertile, presente in più del 18% della popolazione femminile [51] e caratterizzata da un quadro clinico complesso (alterazioni dell'ovulazione, sovrappeso, insulino-resistenza, iperandrogenismo). Studi osservazionali hanno riscontrato nelle pazienti con PCOS una correlazione tra i marker di iperandrogenismo e i livelli di vitamina D. Le donne affette da irsutismo mostrano livelli di 25-OH-vitamina D (25-OH-D) più bassi rispetto ai controlli [52] e le donne con irsutismo e PCOS presentano livelli inferiori rispetto alle donne con PCOS senza irsutismo [53]. Ci sono ancora pochi studi sull'effetto della supplementazione di vitamina D sui marker di iperandrogenismo e si è visto che essa modula i livelli di testosterone e di altre molecole correlate [54, 55]. Un possibile approccio nutraceutico nella PCOS è rappresentato dall'inositolo, uno zucchero carbociclico, con proprietà insulino-sensibilizzanti. Due diversi stereoisomeri sono impiegati nel trattamento della PCOS: il myo-inositolo e il d-chiro-inositolo. Il myo-inositolo è l'isoforma dell'inositolo più abbondantemente rappresentata in natura; da questo, grazie all'azione di un'epimerasi, viene sintetizzato il d-chiro-inositolo. Questa reazione, dipendente dall'insulina, ha luogo prevalentemente nei tessuti insulino-sensibili, quali il fegato e il muscolo. Entrambi gli stereoisomeri presentano *in vivo* un'azione insulino-simile. La somministrazione di d-chiro-inositolo in donne con

PCOS ha portato a una riduzione dei livelli sierici di testosterone e a un miglioramento del tasso di ovulazione e di parametri metabolici quali la pressione arteriosa e la trigliceridemia [56, 57]. Risultati simili sono stati ottenuti dopo somministrazione orale di myo-inositolo, precursore del d-chiro-inositolo [58-60]. Queste osservazioni sono in accordo con i comprovati effetti benefici dell'inositolo nel ridurre l'insulino-resistenza, migliorare la funzione ovarica e ridurre l'iperandrogenismo [61] e le manifestazioni cutanee a esso associate, in maniera sovrapponibile a quelli ottenuti con metformina [62, 63]. Il myo-inositolo possiede inoltre un'azione positiva nelle donne con forme PCOS-simili sottoposte a tecniche di procreazione assistita [64] e, quando associato alla monacolina K, riduce i livelli di androgeni e migliora il profilo lipidico [65].
Un'altra condizione che si può giovare dell'approccio nutraceutico è la cellulite o pannicolopatia edemato-fibro-sclerotica. Essa consiste in una locale alterazione del rilievo cutaneo che acquisisce un aspetto a buccia d'arancia, poiché i lobuli di grasso sporgono dalla struttura di collagene e penetrano nel derma. Questo fenomeno si manifesta sui fianchi e sulle cosce, ma può estendersi anche ad altre aree, come l'addome. Il problema, che inizia solitamente nel periodo dell'adolescenza, è presente a vari gradi in circa il 90% delle donne [66-68] e ha una fisiopatologia complessa, comprendente fattori genetici e legati allo stile di vita [69]. Sebbene l'esatta eziologia della cellulite sia dibattuta, la maggioranza degli autori concorda nel coinvolgimento di ridotta microcircolazione, edema, ipertrofia localizzata degli adipociti, aumentato stress ossidativo e una persistente infiammazione di basso grado, conalterazioni della matrice extracellulare [70-74]. Anche l'estensibilità e l'elasticità della pelle risultano alterate [75].
La patogenesi della cellulite potrebbe essere innescata da un'attivazione delle metalloproteinasi (MMP) indotta dagli ormoni che, indebolendo le pareti capillari e interrompendo l'integrità della matrice extracellulare [76], favorirebbero la fuoriuscita di liquido dai vasi, con reclutamento di cellule infiammatorie e ulteriore rilascio di MMP. Nel tentativo di riparare il danno, la matrice alterata diventa fibrosclerotica [72], mentre gli ormoni, stimolando l'attività metabolica degli adipociti, ne aumentano il volume. I lobuli ipertofici iniziano a esercitare una pressione sui capillari circostanti, aggravando la già fragile e ostacolata circolazione [75].
Come prevenzione e trattamento della cellulite si utilizzano preparazioni fitoterapiche che esercitano effetti positivi sul tessuto adiposo e sul tessuto connettivo e migliorano la microcircolazione. Possono essere usati per via orale, a livello topico o per via transdermica. I composti attivi comprendono caffeina, retinolo, forskolina (*Coleus forskohlii*), loto (*Nelumbo nucifera*), carnitina e escina. La caffeina, la cui azione è confermata in letteratura, è in grado di attivare la lipolisi inibendo l'azione della fosfodiesterasi e aumentando i livelli di adenosina-monofosfato negli adipociti [67, 77]. Numerosi studi sottolineano come l'associazione del trattamento con caffeina ad altre preparazioni possa aumentarne gli effetti terapeutici. Infatti l'assunzione di caffeina e di estratto di *N. nucifera* aumenta i benefici di una dieta equilibrata nel trattamento della cellulite [78], mentre l'associazione di caffeina, carnitina, forskolina e retinolo ne migliora i parametri [79]. Inoltre l'associazione di retinolo, caffeina e ruscogenina aumenta la microcircolazione migliorando quindi l'aspetto a buccia d'arancia [80]. Anche i singoli ingredienti hanno una documentata attività anti-cellulite; infatti il retinolo migliora lo spessore della pelle nelle pazienti con cellulite. L'escina, derivante dall'ippocastano, ha trovato applicazione come anticellulite, in quanto rafforza i capillari e limita l'edema [81]. La *Centella asiatica* è un ingrediente comune usato nei cosmetici e nei prodotti anti-cellulite. Contiene una varietà di composti attivi, tra cui asiaticoside (un glucoside triterpenico), brahmoside e brahminoside, madecassoside (un glucoside con forti proprietà antinfiammatorie), l'acido madecassico, tiamina, riboflavina, piridossina, vitamina K, aspartato, glutammato, serina, treonina, alanina, lisina, istidina, magnesio, calcio e sodio [82]. La *Centella asiatica* ha effetti benefici sul sistema venoso; è stato, infatti, dimostrato che la frazione triterpenica della centella è efficace nel migliorare le alterazioni della parete venosa nell'ipertensione venosa cronica e nel proteggere l'endotelio venoso [83]. La *Centella asiatica* è attiva sul microcircolo nella microangiopatia venosa e diabetica e può migliorare segni e sintomi di ipertensione venosa ed edema [83-85]. In conclusione, le diverse azioni benefiche della centella sul sistema venoso e sul tessuto connettivo la rendono utile

per il trattamento dei problemi venosi e della ritenzione di liquidi associata a cellulite e in genere frequentemente presente nella donna, anche in associazione con l'uso di CO [86]. Gli effetti benefici del trattamento della cellulite con la *Centella asiatica* sono però confermati solo da pochi studi di qualità non elevata [87].
L'uso di CO può associarsi a carenze vitaminiche e quindi la loro integrazione mirata può essere utile. La vitamina B2, o riboflavina, è una vitamina idrosolubile presente sia nei tessuti animali che in quelli vegetali [88]. Alcuni studi hanno dimostrato che la carenza di riboflavina è comune nelle donne in età fertile e che l'uso di CO aggrava tale deficit [89]. Uno studio successivo ha dimostrato che gli integratori vitaminici inducono un significativo miglioramento nelle carenze preesistenti di vitamina B2 in donne che sono in trattamento con CO a basso dosaggio [90]. 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 [91].
La vitamina B6 è una vitamina idrosolubile presente in molti alimenti [92]. Una carenza di vitamina B6 può causare bassi livelli di serotonina e/o alterazione della conversione del triptofano in niacina. La vitamina B6 è importante anche per mantenere livelli normali di omocisteina [93]. È stato riportato che l'uso di CO diminuisce i livelli di vitamina B6; poiché bassi livelli di vitamina B6 sono associati ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso e arterioso (TE), è possibile ipotizzare che l'uso di CO aumenti il rischio di TE [94]. Evidenze più recenti sui CO a basso dosaggio confermano i dati precedenti e suggeriscono che la supplementazione può essere necessaria per mantenere adeguati livelli di vitamina B6 nelle donne che assumono CO [95].
La vitamina B12 o cobalamina è un nutriente essenziale e numerosi studi ne hanno rilevato bassi livelli sierici in donne che usano CO, rispetto a controlli [96-99]. Anche se vi è una stretta correlazione tra folati e vitamina B12, i meccanismi che determinano bassi livelli sierici di vitamina B12 in pazienti che usano CO sembrano essere diversi da quelli che causano bassi livelli sierici di folato; infatti la terapia con folati non corregge i bassi livelli sierici di vitamina B12 nelle donne che usano CO [99, 100]. I meccanismi che portano alla riduzione dei livelli sierici di vitamina B12 non sono ancora completamente chiari.
La vitamina C è una vitamina idrosolubile che agisce come cofattore in una serie di reazioni metaboliche. Si è visto che i livelli di vitamina C nelle piastrine e nei leucociti sono ridotti in pazienti che usano CO, in particolare quelli contenenti estrogeni; pertanto è stato ipotizzato che l'estrogeno aumenti il metabolismo della vitamina C [101-104].
La vitamina E fa parte di un gruppo di potenti antiossidanti liposolubili. Alcuni autori hanno dimostrato che i CO combinati diminuiscono i livelli di tocoferoli nel plasma e, di conseguenza, hanno proposto che le donne che assumono questi farmaci facciano un'integrazione di vitamina E [105].

Gravidanza

La gravidanza è una condizione particolarmente importante per la donna e soprattutto per l'embrione-feto e si associa a specifiche esigenze nutrizionali. Anche in questa situazione, come in allattamento, la nutraceutica può fornire interessanti opzioni di trattamento, quando necessarie.

Il concepimento, l'impianto e lo sviluppo iniziale della gravidanza, ma anche lo sviluppo placentare, richiedono energia e micronutrienti, tra cui le vitamine [106]. Vari studi clinici hanno dimostrato come l'uso di multivitaminici in epoca pre-concezionale sia protettivo nei confronti di patologie gravidiche quali la preeclampsia [107, 108], i rallentamenti di crescita e il parto pretermine [109, 110], ipotizzando che essi possano agire proprio sullo sviluppo e la funzione placentare [111, 112]. L'utilizzo di folato, da solo o contenuto in un multivitaminico, è raccomandato prima e nelle fasi iniziali della gravidanza, principalmente per il suo chiaro ruolo nella prevenzione dei difetti del tubo neurale [113, 114].
Particolare attenzione dovrebbe essere data all'anamnesi della donna prima dell'inizio della maternità, quando si pensa a proporre integratori specifici. Conoscere le caratteristiche del ciclo mestruale, la familiarità verso alcune patologie metaboliche quali diabete mellito di tipo 2 o ipotiroidismo, la pressione arteriosa e il peso corporeo aiuta a personalizzare la prescrizione di un integratore rispetto a un altro, in modo da correggere condizioni deficitarie (anemia sideropenica, elettroliti sotto i limiti della norma, pH urinario basso) e nello stesso tempo perseguire la prevenzione di patologie neonatali e gravidiche.

Tra le varie vitamine assumono particolare rilievo quelle del complesso B, le vitamine A e D, l'acido folico o vitamina B9. Nelle donne non anemiche, inoltre, è raccomandato l'utilizzo intermittente di folato e ferro al fine di prevenire lo sviluppo di anemia in gravidanza e migliorare l'*outcome* della gravidanza stessa.
È stimato che il 41,8% delle donne gravide di tutto il mondo sia anemico [115]. Di queste, circa la metà ha un'anemia da carenza di ferro [116], mentre nell'altro 50% le cause di anemia sono da ricercarsi in stati carenziali di folato, vitamina B12 o vitamina A, infezioni croniche e disturbi a esse correlati.
Riguardo la vitamina A, essa risulta utile nel promuovere la crescita delle ossa e lo sviluppo dentale e possiede azioni preventive nei confronti dei disturbi visivi. Importanti sono le concentrazioni di vitamina A presenti nei vari integratori: concentrazioni di 3500 UI esplicano al massimo le loro potenzialità senza essere teratogene. Recentemente è stato ipotizzato un ruolo preventivo della vitamina A nei riguardi della formazione e crescita di fibromi uterini.
Il contenuto in minerali di un integratore da somministrare in gravidanza rappresenta un punto di forza, in quanto minerali come calcio, magnesio, fosforo e zinco sono elementi indispensabili per la formazione dello scheletro fetale e per il mantenimento dell'integrità di quello materno. Il magnesio, inoltre, possiede azioni antiacide, rinforza lo smalto dei denti, ha azione stimolante sulla funzione muscolare e nervosa e normalizza il ritmo cardiaco. Lo zinco, oltre a promuovere una crescita regolare del feto, in associazione alle vitamine C ed E, esercita una spiccata azione antiossidante in grado di avere effetti preventivi nei confronti della preeclampsia.
Poiché le donne con obesità e diabete gestazionale risultano più a rischio di malformazioni a carico del feto dovute all'eccessivo passaggio placentare di nutrienti che si rilevano embriotossici mediante processi di stress ossidativi, l'azione antiossidante degli integratori sembrerebbe essere utile anche in queste donne in stato di gravidanza. Un preparato multivitaminico ad azione antiossidante potrebbe prevenire tali malformazioni in associazione a una dieta ipocalorica.
Non va trascurato l'apporto del ferro, che in concentrazioni adeguate - come 30 mg - e soprattutto se somministrato dall'inizio della gravidanza previene e cura l'anemia sideropenica dovuta a una dieta carente o a un aumentato fabbisogno.
Va sottolineato che alcune categorie di donne sono più a rischio di carenze nutrizionali; le obese, ad esempio, hanno un rischio aumentato di deficit di vitamina D, le fumatrici hanno spesso livelli più bassi di acidi grassi omega 3 nel latte materno e le donne che seguono una dieta vegetariana/vegana invece sono esposte a un maggior rischio di carenza di vitamine B12, D e calcio. Per questo andrebbe individuata un'attività di screening per ogni paziente, allo scopo di identificare possibili stati carenziali alimentari.
Dopo il parto, alla donna in puerperio viene generalmente prescritto un prodotto a base di ferro per consentire un più rapido ripristino dei normali livelli di emoglobina, per un periodo limitato di circa 20-30 giorni.
Il neonato riceve vitamina A nel latte materno per formare i propri depositi, mantenere una crescita rapida e armoniosa e sviluppare il suo sistema immunitario, in quanto questa vitamina possiede una scarsa capacità di passare la placenta [117, 118]. Il colostro contiene concentrazioni di vitamina A e di beta-carotene più elevate rispetto al latte [119, 120]. Anche i tempi di ingestione del colostro sembrano giocare un ruolo nell'efficienza dell'assorbimento intestinale della vitamina A. Si ipotizza che, durante l'allattamento, una grande percentuale della vitamina A della dieta è diretta alla ghiandola mammaria anziché al fegato, al contrario di quanto avviene al di fuori dell'allattamento [121].
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 suo sistema immunitario [122, 123]. L'anemia emolitica nel neonato, per esempio, dovuta alla perossidazione lipidica nelle membrane eritrocitarie, è uno dei sintomi della carenza di vitamina E nelle fasi iniziali della vita. La membrana eritrocitaria dei neonati, infatti, è particolarmente suscettibile al danno ossidativo. Contrariamente al trasferimento placentare, il trasferimento attraverso colostro e latte può essere aumentato tramite una maggiore ingestione di vitamina E da parte della madre [124].

Periodo perimenopausale e postmenopausale

La menopausa e l'invecchiamento sono due fasi molto importanti e delicate nella vita della donna e richiedono particolari attenzioni per mantenere lo stato di salute e prevenire fragilità e disabilità. In questo ambito, la nutraceutica sta proponendo validi approcci di trattamento.

Il decremento dei livelli di estrogeni a partire dal periodo peri-menopausale fino alla menopausa conclamata si accompagna a un'alterata funzione di molti sistemi della donna, tra cui la termoregolazione e la stabilità vasomotoria [125, 126]. Alcuni fattori legati alla menopausa, che possono modifcare la percezione della qualità della vita, sono sintomi tipici della carenza estrogenica, tra cui i sintomi vasomotori o/e i disturbi del sonno, i disturbi del trofismo urogenitale (irritazione, secchezza vaginale, disturbi della minzione); altri disturbi psicologici ed emotivi (ansia, irritabilità, umore depresso, ridotta capacità di concentrazione, senso di fatica ecc.) non sono invece esclusivamente riconducibili alla carenza estrogenica. Le modificazioni dell'immagine corporea, con l'atrofia cutanea, l'aumento ponderale e la distribuzione addominale del grasso corporeo, di tipo androide, sono in parte legate alla carenza di estrogeni e possono avere ripercussioni negative nella vita sociale e interpersonale delle donne.

In questo ambito, si sono affermati come trattamenti nutraceutici i fitoestrogeni, sostanze che oltre a rappresentare una buona alternativa alla terapia ormonale sostitutiva si sono dimostrate in grado di esercitare una spiccata attività antiossidante e antinfiammatoria. Gli integratori che oltre ai fitoestrogeni contengono 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 .Negli anni sono state messe in commercio numerose associazioni tra fitoestrogeni e sostanze vitaminiche e sali minerali, come pure probiotici e estratto di magnolia e altri fitoderivati [127].

Un sintomo fastidioso che spesso si associa alle vampate in un gran numero di donne è rappresentato da uno stato d'ansia che può indurre un profondo stato di prostrazione psicologica; questa condizione è anche correlata a un senso di stanchezza e astenia, con un peggioramento della qualità del riposo e una diminuzione delle ore effettive di sonno. Per quanto riguarda questo sintomo sono ben conosciute le spiccate proprietà anti-ansiogene dell'estratto di magnolia [128-130], che ha virtù tranquillanti e rasserenanti senza però provocare sonnolenza nelle ore diurne, e che soprattutto risulta privo di quegli effetti indesiderati che caratterizzano gli ansiolitici. I principali principi attivi sono il magnolio e l'honokiolo che hanno capacità modulanti sui recettori GABA-A del sistema limbico cerebrale.

Poiché durante la post-menopausa l'aumento di peso rappresenta una condizione clinica frequente, e nella maggior parte dei casi è legato all'ansia, questo circolo vizioso si trasforma in un maggior senso di fame con predilezione per i cibi contenenti carboidrati e zuccheri semplici che danno un senso di appagamento psico-fisico. Per questo tipo di comportamento non sono stati riportati effetti avversi rilevanti e l'utilizzo di sostanze naturali come i fitoestrogeni rappresenta un ottimo rimedio, che peraltro non interferisce in maniera negativa con l'apparato genitale e con il rischio di sviluppare un tumore mammario.

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

Durante la menopausa, dopo una prima fase di ipoestrogenismo in cui la mucosa vaginale non ne risente, il decremento cronico dei livelli estrogenici riduce il trofismo e peggiora la qualità della vita di relazione. Le modificazioni anatomo-funzionali vaginali si traducono in un ambiente particolarmente ricettivo a una varietà di patogeni che spesso conducono a vaginiti acute, ma che possono anche cronicizzarsi. In tali condizioni è evidente l'importanza di un intervento che tenda a ricreare il substrato ottimale e questo avviene in modo certo cercando di ristabilire il trofismo vaginale, tipico della maturità sessuale femminile. A questo scopo è noto come la terapia locale a base di estrogeni sia funzionale per recuperare il trofismo vaginale, ma questa terapia a base di ormoni non è facile da far utilizzare alle donne e per questo sono state messe a punto soluzioni più naturali. È stato studiato l'utilizzo della vitamina D come promotore della differenziazione e proliferazione dei cheratinociti a livello dell'epidermide. Una buona efficacia è anche presente nei preparati a base di fitoestrogeni di soia in asso-

ciazione a vari tipi di vitamine [131]. Inoltre, recentemente, sono stati messi a punto preparati a base di lattobacilli da soli, come il *Lactobacillus plantarum*, o in associazione con lattoferrina in grado di ripristinare un equilibrio in termini di flora vaginale con significativi miglioramenti dei sintomi e prevenzione degli stessi. Il problema è quello legato al tempo di somministrazione, che richiede lunghi periodi per ripristinare il danno locale e pertanto sarebbe più utile somministrarli come prevenzione.
In conclusione, in questa breve sintesi abbiamo considerato alcuni degli approcci nutraceutici che possono essere utilizzati in modo specifico nelle varie età della donna. Anche in questo ambito, come in altre aree della nutraceutica, si avverte tuttavia la necessità di maggiori evidenze scientifiche, solidamente basate su studi clinici di qualità.

Box Principali nutraceutici utilizzati per la salute femminile e loro indicazioni d'uso.

Composto	**Indicazioni d'uso**
Vitamina B1	Adolescenza, dismenorrea, sindrome premestruale
Vitamina B2	Adolescenza, dismenorrea, uso di contraccettivi orali
Vitamina B6	Adolescenza, dismenorrea, sindrome premestruale, uso di contraccettivi orali
Vitamina B12	Adolescenza, dismenorrea, uso di contraccettivi orali
Acido folico	Prima e durante la gravidanza
Vitamina C	Dismenorrea, uso di contraccettivi orali
Vitamina A	Gravidanza (con cautela), allattamento
Vitamina D	Integrazione nelle varie età, secondo necessità, sindrome premestruale
Vitamina E	Dismenorrea, uso di contraccettivi orali, allattamento
Antiossidanti	Protezione contro i radicali liberi dell'ossigeno
Calcio	Integrazione nelle varie età, secondo necessità
Ferro	Stati carenziali assoluti (ad es., adolescenza) e relativi (gravidanza, anzianità)
Magnesio	Gravidanza, post-menopausa
Zinco	Gravidanza, post-menopausa
Cannella	Dismenorrea
Centella asiatica	Cellulite, patologie del sistema venoso
Finocchio	Dismenorrea
Myo- e d-chiro inositolo	Policistosi ovarica
Loto	Cellulite
Caffeina	Cellulite
Escina	Cellulite
Fitoestrogeni	Post-menopausa
Magnolia	Post-menopausa
Probiotici	Post-menopausa

Bibliografia

[1] 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.
[2] American Academy of Pediatrics. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Pediatrics. 2012; 130: 1424.

[3] IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to review dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press: Washington, DC. 2011.
[4] 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.
[5] 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: 82-7.
[6] Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. JAMA. 1993; 270: 841-4.
[7] Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in chil- dren. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 10: CD006944.
[8] Boskey AL, Rimnac CM, Bansal M, Federman M, Lian J, Boyan BD. Effect of short-term hypomagnesemia on the chemical and mechanical properties of rat bone. J Orthop Res. 1992; 10: 774-83.
[9] Cohen L. Recent data on magnesium and osteoporosis. Magnes Res. 1988; 1: 85-7.
[10] Carpenter TO. Disturbances of vitamin D metabolism and action during clinical and experimental magnesium deficiency. Magnes Res. 1988; 1: 131-9.
[11] Anast CS, Gardner DW. Magnesium metabolism. In: Disorders of mineral metabolism, Vol. III. Academic Press: San Diego. 1981; 423.
[12] Office of News and Public Information. Dietary references intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. National Academy Press: Washington, DC, 1997.
[13] Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. Magnes Res. 1993; 6: 155-63.
[14] Rude RK, Olerich M. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. Osteoporosis Int. 1996; 6: 453-61.
[15] Ebrahimi E, Shiva Khayati Motlagh, Sima Nemati, Zohreh Tavakoli. Effects of magnesium and vitamin b6 on the severity of premenstrual syndrome symptoms. J Caring Sci. 2012; 1: 183-9.
[16] Jonathan S, Berek MD. Novak's Gynecology, 15th ed. Williams and Wilkins: Philadelphia. 2012; 481-3.
[17] Berek G. Novak's Gynecology, 13th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 2003; 393-5.
[18] Berek Y. Novak's Gynecology, 14th ed. Wilkins Company: Philadelphia. 2007; 516-9.
[19] Sperroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 2005; 473.
[20] Thomas E, Andreoli-Charles CY, Carpenter Robert C, Criggs-Joseph Loscalzo. Cecil Essentials Medicine, 6th ed. Saunders: Philadelphia. 2004; 651-2.
[21] Barnard N, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea, and pre- menstrual symptoms. Obstet Gynecol. 2000; 95: 245-50.
[22] 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: 54.
[23] Jaafarpour M, Hatefi M, Najafi F, Khajavikhan J, Khani A. The effect of cinnamon on menstrual bleeding and systemic symptoms with primary dysmenorrhea. Iran Red Crescent Med J. 2015; 17: e27032.
[24] Mir HH. Application of plants in prevention and treatment of disease - vol. 2, 2nd ed. Tehran Islamic culture press. 1996; 234-8.
[25] Zargari A. Herbal remedies - vol. 2, 5th ed. Tehran University press; Tehran, Iran. 1991; 553-6.
[26] Valenth ZH. Herbal remedies, Treatment by plants. Tehran Rah Kamalco. 2002; 247.
[27] Ahmadi L, Baher Niz Z, Barazande Kamkar M, Rezaii M, Sefid Kon F, Sharifi A et al. Iran herbal and aromatic remedies, Forest research center, 1st ed. Alavi Publisher: Iran. 2001; 13.
[28] Khorshidi N. Clinical effects of essential oil on primary dysmenorrhea. Iran J Pharmacist Skill. 2003; 2: 89-93.
[29] Alexandrovich I. The effect of Fennel (Foeniculum vulgar) seed oil emulsion in infantile. Altern Ther Health Med. 2003; 9: 58.
[30] Ostad SN, Soodi M, Sariffzadeh M, Khoshidi N, Marzban H. The effect of fennel essenyial oil on uterine contraction as a model for dysmenorrheal, pharmacology and toxicology study. J Ethnopharmacol. 2001; 76: 299-304.
[31] Fleming T. PDR for Herbal medicines, 2nd ed. Montrale Medical Economics Company. 2000; 302-4.
[32] Wu D, Mura C, Beharka AA, Han SN, Paulson KE, Hwang D et al. Age-associated increase in PGE 2 synthesis and COX activity in murin macrophages is reversed by vitamin E. Am J Physiol. 1998; 275: C661-8.
[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, Faghihzadeh S, Sohrabvand F, Lamyian M, Emamgholy T. A randomized placebo controlled trial to determine the effect of Vitamin E in treatment of primary dysmenorrhea. Br J Obstet Gynecol. 2001; 108: 1181-3.
[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, Fahimeh Sehhatie, Vahid Zamanzadeh, Abbase Delazar, Yousef Javadzadeh, Bahman Mohammady Chongheralu. Comparison of the effectiveness of combination of fennel extract/vitamin E with ibuprofen on the pain intensity in students with primary dysmenorrhea. Iran J Nurs Midwifery Res. 2013; 18: 355-35.
[37] 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: 158-61.
[38] Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2005; 531-46.
[39] Berek JS. Novak's Gynecology, 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2011.
[40] Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ. 1999; 318: 1375-81.
[41] McCormick DB. Thiamin. In: Shils ME, Young VR (eds). Modern nutrition in health and disease, 6th ed. Lea & Febiger: Philadelphia, PA. 1988; 355-61.
[42] Abdollahifard S, Rahmanian Koshkaki A, Moazamiyanfar R. The effects of vitamin B1 on ameliorating the premenstrual syndrome symptoms. Glob J Health Sci. 2014; 6: 144-53.
[43] Salamat S, Ismail KM, Brien OS. Premenstrual syndrome. Obstet Gynaecol Reprod Med. 2008; 18: 29-32.
[44] Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? Nutr Rev. 2009; 67: 481-92.
[45] Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. Clin Rheumatol. 2007; 26: 551-4.
[46] Bertone-Johnson et al. BMC Women's Health 2014, Page 9 of 10 http://www.biomedcentral.com/1472-6874/14/56
[47] 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.

[48] Paffoni A, Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Cardellicchio L, Pagliardini L et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: e1374-e1378.
[49] Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. Epidemiology. 2013; 24: 447-53.
[50] Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JE. Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome. Arch Intern Med. 2005; 165: 1246-52.
[51] March WA, Moore VM, Willson KJ et al. () The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample as-sessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010; 25: 544-51.
[52] Glintborg 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.
[53] Wehr E, Pilz S, Schweighofer N et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2009; 161: 575-82.
[54] Selimoglu H, Duran C, Kiyici S et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2010; 33: 234-8.
[55] Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. J Endocrinol Invest. 2011; 34: 757-63.
[56] Nestler E, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of d-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1999; 340: 1314.
[57] Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebocontrolled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2003; 7: 151-9.
[58] Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007; 11: 347-54.
[59] Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C et al. Myoinositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. Gynecol Endocrinol. 2007; 23: 700-3.
[60] Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. Reprod Biomed Online. 2008; 17: 579-82.
[61] Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund Jr RE, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care. 2006; 29: 300-5.
[62] Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. Gynecol Endocrinol. 2010; 26: 275- 80.
[63] Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2006; 21: 1387-99.
[64] Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of the myo-inositol-monacolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women. Minerva Ginecol. 2013; 65: 89-97.
[65] Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. Fertil Steril. 2011; 95: 2642-4.
[66] 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: 930-5.
[67] Rawlings AV. Cellulite and its treatment. Int J Cosmet Sci. 2006; 28: 175-90.
[68] 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: 161-8.
[69] Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000; 14: 251-62.
[70] Kruglikov I. The pathophysiology of cellulite: can the puzzle eventually be solved? J Cosmet Dermatol Sci Appl. 2012; 2: 1-7.
[71] Terranova F, Berardesca E, Maibach H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. Int J Cosmet Sci. 2006; 28: 157-67.
[72] Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. J Am Acad Dermatol. 2010; 62: 361-70.
[73] Hexsel D, Soirefmann M. Cosmeceuticals for cellulite. Semin Cutan Med Surg. 2011; 30: 167-70.
[74] 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: 273-8.
[75] Draelos ZD. The disease of cellulite. J Cosmet Dermatol. 2005; 4: 221-2.
[76] Pugliese PT. The pathogenesis of cellulite: a new concept. J Cosmet Dermatol. 2007; 6: 140-2.
[77] 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: 102-7.
[78] 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: 334-7.
[79] 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: 1-8.
[80] 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: 199-210.
[81] Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. Pharmacol Res. 2001; 44: 183-93.
[82] 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.
[83] Incandela L, Cesarone Mr, Cacchio M, De Sanctis Mt, Santavenere C, D'Auro MG, Bucci M, Belcaro G. Total triterpenic fraction of Centella asiatica in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. Angiology 2001; 52 (Suppl. 2): S9-13.
[84] De Sanctis MT, Belcaro G, Incandela L, Cesarone MR, Griffin M, Ippolito E, Cacchio M. Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of Centella asiatica: a clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. Angiology. 2001; 52 (Suppl. 2): S55-59.
[85] Cesarone MR, Belcaro G, De Sanctis MT, Incandela L, Cacchio M, Bavera P et al. Effects of the total triterpenic fraction of Centella asiatica in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. Angiology. 2001; 52 (Suppl. 2): S15-8.
[86] de Godoy JM, de Godoy Mde F. Treatment of cellulite based on the hypothesis of a novel physiopathology. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011; 4: 55-9.
[87] 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: 17-26.
[88] Brody T. Riboflavin. In: Nutritional biochemistry. Academic Press: San Diego. 1999.
[89] Briggs M. Letter: Oral contraceptives and vitamin nutrition. Lancet. 1974; 1: 1234-5.

[90] Bamji MS, Prema K, Jacob CM, Rani M, Samyukta D. Vitamin supplements to Indian women using low dosage oral contraceptives. Contraception. 1985; 32: 405-16.
[91] Thorp VJ. Effect of oral contraceptive agents on vitamin and mineral requirements. J Am Diet Assoc. 1980; 76: 581-84.
[92] McCormick DB. Vitamin B6. In: Bowman BA, Russell RM (eds). Present knowledge in nutrition - Vol. I. International Life Sciences Institute: Washington, D.C. 2006; 269-77.
[93] Mackey A, Davis S, Gregory J. Vitamin B6. In: Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R (eds). Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD. 2005.
[94] Lussana F, Zighetti MI, Bucciarelli P, Cugno M, Cattaneo M. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. Thromb Res 2003; 112: 37-41.
[95] Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B(6), and vitamin B(1)(2) status. Nutr Rev. 2011; 69: 572-83.
[96] Wertalik LF, Metz EN, Lobuglio AF, Balcerzak SP. Decreased serum B 12 levels with oral contraceptive use. JAMA. 1972; 221: 1371-4.
[97] Sutterlin MW, Bussen SS, Rieger L, Dietl J, Steck T. Serum folate and Vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives (OC) containing 20 microg ethinyl estradiol. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003; 107: 57-61.
[98] 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.
[99] Shojania AM, Wylie B. The effect of oral contraceptives on vitamin B12 metabolism. Am J Obstet Gynecol. 1979; 135: 129-34.
[100] Shojania AM. Oral contraceptives: effect of folate and vitamin B12 metabolism. Can Med Assoc J. 1982; 126: 244- 7.
[101] Veninga KS. Effects of oral contraceptives on vitamins B6, B12, C, and folacin. J Nurse Midwifery. 1984; 29: 386-90.
[102] Matsui MS, Rozovski SJ. Drug-nutrient interaction. Clin Ther 1982; 4: 423-40.
[103] Webb JL. Nutritional effects of oral contraceptive use: a review. J Reprod Med. 1980; 25: 150-6.
[104] WHO. Advances in Methodson Fertility Regulation. World Health Organization. 1975.
[105] Briggs M. Letter: vitamin E status and oral contraceptives. Am J Clin Nutr. 1975; 28: 436.
[106] Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. Hum Reprod Update. 2010; 16: 80-95.
[107] Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. Am J Epidemiol. 2006; 164: 470-77.
[108] Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. Reprod Health. 2014; 11 S3.
[109] Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. Association of periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births. Am J Epidemiol. 2007; 166: 296-303.
[110] Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. Am J Clin Nutr. 2011; 94: 906-12.
[111] 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.
[112] Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. Am J Pathol. 2000; 157: 2111-22.
[113] NationalCollaboratingCentreforWomen'sandChildren's Health. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman, 2nd edn. RCOG Press: London. 2008.
[114] 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.
[115] Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf, accessed 7 June 2011).
[116] WHO/UNICEF/UNU.Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001 (http://www. who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf, accessed 7 June 2011).
[117] 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.
[118] Sapin V, Chaïb S, Blanchon L, Alexandre-Gouabau MC, Lémery D, Charbonne F, et al. Esterification of vitamin A by the human placenta involves villous mesenchymal fibroblasts. Pediatr Res. 2000; 48: 565-72.
[119] Zankerl A, Hammon HM, Blum JW. Beta-carotene, retinol and alpha-tocopherol status in calves fed the first colostrum at 0-2, 6-7, 12-13 or 24-25 hours after birth. Int J Vitam Nutr Res. 2000; 70: 305-10.
[120] Schweigert FJ, BatheK, ChenF, Büscher U, Dudenhausen JW. Effect of the stage of lactation in humans on carotenoid levels in milk, blood plasma and plasma lipoprotein fractions. Eur J Nutr. 2004; 43: 39-44.
[121] 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. Nemec M, Butler G, Hidiroglou M, Farnworth ER & Nielsen K. Effects of supplementing gilts' diets with different levels of vitamin E and different fats on the humoral and cellular immunity of gilts and their progeny. J Anim Sci. 1994; 72: 665-76.
[122] 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.
[123] Léger CL, Dumontier C, Fouret G, Boulot P, Descomps B. A short-term supplementation of pregnant women before delivery does not improve significantly the vitamin E status of neonates - low efficiency of the vitamin E placental transfer. Int J Vitam Nutr Res. 1998; 68: 293-9.
[124] Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. Menopause. 1999; 6: 282-9.
[125] Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. Ann NY Acad Sci. 1990; 592: 52-86.
[126] Mucci M, Carraro C, Mancino P, Monti M, Papadia LS, Volpini G, Benvenuti C. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. Minerva Ginecol. 2006; 58: 323-34.
[127] 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: 2507-14.
[128] Kalman DS, Feldman S, Feldman R, Schwartz HI, Krieger DR, Garrison R. Effect of a proprietary Magnolia and Phellodendron extract on stress levels in healthy women: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Nutr J. 2008; 7: 11.
[129] Seo JJ, Lee SH, Lee YS, Kwon BM, Ma Y, Hwang BY et al. Anxiolytic like effects of obovatol isolated from Magnolia obovata: involvement of GABA/benzodiazepine receptors complex. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31: 1363-9.
[130] Genazzani AR, Gambacciani M. Premenopausa e Menopausa. Fisiopatologia, clinica e terapia. CIC Edizioni internazionali: Roma. 2000.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA REUMATOLOGICA

I NUTRACEUTICI NELLE MALATTIE REUMATICHE
Nutraceuticals in rheumatic diseases

Francesca Oliviero[1], Paolo Spinella[2], Leonardo Punzi[1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova
[2]Unità di Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova

Keywords
Nutraceuticals
Rheumatic diseases
Inflammation
Mediterranean Diet
Dietary supplementation

Abstract
Rheumatic diseases are chronic, often inflammatory conditions that cause not only damage to the joints, with subsequent bone erosion, severe pain, and disability, but can also cause damage to other organs of the body, leading to increased mortality. Although the mechanisms underlying the pathogenesis of joint diseases have been for the most part elucidated, and effective pharmacological treatments are available in the clinical practice, it has been demonstrated that lifestyle, mainly diet, can improve the course of most of these diseases.
Several studies have shown that dietary supplementation can influence clinical disease progression in patients with rheumatoid arthritis and other chronic joint diseases. Olive oil, omega-3 polyunsaturated fatty acids (mainly in the form of fish oil) and polyphenols have demonstrated important effects with regards to patients' disease activity and inflammatory indices.
The current article reviews the role of nutraceuticals in the most prevalent arthropathies, examining, in particular, how specific dietary components modulate the inflammatory pathways in these chronic diseases.

Introduzione

Le malattie reumatiche sono affezioni croniche prevalentemente infiammatorie caratterizzate da dolore, limitazione funzionale e disabilità. Nonostante per molte di queste le terapie farmacologiche siano efficaci, per altre non sono ancora disponibili cure adeguate.

Le malattie reumatiche rappresentano un gruppo eterogeneo di affezioni le cui caratteristiche principali sono il danno articolare, l'infiammazione, il dolore e la disabilità. Quelle a maggior prevalenza sono l'artrite reumatoide (AR), le spondiloartriti (SpA), le artriti da microcristalli, il lupus eritematoso sistemico (LES) e l'artrosi (OA). A queste si aggiungono le malattie del tessuto connettivo, dell'osso, i reumatismi extrarticolari e la fibromialgia (**Tabella 1**) [1].
Nonostante i fattori di rischio implicati nello sviluppo di ciascuna di queste patologie siano diversi fra loro, così come anche l'andamento clinico, le malattie reumatiche sono accumunate da processi infiammatori cronici responsabili, a loro volta, di una aumentata mortalità e di comorbidità, in particolare a carico dell'apparato cardiovascolare. Le terapie farmacologiche sono basate sull'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei, corticosteroidi, immunosoppressori e, nei pazienti in cui la terapia tradizionale non è efficace, sui farmaci biologici anti-citochine. Le citochine quali l'interleuchina (IL)-1β e il *tumor necrosis factor* (TNF) α rappresentano infatti i principali mediatori del processo infiammatorio locale e sistemico che caratterizza questi pazienti e sono responsabili dei principali danni a carico delle articolazioni.
Sebbene per molte malattie reumatiche i target terapeutici siano diventati sempre più specifici e l'efficacia delle nuove terapie sempre più elevata, per altre, quali l'OA, non sono ancora disponibili cure adeguate e ai pazienti vengono raccomandate terapie non farmacologiche quali la balneoterapia, l'uso di ortesi, l'esercizio fisico e il mantenimento di un peso fisiologico [2].
Negli ultimi 50 anni, un'attenzione sempre maggiore è stata posta al ruolo che hanno certi alimenti nello sviluppo e nella progressione delle malattie croniche. In questo contesto, il pattern alimentare della dieta mediterranea ha dimostrato numerosi effetti

Corrispondenza: Francesca Oliviero. Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova, via Giustiniani, 2 - 35128 Padova. E-mail: francesca.oliviero@unipd.it

Tabella 1 Le principali malattie reumatiche.

Malattie articolari infiammatorie	Artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, spondiloartriti (artrite reattiva, artrite psoriasica, artriti associate ad enterite, spondilite anchilosante), artrite infettiva, malattia di Lyme
Artriti da microcristalli	Gotta, artropatie da deposito di cristalli di calcio
Osteoartrosi	Osteoartrosi primaria e secondaria
Malattie del tessuto connettivo	Lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, sindrome di Sjögren, polimiosite, dermatomiosite, connettivite mista, connettivite indifferenziata, polimialgia reumatica, sindrome da antifosfolipidi
Vasculiti sistemiche	Porpora di Schonlein-Henoch, poliarterite nodosa, granulomatosi di Wegener, arterite a cellule giganti, arterite di Takayasu, sindrome di Churg-Strauss, crioglobulinemia, malattia di Behçet
Malattie metaboliche dell'osso	Osteoporosi, malattia di Paget, osteomalacia, osteonecrosi, osteomielite, osteopatie.
Reumatismi extrarticolari	Tendiniti, periartriti, borsiti, sindromi dolorose mio-fasciali, fibromialgia.

benefici non solo nei riguardi delle malattie cardiovascolari e nei tumori, ma anche nel diabete, nella sindrome metabolica e in alcune malattie reumatiche [3]. Per quanto riguarda queste ultime, studi scientifici hanno messo in evidenza come fattori nutritivi e non nutritivi siano in grado di influenzare la loro patogenesi e in particolare la loro progressione e possano essere utilizzati come nutraceutici in supporto alla terapia farmacologica.

Il ruolo della dieta nelle malattie reumatiche

È stato dimostrato che la dieta può influenzare la patogenesi, ma soprattutto la progressione delle malattie reumatiche. Alcuni fattori dietetici nutritivi e non nutritivi sono in grado infatti di interagire con specifiche attività cellulari modulando il processo infiammatorio.

I meccanismi coinvolti nella patogenesi delle malattie reumatiche sono complessi e non ancora completamente chiariti. Tuttavia, evidenze scientifiche sempre più importanti dimostrano che lo stile di vita e in particolare l'alimentazione possono influenzare la patogenesi e la progressione di queste malattie.

Nell'AR, fattori ambientali (quali fumo, infezioni, inquinamento), alterazioni epigenetiche o modifiche post-traslazionali possono portare alla perdita della tolleranza immunitaria in un individuo geneticamente predisposto che successivamente sviluppa la malattia [4]. È stato osservato che la prevalenza dell'AR nelle popolazioni del Sud Europa è più bassa rispetto a quella del Nord Europa e del Nord America. Inoltre, in queste popolazioni, la malattia sembra essere meno aggressiva con manifestazioni radiologiche ed extra-articolari meno importanti [5]. Queste differenze sono state attribuite, almeno in parte, a fattori dietetici quali il più ampio consumo di olio di oliva e pesce così come una maggior aderenza alla dieta mediterranea delle popolazioni del Sud Europa.

Il rischio di sviluppare l'AR è stato inversamente associato al consumo di olio di oliva [6] e di pesce ad elevato contenuto di grassi (>8 g/100 g) [7]. Nel *Nurses' Health Study*, su una ampia coorte di donne, è stato osservato come il consumo di bibite gassate dolcificate e di carne rossa sia associato ad un maggior rischio di sviluppare la malattia, in particolare nelle pazienti sieropositive al fattore reumatoide e con età inferiore ai 55 anni [8, 9]. Altri fattori alimentari, come gli acidi grassi omega-3, le fibre e l'olio di pesce hanno dimostrato un potenziale effetto benefico sull'AR [10].

Minori evidenze scientifiche sono disponibili per quanto riguarda il ruolo dei nutraceutici nelle SpA. Anche in questa patologia l'alterata regolazione immunitaria sembra essere innescata da fattori ambientali che agiscono su un preciso background genetico. L'influenza della dieta nelle SpA, ma in particolare nella spondilite anchilosante (SA), nasce dall'osservazione che la prevalenza della malattia nelle popolazioni artiche dell'Alaska, la cui dieta è prevalentemente a base di pesce, è molto più bassa rispetto alle popolazioni artiche del Canada, la cui dieta è più ricca di amido, a dispetto, in entrambi i casi, di un'elevata frequenza di HLA-B27 [11], noto fattore di rischio genetico per l'insorgenza delle SpA. Alla luce di una frequente associazione tra SA e infiammazione intestinale subclinica, e di elevati livelli di anticorpi IgA anti-Klebsiella nella fase attiva della malattia [12], è stato osservato che una dieta povera di amido porta ad un beneficio clinico in questi pazienti [13]. La Klebsiella infatti possiede un enzima (la pullulanasi) in grado di depolimerizzare l'amido resistente (legami glicosidici 1-6 dell'amilopectina) e di servirsene promuovendo la propagazione dei microbi intestinali.

Per quanto riguarda l'OA, molti fattori tra cui età, sesso, obesità, stress meccanici e traumi concorrono allo sviluppo della malattia. È stato dimostrato che le alterazioni epigenetiche sono coinvolte nell'omeostasi della cartilagine articolare [14] e un ampio

numero di componenti dietetici influenzano le vie di segnale epigenetiche di geni infiammatori [15]. Tra questi un ruolo rilevante è svolto dai polifenoli quali il resveratrolo, la curcumina, l'epigallocatechina e la quercetina, che alterano l'espressione di enzimi epigenetici chiave, così come quella di microRNA, porzioni di RNA non codificanti in grado di regolare la produzione di diverse proteine [15, 16].
Prendendo in considerazione la gotta, o artropatia da deposito di cristalli di urato, è noto che alcuni alimenti, soprattutto quelli ricchi di purine come le carni rosse, rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia legato all'aumento dei livelli di acido urico nel sangue. Altri alimenti che influenzano l'uricemia sono rappresentati dal fruttosio che induce la degradazione dell'ATP aumentando la concentrazione della xantina, precursore dell'acido urico [17], e l'alcol etilico che agisce anche diminuendone l'escrezione. È stato dimostrato che, oltre al potere alcolico, il consumo di birra è legato ad un aumentato rischio di sviluppare la gotta per la presenza di elevate concentrazioni di guanina in questa bevanda [18]. Il caffè, invece, è stato inversamente associato al rischio di gotta [19]. Un ampio studio condotto su oltre 2300 partecipanti ha dimostrato che l'aderenza alla dieta mediterranea è inversamente associata ai livelli di acido urico nel sangue e quindi ad un minor rischio di sviluppare la malattia [20]. Inoltre, i polifenoli e le fibre alimentari, di cui la dieta mediterranea è particolarmente ricca, svolgono un ruolo antinfiammatorio inibendo la produzione di IL-1, la citochina più importante nelle artriti indotte da microcristalli [21].

La dieta mediterranea

I diversi componenti della dieta mediterranea hanno dimostrato una varietà di effetti benefici. Acidi grassi omega-3, acido oleico e polifenoli inibiscono la produzione di sostanze pro-infiammatorie e l'attività delle cellule immunitarie, con effetti positivi sugli indici clinici di malattia.

Tradizionalmente, la dieta mediterranea è caratterizzata da un'abbondanza di frutta, verdura, pesce, noci e olio extravergine di oliva. I grassi sono prevalentemente monoinsaturi e polinsaturi con un basso rapporto omega-6/omega-3. È stato ampiamente dimostrato che la dieta mediterranea è associata a una varietà di effetti benefici sulla salute, legati in modo particolare alle proprietà anti-infiammatorie e anti-ossidanti dei suoi componenti. Questi sono in grado infatti di influenzare la cascata dell'acido arachidonico, l'espressione genica di citochine pro-infiammatorie e l'attività delle cellule immunitarie. È stato dimostrato che gli acidi grassi omega-3 alterano la composizione degli acidi grassi delle membrane plasmatiche conducendo alla formazione di prostaglandine della serie 3 e leucotrieni della serie 5 che, contrariamente a quelle della serie 2 e 4, hanno ridotte proprietà infiammatorie [22].
Uno dei fattori nutritivi della dieta mediterranea a cui viene attribuito uno dei ruoli salutari più importanti è l'acido oleico, acido grasso monoinsaturo omega-9 contenuto in abbondanza nell'olio extravergine di oliva. È stato dimostrato che l'acido oleico è in grado di modulare l'espressione di geni coinvolti in vie di segnale infiammatorie e nella produzione di citochine [23].
Tra i fattori non nutritivi della dieta mediterranea, i composti fenolici contenuti nelle olive, nell'olio di oliva e nel vino sono quelli che hanno ricevuto le attenzioni maggiori dalla comunità scientifica grazie alle loro importanti attività anti-infiammatorie, anti-angiogenetiche, cardioprotettive e anti-tumorali [24]. Tra questi, vi sono l'idrossitirosolo (olive), il resveratrolo (vino), l'oleocantale, l'oleuropeina (olio extravergine di oliva) e il carnosolo (rosmarino e salvia).
Gli studi clinici condotti sugli effetti della dieta mediterranea nei pazienti con malattie reumatiche hanno dimostrato miglioramenti in termini di indici clinici e indici di infiammazione sistemica, nonché una diminuzione del rischio cardiovascolare [3].

La supplementazione dietetica

Diversi studi clinici sono stati condotti per valutare il beneficio dell'uso di nutraceutici nei pazienti affetti da malattie reumatiche. La supplementazione con olio di pesce e olio di oliva extravergine per un periodo di 6 mesi ha portato a un miglioramento dei principali indici clinici in pazienti con AR [25]. L'effetto benefico di alte dosi di olio di pesce (5,5 g/die EPA+DHA) sulla remissione della malattia è stato inoltre osservato in un recente studio condotto in 140 pazienti con AR [26]. È stato dimostrato che la somministrazione di capsule contenenti acidi grassi polinsaturi a lunga catena (PUFA) omega-3 in pazienti con AR e artrite psoriasica, la forma più frequente di SpA, è in grado di influenzare l'incorporazione di acidi grassi nei lipidi di membrana e la produzione

Studi scientifici condotti in particolare sugli effetti dell'olio di pesce, dei polifenoli e dei probiotici, supportano l'utilità dei nutraceutici nelle malattie reumatiche.

di eicosanoidi nonché di migliorare l'andamento clinico dei pazienti [27]. Risultati contrastanti sono stati ottenuti in uno studio coreano nel quale si è tuttavia osservata una diminuzione dell'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei nei pazienti che assumevano omega-3 [28]. L'effetto di questi acidi grassi è stato valutato anche in pazienti con SA randomizzati a ricevere basse o alte dosi di omega-3. In questo studio è stata osservata una diminuzione significativa dell'attività della malattia nel gruppo di pazienti sottoposti ad alte dosi di supplemento [29].
Fitoestrogeni, come la sesamina, sono stati utilizzati nell'AR con risultati benefici in termini di riduzione dello stress ossidativo [30].
I probiotici, ed in particolare del genere *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*, sono diventati molto popolari negli ultimi anni, grazie in particolare alla loro azione immunomodulatrice e anti-infiammatoria [31]. Il loro uso nei soggetti con AR ha mostrato un effetto positivo sullo stato infiammatorio dei pazienti [32]. La supplementazione con probiotici non sembra invece influire sullo stress ossidativo, come dimostrato in un recente studio randomizzato [33].
Tra i nutraceutici maggiormente utilizzati nell'OA, la glucosammina e il condroitin solfato, componenti naturali della cartilagine, hanno dimostrato un effetto simile al farmaco anti-infiammatorio celecoxib nel miglioramento dell'indice composito WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*), quando utilizzati a lungo termine e in combinazione [34]. Alcune formulazioni di glucosammina contenenti estratti di ginger e *Boswellia Serrata* sono state testate in pazienti con OA per un periodo di 6 mesi, dimostrando miglioramenti significativi degli indici clinici di malattia [35].
Anche l'utilizzo prolungato dell'olio di pesce ha dimostrato un miglioramento dell'indice WOMAC nell'OA [36].
Nella gotta, nonostante l'alimentazione sia di fondamentale importanza, la supplementazione dietetica non è supportata da evidenze scientifiche rilevanti [37]. Pochi studi sono disponibili anche riguardo le SpA dove la somministrazione di acidi grassi omega-3 ha dimostrato una diminuzione dell'attività di malattia in un piccolo numero di pazienti [29]. Nonostante la supplementazione con vitamina D sia raccomandata nei pazienti con malattie autoimmuni nelle quali è spesso carente, l'uso come nutraceutico nelle malattie reumatiche è limitato dalla scarsità di studi clinici. Gli studi disponibili hanno messo in evidenza solo un modesto beneficio sull'attività di malattia [38].

Conclusioni

Nonostante i nutraceutici abbiano dimostrato effetti anti-infiammatori importanti, il loro utilizzo nelle malattie reumatiche è ancora limitato per la scarsità di studi clinici randomizzati e controllati.

Lo studio del ruolo dei nutraceutici nelle malattie reumatiche ha ricevuto un notevole impulso negli ultimi 20 anni. Diversi composti dietetici hanno infatti dimostrato importanti effetti su specifiche attività cellulari coinvolte nel rilascio di mediatori dell'infiammazione e nello stress ossidativo. La maggior parte di questi, tra cui i polifenoli dell'olio di oliva e del vino, e gli acidi grassi omega-3 presenti nel pesce, fanno parte del pattern alimentare della dieta mediterranea alla quale vengono attribuite le proprietà benefiche più importanti. Le diverse formulazioni di nutraceutici presenti in commercio sono a base dei composti elencati e la loro somministrazione viene consigliata per cicli di qualche settimana ripetuti nel tempo.
Nonostante le numerose evidenze scientifiche riportate negli studi in vitro e sull'animale, la supplementazione dietetica nelle malattie reumatiche rimane ancora limitata per la scarsità di studi clinici randomizzati e controllati.

Box Principali alimenti e sostanze con proprietà nutraceutiche utili nella terapia di supporto delle malattie reumatiche.

Olio di pesce	Ricco di acidi grassi omega-3
Olio di oliva extravergine	Ricco di acido oleico e sostanze fenoliche
Composti fenolici	Abbondanti nella dieta mediterranea: idrossitirosolo, resveratrolo, oleocantale e oleuropeina, carnosolo Altri: curcumina, epigallocatechina
Probiotici	Lactobacilli e bifidobatteri
Vitamine	Vitamina D

Bibliografia

[1] Punzi L, Doria A. Core curriculum. Reumatologia. McGraw-Hill Education Ed. 2014.
[2] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014; 22: 363-88.
[3] Oliviero F, Spinella P, Fiocco U, Ramonda R, Sfriso P, Punzi L. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. Swiss Med Wkly. 2015; 145: w14190.
[4] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016; 388: 2023-38
[5] Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2006; 36: 182-8.
[6] Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, Koumantaki Y, Giziaki E, Papazoglou S et al. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? Am J Clin Nutr. 1999; 70: 1077-8.
[7] Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. J Rheumatol. 2005; 32: 1249-52.
[8] Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. Am J Clin Nutr. 2014; 100: 959-67.
[9] Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. Ann Rheum Dis. 2017 in press.
[10] Tedeschi SK, Costenbader KH. Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? Curr Rheumatol Rep. 2016; 18: 23.
[11] Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. J Rheumatol. 1994; 21: 2292-7.
[12] Calguneri M, Swinburne L, Shinebaum R, Cooke EM, Wright V. Secretory IgA: immune defence pattern in ankylosing spondylitis and Klebsiella. Ann Rheum Dis. 1981; 40: 600-4.
[13] Ebringer A, Wilson C. The use of a low starch diet in the treatment of patients suffering from ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 1996; 15 (Suppl. 1): 62-6.
[14] van Meurs JB. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. Osteoarthritis Cartilage. 2017; 25: 181-9.
[15] Arias C, Zambrano T, Abdalla DS, Salazar LA. Polyphenol-Related Epigenetic Modifications in Osteoarthritis: Current Therapeutic Perspectives. Curr Pharm Des. 2016; 22: 6682-93.
[16] Oliviero F, Sfriso P, Scanu A, Fiocco U, Spinella P, Punzi L. Epigallocatechin-3-gallate reduces inflammation induced by calcium pyrophosphate crystals in vitro. Front Pharmacol. 2013; 4: 51.
[17] Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. JAMA. 2010; 304: 2270-8.
[18] Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum. 2004; 51: 1023-9.
[19] Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. Arthritis Rheum. 2007; 56: 2049-55.
[20] Kontogianni MD, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Tsetsekou E, Zeimbekis A, Pitsavos C et al. Adherence to the Mediterranean diet and serum uric acid: the ATTICA study. Scand J Rheumatol. 2012; 41: 442-9.
[21] Oliviero F, Scanu A. How factors involved in the resolution of crystal-induced inflammation target IL-1ß. Frontiers Pharmacol 2017 2017; 8: 164.
[22] Li B, Birdwell C, Whelan J. Antithetic relationship of dietary arachidonic acid and eicosapentaenoic acid on eicosanoid production in vivo. J Lipid Res. 1994; 35: 1869-77.
[23] Magdalon J, Vinolo MA, Rodrigues HG, Paschoal VA, Torres RP, Mancini-Filho J et al. Oral administration of oleic or linoleic acids modulates the production of inflammatory mediators by rat macrophages. Lipids. 2012; 47: 803-12.
[24] Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. MOLI-SANI Study Investigators. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83: 107-13.
[25] Berbert AA, Kondo CR, Almendra CL, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition. 2005; 21: 131-6.
[26] Proudman SM, James MJ, Spargo LD, Metcalf RG, Sullivan TR, Rischmueller M et al. Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 89-95.
[27] Dawczynski C, Hackermeier U, Viehweger M, Stange R, Springer M, Jahreis G. Incorporation of n-3 PUFA and γ-linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis--a randomized controlled human intervention trial. Liids Health Dis. 2011; 10: 130.
[28] Park Y, Lee A, Shim SC, Lee JH, Choe JY, Ahn H et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea. J Nutr Biochem. 2013; 24: 1367-72.
[29] Sundström B, Stålnacke K, Hagfors L, Johansson G. Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol. 2006; 35: 359-62.
[30] Helli B, Mowla K, Mohammadshahi M, Jalali MT. Effect of Sesamin Supplementation on Cardiovascular Risk Factors in Women with Rheumatoid Arthritis. J Am Coll Nutr. 2016; 35: 300-7.
[31] Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. Curr Pharm Des 2009; 15: 1428-518.
[32] Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M et al. Effects of Lactobacillus casei supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. Int J Rheum Dis. 2014; 17: 519-27.
[33] Vaghef-Mehrabany E, Homayouni-Rad A, Alipour B, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Alipour-Ajiry S. Effects of Probiotic Supplementation on Oxidative Stress Indices in Women with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. J Am Coll Nutr. 2016; 35: 291-9.
[34] Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 37-44.
[35] Bolognesi G, Belcaro G, Feragalli B, Cornelli U, Cotellese R, Hu S et al. Movardol® (N-acetylglucosamine, Boswellia serrata, ginger) supplementation in the management of knee osteoarthritis: preliminary results from a 6-month registry study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20: 5198-5204.
[36] Hill CL, March LM, Aitken D, Lester SE, Battersby R, Hynes K et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 23-9.
[37] Andrés M, Sivera F, Falzon L, Buchbinder R, Carmona L. Dietary supplements for chronic gout. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 10: CD010156.
[38] Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017; 7: 697.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA OTORINOLARINGOIATRICA

NUTRACEUTICI IN OTORINOLARINGOIATRIA
Nutraceuticals in oto-rhino-laryngology

Antonio Pirodda, Gian Gaetano Ferri, Cristina Brandolini

Università di Bologna

Keywords
Rhinosinusitis
Head neck cancer
Labyrinth

Abstract
Otorhinolaryngology has become in time a multifaceted subject of study, including different topics as the common flogistic conditions of the higher airways, the head and neck oncology, the patho-physiology of the inner ear. Consequently, the related problems may be very different ranging from oncological, immunological and neurological aspects, without forgetting the dependence on systemic conditions related to hemodynamics. This scenario necessarily implies a certain lack of specificity of nutraceuticals proposed for treating oto-rhino-laryngological affections, that usually find their applications also on other districts, on the basis of generic anti-oxidant properties. Herein, the substances reported in the literature as useful in Oto-rhino-laryngology are reviewed according to a criterion that essentially considers the finalities for which they are proposed, even through a relatively generic and non-focused effect.

Introduzione

L'argomento del presente articolo è stato oggetto da parte nostra, in tempi relativamente recenti, di estensione di un capitolo inserito in un trattato collettaneo dedicato all'uso dei nutraceutici in medicina preventiva [1]: la premessa di tale capitolo, valida allora come ora, è che l'articolazione di contenuti della moderna Otorinolaringoiatria rende necessaria una precisa suddivisione dei problemi che la nutraceutica, a vari livelli, è chiamata ad affrontare. Riteniamo quindi ancora attuale quanto asserito nel 2011 circa la necessità di considerare separatamente elementi ad effetto genericamente antiflogistico, antineoplastico o neurotropo. La considerazione è strettamente correlata alle peculiarità del distretto testa-collo, caratterizzato da una varietà anatomica, embriologica e funzionale di particolare rilievo: da qui la possibile genesi delle comuni affezioni (in massima parte di tipo flogistico acuto e cronico) riguardanti le prime vie aeree e digestive, ma anche di neoplasie con caratteristiche molto diverse per origine e gravità, e di manifestazioni patologiche a carico degli organi di senso che trovano maggiore affinità con problemi attinenti alla sfera neurologica.
Al proposito è necessario tenere presente anche che gli organi interessati non vanno considerati come un'entità a sé stante, ma nell'ambito di un contesto più ampio che coinvolge aspetti di varia natura (emodinamica, immunologica ecc.) e di ordine più generale.
In presenza della situazione descritta, e dell'effetto favorevole spesso non mirato dei principali nutraceutici, ci pare tuttora valida, quindi degna di essere riproposta nella trattazione, la suddivisione logica già proposta anni fa, basata sugli obiettivi che possono spingere a suggerire il ricorso a presidi del tipo considerato.

Protezione da flogosi delle prime vie aeree

Un primo elemento di fondamentale importanza è rappresentato dalla necessità di prevenire possibili alterazioni delle caratteristiche anatomo-funzionali della mucosa e delle strutture linfatiche dell'area considerata: a tal fine bisogna che l'aria respirata attraversi senza ostacoli le cavità nasali per potere essere riscaldata ed umidificata. Le classiche soluzioni saline, largamente usate non solo per il loro

Corrispondenza: Antonio Pirodda. Università di Bologna. E-mail: antonio.pirodda@unibo.it

La protezione delle vie aeree può essere potenziata dall'assunzione di alcuni complementi nutrizionali ad effetto immunostimolante e decongestionante.

blando effetto decongestionante ma anche per l'effetto terapeutico/profilattico relativo alla semplice rimozione del muco, rappresentano il primo, efficace presidio.
Per quanto riguarda preparati più specifici, l'immunostimolazione da parte dei probiotici è ben conosciuta ed è confermata da studi recenti [2], e analisi della letteratura ne confermano l'utilità sia nell'otite media [3] sia nella rinite allergica [4]. Ancora sulla rinite allergica è riferito un effetto benefico della spirulina [5]; la stessa fonte (revisione della letteratura internazionale riguardante studi sull'uomo in vivo) riporta l'utilità di complessi multivitaminici e olio di fegato di merluzzo per sinusite ed otite media cronica e della bromelina per sinusite acuta [5].
Le segnalazioni riguardo all'utilità del miele non sono molto numerose: riproponiamo quanto in precedenza segnalato circa la non evidente utilità nel trattamento della tosse aspecifica [6]; è invece confermato da studi recenti l'effetto benefico sul microambiente delle vie respiratorie di derivati della propoli (segnatamente, estere feniletilico dell'acido caffeico) [7].
La curcumina, il resveratrolo, i fosfolipidi della soia, lo zinco, il selenio e la vitamina D sono riportati come elementi associabili ad una ridotta infiammazione delle vie aeree [8]; bisogna ricordare, per lo zinco, la citata possibilità di effetti indesiderati come nausea e vomito [9]. Anche la classicamente conosciuta vitamina C, a dosi di 1/2 g/die, è confermata come elemento in grado di ridurre la durata dei sintomi del raffreddore [10].
Infine bisogna citare la melatonina, che esercita un'attività di modulazione immunitaria attraverso specifici recettori presenti nelle cellule immunocompetenti [11].

Azione coadiuvante antineoplastica nel distretto testa-collo

In termini generali, si deve richiamare l'attenzione sulle frequenti carenze nutrizionali dei pazienti affetti da neoplasie del distretto, anche in conseguenza delle abitudini voluttuarie presenti tra i più rappresentativi fattori di rischio (fumo ed alcool). Condizioni caratterizzate da malnutrizione (riportata nel 40-50% dei casi [12]) possono essere corrette adeguando di conseguenza il regime alimentare o integrando la dieta. È interessante al proposito un recente studio di coorte [13] che indica per la vitamina C una correlazione inversa statisticamente significativa con il carcinoma della testa e del collo, mentre riporta risultati non significativi per vitamina E, α-carotene, β-carotene, licopene (peraltro diffusamente citato in letteratura come anticarcinogenetico) e luteina più zeaxantina. Secondo lo stesso studio, l'associazione tra vitamina E e carcinoma del distretto è modificata dall'abitudine all'assunzione di alcool.
Per quanto riguarda il sopra citato effetto immunomodulatore della melatonina, questo è considerato anche in ambito di terapia antineoplastica [11]: il dato non è riferito dagli autori ai tumori del distretto testa-collo; tuttavia, dal momento che si riporta un effetto antiangiogenetico dell'ormone [11], un'applicazione del principio anche a questi appare del tutto attendibile.
Con finalità relative a localizzazioni più specifiche, è inoltre riportata l'utilità dello zinco nel carcinoma rinofaringeo trattato con associazione radio-chemioterapica, attraverso una pluralità di meccanismi adiuvanti [14].
Fattori nutraceutici considerati promettenti per la chemoprevenzione dei tumori del distretto testa-collo sono infine la curcumina, la cui biodisponibilità è aumentata dall'assorbimento transmucoso [15], il the verde e il resveratrolo [16].
Nell'ambito degli effetti indesiderati, non bisogna dimenticare la possibilità di un incremento del rischio emorragico, che può accompagnare l'uso di preparati erboristici utilizzati in casi di neoplasia del distretto testa-collo [17].

Azione su disordini uditivi e vestibolari

I disturbi riferibili all'orecchio interno possono essere contrastati dall'uso di sostanze ad azione antiossidante o con effetto anti-vertigine.

L'abbondanza di proposte di nutraceutici per il trattamento di disturbi riferibili all'orecchio interno è anche, sicuramente, dovuta alla perdurante assenza di un farmaco mirato al loro trattamento. L'architettura, la vascolarizzazione terminale, la strettissima dipendenza da processi che richiedono un costante e cospicuo dispendio energetico, la sostanziale incapacità di rigenerazione rendono il labirinto particolarmente esposto a potenziali danni; questi possono derivare da una serie di fattori come traumi acustici e meccanici, agenti infettivi o tossici, manifestazioni ischemiche di origine organica o disfunzionale; bisogna inoltre considerare lo stesso processo degenerativo ed involuti-

vo, supportato da vari fattori, derivante dall'invecchiamento di un organo che, di fatto, non ha ricambio. Nel trattare per la prima volta l'argomento [1], abbiamo sottolineato una tendenza alla suddivisione delle proposte nutraceutiche rivolte al labirinto in base all'azione sul singolo sintomo o sul singolo fenomeno, con frequenti sovrapposizioni: abbiamo di conseguenza osservato come la comune attività antiossidante non si potesse circoscrivere ad un solo comparto o ad un solo agente eziologico. Una riflessione a distanza ci induce attualmente a ricordare le differenze tra sintomi uditivi, in gran parte riferibili in questo contesto alla coclea, e sintomi vestibolari, in ogni caso più facilmente correlabili ad influssi da parte del circolo sistemico [18]; permangono in ogni caso tendenziali, inevitabili sovrapposizioni.

Azione sulla sfera uditiva

È diffusamente conosciuto il ruolo benefico degli antiossidanti. Tra questi, i preparati vitaminici sono stati proposti per il trattamento dell'acufene idiopatico [19] e dell'ipoacusia improvvisa idiopatica [20]. Per la stessa affezione è considerata utile l'associazione tra vitamina E e vitamina C [21]; è citato l'effetto fondamentale della vitamina C nel riciclare i radicali ossidati di vitamina E alla forma ridotta, antiossidante [22]. La stessa vitamina E è riportata in letteratura come attiva a contrastare la tossicità da glutammato [23], come il coenzima Q10 [24]; più recenti conferme sono state prodotte sull'utilità del coenzima Q10 ter [25]. È anche riportato un effetto protettivo dell'acido ascorbico verso il danno da trauma acustico [26], mentre uno studio più recente estende le indicazioni all'assunzione di vitamina C al contrasto della presbiacusia [27]. Al contrario, un'indagine ancor più recente riporta un maggiore rischio di perdita uditiva a carico del sesso femminile correlato sempre all'assunzione di vitamina C; lo stesso studio evidenzia un rischio diminuito dall'incremento di β-carotene, β-cryptoxantina e folati [28].
È riportata come utile a scopo otoprotettivo anche la somministrazione di acido alfa-lipoico [29], di N-Acetilcisteina e acetil-L-carnitina [30] e di melatonina [31], mentre l'associazione di vitamina A, C ed E con magnesio è considerata in grado di ridurre il danno da rumore [32].
Relativamente di recente sono stati inoltre proposti cereali a speciale processazione per il trattamento della malattia di Ménière, sulla base di una funzione antisecretoria: non esiste in merito una letteratura particolarmente corposa ed i risultati riportati non sono univoci [33-35]. Più recentemente è stato proposta dal nostro gruppo una possibile azione benefica da parte degli acidi grassi polinsaturi omega-3, sulla base di un razionale di protezione della membrana cellulare e modulazione del microcircolo insite nelle caratteristiche della sostanza [36]. È abbondantemente citato in letteratura l'effetto ototropo del Gingko biloba, mentre più recentemente è stato proposto il ginseng rosso coreano per il trattamento degli acufeni [37].
Oltre al beneficio di associazioni di antiossidanti, bisogna tenere presente la possibilità di un'azione nociva: ad esempio, una combinazione contenente ferro, rame o manganese può creare problemi di interazione con la vitamina C, con la formazione di radicali liberi in eccesso [38]. Le stesse vitamine A, B, C, D, E non sono considerate prive di effetti potenzialmente dannosi, così come il selenio [39].

Azione sulla sfera vestibolare

La complessità del sistema vestibolare nel suo insieme, e la possibile dipendenza del sintomo vertigine sia da disordini centrali sia da malfunzione dell'orecchio interno, rendono difficile una definizione specifica dei preparati nutraceutici proposti con finalità antivertiginose. Tra questi, il Vertigoheel, composto omeopatico multifattoriale di origine erboristica, animale e minerale, è riportato avere un buon livello di evidenza di effetto [5], verosimilmente in rapporto ad una descritta azione sostanzialmente vasodilatatrice [40]. Ancora, il Gingko biloba è diffusamente citato in letteratura, ed è tuttora ritenuto valido per casi selezionati di vertigine [41], mentre la vitamina D è stata proposta come utile trattamento per la vertigine parossistica benigna [42].
Va infine ricordato l'uso piuttosto abituale del complesso polivitaminico B in funzione neurotropa; è anche da citare, ovviamente, la continuità anatomica con il labirinto anteriore che rende teoricamente più o meno tutti i preparati cocleotrofici potenzialmente adatti anche a trattare il comparto vestibolare.

Considerazioni conclusive

Come si può facilmente evincere da questa breve revisione, le sostanze ed i preparati variamente proposti non si propongono di costituire un rimedio di indiscutibile ed assoluta efficacia ma piuttosto un aiuto verso il ripristino di condizioni di soddisfacente omeostasi: non sembra esistere, in Otorinolaringoiatria, un preparato nutraceutico che di per sé fornisca risposte in tutto e per tutto soddisfacenti. È inoltre da ricordare come la situazione possa essere complicata dalla possibile trasformazione di antiossidanti in pro-ossidanti in dipendenza dalla dose, come già riportato in tempi non recenti [43]. Su queste basi è sicuramente da preferire il ricorso con mire "terapeutiche" (particolarmente verosimile nei confronti di condizioni prive di una terapia mirata) a sostanze che non interferiscano né con medicinali, né con precise condizioni patologiche.
Resta comunque opportuno conoscere gli effetti benefici adiuvanti delle sostanze nutraceutiche ed applicare queste conoscenze soprattutto ad una corretta ed equilibrata alimentazione, anche ai fini del mantenimento di una condizione di benessere che può essere minacciata da abitudini consolidate ma non sottoposte ad un'attenzione sufficiente ad un'utile tutela della salute.

Box Nutraceutici: principali composti attivi in otorinolaringoiatria e loro indicazioni.

COMPOSTO ATTIVO	INDICAZIONI PROPOSTE IN LETTERATURA
Acetil-L-carnitina	Trattamento orecchio interno
Acido alfa-lipoico	Trattamento orecchio interno
Beta-carotene	Trattamento orecchio interno
Bromelina	Sinusite acuta
Coenzima Q10 ter	Trattamento orecchio interno
Curcumina	Flogosi prime vie aeree, prevenzione antineoplastica
Fosfolipidi della soia (lecitina di soia)	Flogosi prime vie aeree
Gingko biloba	Trattamento orecchio interno
Magnesio	Trattamento orecchio interno
Melatonina	Possibile coadiuvante antineoplastico non specifico
N-Acetilcisteina	Trattamento orecchio interno
Omega 3	Trattamento orecchio interno
Propoli	Flogosi prime vie aeree
Resveratrolo	Flogosi prime vie aeree, prevenzione antineoplastica
Selenio	Flogosi prime vie aeree
Spirulina	Flogosi prime vie aeree (rinite allergica)
Vitamina A	Trattamento orecchio interno
Complesso vitaminico B	Trattamento orecchio interno (generico effetto neurotropo)
Vitamina C	Flogosi prime vie aeree, possibile coadiuvante antineoplastico non specifico, trattamento orecchio interno
Vitamina D	Flogosi prime vie aeree, vertigine posizionale parossistica benigna
Vitamina E	Trattamento orecchio interno
Zinco	Flogosi prime vie aeree, possibile coadiuvante antineoplastico non specifico (carcinoma della rinofaringe in chemio-radioterapia)

Bibliografia

[1] Pirodda A, Ferri GG. Nutraceutici in Otorinolaringoiatria. In: Borghi C, Cicero AFG. Nutraceutici e alimenti funzionali in medicina preventiva. Bononia University Press, Bologna 2011; 221-30.
[2] Ghoneum M, Felo N, Agrawal S, Agrawal A. A novel kefir product (PFT) activates dendritic cells to induce CD4+T and CD8+T cell responses in vitro. Int J Immunopathol Pharmacol. 2015; 28: 488-96.
[3] Marom T, Marchisio P, Tamir SO, Torretta S, Gavriel H, Esposito S. Complementary and Alternative Medicine Treatment Options for Otitis Media: A Systematic Review. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e2695.
[4] Guvenc IA, Muluk NB, Mutlu FS, Eski E, Altintoprak N, Oktemer T, Cingi C. Do probiotics have a role in the treatment of allergic rhinitis?: A comprehensive systematic review and meta analysis. Am J Rhinol Allergy. 2016 Jul 20. [Epub ahead of print].
[5] Karkos PD, Leong SC, Arya AK et al. "Complementary ENT": a systematic review of commonly used supplements. J Laryngol Otol. 2007; 121: 779-82.
[6] Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with non-specific cough. Cochrane Database Syst Rev. 2009; 2: CD007523.
[7] Ma Y, Zhang JX, Liu YN, Ge A, Gu H, Zha WJ, Zeng XN, Huang M. Caffeic acid phenethyl ester alleviates asthma by regulating the airway microenvironment via the ROS-responsive MAPK/Akt pathway. Free Radic Biol Med. 2016; 101: 163-75.
[8] Tenero L, Piazza M, Zanoni L, Boldini A, Peroni D, Piacentini GL. Antioxidant supplementation and exhaled nitric oxide in children with asthma. Allergy Asthma Proc. 2016; 37: e8-13.
[9] Marshall I. Zinc for the Common Cold. Cochrane Data-base of Syst Rev 2000 (2):CD001364. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD001364.
[10] Douglas R, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2):CD000980. Update in Cochrane Database Syst Rev. 2004; 4: CD000980.
[11] Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V et al. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. Progress in Neurobiology. 2008; 85: 335-53.
[12] Roca-Rodríguez MM, García-Almeida JM, Lupiañez-Pérez Y, Rico JM, Toledo M, Alcaide-Torres J, Cardona F, Medina JA, Tinahones FJ. Effect of a specific supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on markers of inflammation, oxidative stress and metabolic status of ear, nose and throat cancer patients. Oncol Rep. 2014; 31: 405-14.
[13] De Munter L, Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. Am J Clin Nutr. 2015; 102: 420-32.
[14] Lin Y-S, Lin L-C, Lin S-W. Effects of Zinc Supplementation on the Survival of Patients Who Received Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Follow-Up of a Double-Blind Randomized Study With Subgroup Analysis. Laryngoscope. 2009; 119: 1348-52.
[15] Latimer B, Ekshyyan O, Nathan N, Moore-Medlin T, Rong X, Ma X, Khandelwal A, Christy HT, Abreo F, McClure G, Vanchiere JA, Caldito G, Dugas T, McMartin K, Lian T, Mehta V, Nathan CA. Enhanced Systemic Bioavailability of Curcumin Through Transmucosal Administration of a Novel Microgranular Formulation. Anticancer Res. 2015; 35: 6411-8.
[16] Zlotogorski A, Dayan A, Dayan D, Chaushu G, Salo T, Vered M. Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer: II. Green tea extracts and resveratrol. Oral Oncol. 2013; 49: 502-6.
[17] Molassiotis A, Ozden G, Platin N et al. Comlementary and alternative medicine use in patients with head and neck cancers in Europe. Eur J Cancer Care (Engl). 2006; 15: 19-24.
[18] Pirodda A, Brandolini C, Raimondi MC, Rinaldi ER, Borghi C. Inner ear acute damages and cardiocirculatory system: A case of sudden sensorineural hearing loss followed up by a 26-year cardiovascular and audiologic monitoring. Acta Medica Mediterr. 2016; 32: 863-4.
[19] Savastano M, Brescia G, Marioni G. Antioxidant Therapy in Idiopathic Tinnitus: Preliminary Outcomes. Archiv Med Res. 2007; 38: 456-9.
[20] Hatano M, Uramoto N, Okabe Y et al. Vitamin E and vitamin C in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Acta Otolaryngol. 2008; 128: 116-21.
[21] Heinrich U-R, Fischer I, Brieger J et al. Ascorbic Acid Reduces Noise-Induced Nitric Oxide Production in the Guinea Pig Ear. Laryngoscope. 2008; 118: 837-42.
[22] Niki E. Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol. Ann NY Acad Sci. 1987; 498: 186-99.
[23] Schubert D, Kimura H, Maher P. Growth factors and vitamin E modify neuronal glutamate toxicity. Proc Natl Acad Sci. 1992; 89: 8264-7.
[24] Sandhu JK, Pandey S, Ribecco-Lutkiewicz M Molecular mechanisms of glutamate neurotoxicity in mixed cultures of NT2-derived neurons and astrocytes: protective effect of coenzyme Q10. J Neurosci Res. 2003; 72: 691-703.
[25] Staffa P, Cambi J, Mezzedimi C, Passali D, Bellussi L. Activity of coenzyme Q 10 (Q-Ter multicomposite) on recovery time in noise-induced hearing loss. Noise Health. 2014; 16: 265-9.
[26] Mc Fadden SL, Woo JM, Michalak N, Ding D. Dietary vitamin C supplementation reduces noise-induced hearing loss. Hear Res. 2005; 202: 200-8.
[27] Kang JW, Choi HS, Kim K, Choi JY. Dietary vitamin intake correlates with hearing thresholds in the older population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Clin Nutr. 2014; 99: 1407-13.
[28] Curhan SG, Stankovic KM, Eavey RD, Wang M, Stampfer MJ, Curhan GC. Carotenoids, vitamin A, vitamin C, vitamin E, and folate and risk of self-reported hearing loss in women. Am J Clin Nutr. 2015; 102: 1167-75.
[29] Kim J, Cho HJ, Sagong B, Kim SJ, Lee JT, So HS, Lee IK, Kim UK, Lee KY, Choo YS Alpha-lipoic acid protects against cisplatin-induced ototoxicity via the regulation of MAPKs and proinflammatory cytokines. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 449: 183-9.
[30] Coleman JK, Kopke RD, Liu J, Ge X, Harper EA, Jones GE, Cater TL, Kackson RL. Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine. Hearing Res. 2007; 226: 104-13.
[31] Ye LF, Tao ZZ, Hua QQ et al. Protective effect of melatonin against gentamicin ototoxicity. J laryngol Otol. 2009; 123: 598-602.
[32] Le Prell CG, hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamin A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma Free Radic Biol Med. 2007; 42: 1454-63.
[33] Hanner P, Rask-Andersen H, Lange S, Jennische E. Antisecretory factor-inducing therapy improves the clinical outcome in patients with Meniere's disease. Acta Otolaryngol. 2010; 130: 223-7.
[34] Leong SC, Narayan S, Lesser TH. Antisecretory factor-inducing therapy improves patient-reported functional levels in Meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2013; 122: 619-24.
[35] Ingvardsen CJ, Klokker M. Antisecretory therapy with no improvement in functional level in Meniere's disease. Acta Otolaryngol. 2016; 136: 232-5.
[36] Borghi C, Pirodda A. Omega-3 fatty acids: a promising possible treatment for Meniere's disease and other inner ear disorders of unknown origin? Med Hypotheses. 2012; 79: 468-70.

[37] Kim TS, Lee HS, Chung JW. The Effect of Korean Red Ginseng on Symptoms and Quality of Life in Chronic Tinnitus: A Radomized, Open-Label Pilot Study: J Audiol Otol. 2015; 19: 85-90
[38] Haase GM, Prasad KN, Cole WC, Bagget-Strehlau JM, Wyatt SE. Antioxidant micronutrient impact on hearing disorders: concept, rational and evidence. Am J Otolaryngol. 2011; 32: 55-61.
[39] Soni MG, Thurmond S, Miller ER 3rd, Spiggs T, Bendich A, Omaye ST. Safety of Vitamins and Minerals: Controversies and Perspective. Toxicol Sci. 2010; 118: 348-55.
[40] Heinle H, Tober C, Zhang D, Jäggi R, Kuebler WM. The low-dose combination preparation Vertigoheel activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation. Clin Hemorheol Microcirc. 2010; 46: 23-35.
[41] Laccourreye O, Werner A, Laccourreye L, Bonfils P. Benefits, pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngologyEur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016; pii: S1879-7296(16)30191-0.
[42] Büki B, Ecker M, Jünger H, Lundberg YW. Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo. Med Hypotheses. 2013; 80: 201-4.
[43] Takahashi O. Haemorrhagic toxicity of a large dose of alpha-, beta-, gamma- and delta tocopherols, ubiquinone, beta-carotene, retinol acetate and L-ascorbic acid in the rat. Food chem toxixol. 1995; 33: 121-8.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA OFTALMOLOGICA

NUTRACEUTICI E PROTEZIONE DELLA FUNZIONE VISIVA: ATTUALITÀ E PROSPETTIVE

Nutraceuticals and visual function protection: news and perspectives

Gianluca Scuderi, Antonio Greco

Dipartimento di Neuroscienze Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), Facoltà di medicina e psicologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Università La Sapienza, Roma

Keywords
Age-related macular degeneration
AREDS2
Glaucoma
Neuroprotection
Neuroregeneration

Abstract
Nutraceuticals are used in the common clinical practice of the ophthalmologist as adjuvants, both in the prevention and treatment of various eye diseases such as macular degeneration and glaucoma.
The term agerelated macular degeneration includes a set of chronic degenerative lesions, secondary to genetic susceptibility and environmental factors that affect the central area of the retina since the age of 50. It is the leading cause of blindness in industrialized countries. The most important studies of nutraceutical and age-related macular degeneration are the AREDS 1 and 2. The AREDS1 study found with the evidence that a mixture of lutein, zeaxanthin, astaxanthin and other antioxidants, including zinc, can significantly improve visual acuity and contrast sensitivity. The AREDS2 study found that a greater intake of omega-3 is associated with a lower risk of progression to more advanced medical case, independently of the intake of other antioxidants.
Glaucoma is a degenerative optic neuropathy of slowly progressive nature, which clinically results in a progressive deterioration of the visual field. It is a highly debilitating disease that if untreated can lead to the irreversibly or complete loss of the vision. Citicoline is one of the most used nutraceuticals to treat glaucoma. Several studies have shown its beneficial effects on the disease. The recommended dose is 500 mg per day orally for 4 months, alternating with 2 months of suspension. The *Gingko biloba* extract is effective in a variety of disorders associated with age, such as cerebro-vascular diseases and disorders of the peripheral vasculature, and it seems to possess several properties applicable to the treatment of glaucomatous damage. A 2003 study found a significant improvement in visual fields index in patients treated with 40 mg 3 times daily of GBE.
There is hope that the several experimental evidences on the matter could lead to the development of more effective therapies able to stop the pathophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases such as age-related macular degeneration and glaucoma. The search for neuroprotective strategies and those to enhance the ability of some endogenous substances principally aims to stop the vision deterioration; secondly, more optimistically, to arrive to a reversal of the process, inducing regenerative mechanisms of injured tissues.

Introduzione

In oculistica, gli alimenti nutraceutici trovano oggi un impiego sempre più diffuso come coadiuvanti, sia nella prevenzione che nel trattamento, di diverse patologie oculari, tra cui le prime due cause di deficit irreversibile della funzione visiva nei Paesi industrializzati: la degenerazione maculare senile e il glaucoma.

Degenerazione maculare senile

L'espressione "Degenerazione Maculare Senile" (DMS), prima causa di cecità nei Paesi industrializzati, comprende un insieme di lesioni croniche a carattere degenerativo, secondarie a fattori di suscettibilità genetica e ambientali, che insorgono a carico

Corrispondenza: Gianluca Scuderi. Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, UOC di Oftalmologia.
Via di Grottarossa, 1035, 1039 - 00189 Roma: E-mail: gianluca.scuderi@uniroma1.it

La degenerazione maculare senile è una degenerazione dell'area centrale della retina prima causa di cecità nei paesi industrializzati. Si può presentare in due varianti: secca e umida

dell'area centrale della retina a partire dai 50 anni di età [1]. Tra i fattori di rischio, se ne riconoscono di demografici (età, razza caucasica e sesso femminile), comportamentali (fumo, consumo di alcool, esposizione alla luce solare), oculari (pigmentazione iridea chiara, DMS nell'occhio controlaterale), oltre a quelli legati alla presenza di comorbilità sistemiche (diabete, ipertensione e dislipidemia) e/o di fattori genetici [2-4]. La DMS può essere sospettata in caso di una riduzione dell'acuità visiva per lontano e per vicino e in presenza di uno scotoma centrale. Il quadro può instaurarsi lentamente, nel corso di mesi, o meglio anni, oppure bruscamente a seconda della variante clinica detta rispettivamente secca ed umida [5]. Allo stato attuale un approccio terapeutico è rivolto essenzialmente alla forma più aggressiva, detta essudativa, mentre per le forme precoci, e per quelle atrofiche conclamate, non sono disponibili farmaci *sensu stricto* capaci di arrestare il processo patologico.

Nutraceutica e DMS

Gli studi AREDS (*Age Related Eyes Disease Study*) hanno fornito prove sostanziali che l'uso continuativo di multivitaminici ad alte dosi e di antiossidanti possa diminuire il rischio di progressione della DMS (25% a 5 anni), specie in soggetti con fattori di rischio elevati. I livelli delle sostanze dimostratisi efficaci negli studi finora condotti, tuttavia, sono difficili da ottenere con la sola dieta, da cui l'esigenza di formulare integratori per portare il livello di queste sostanze prossimo al target considerato terapeutico.

Tra le principali sostanze impiegate nella pratica clinica quotidiana ricordiamo:

Vitamina E. Possiede azione anti-perossidante, notevolmente potenziata dal selenio. Il fabbisogno giornaliero per un uomo adulto è tra gli 8 e i 10 mg ed è contenuta negli oli vegetali, specie l'olio di germe di grano. In letteratura i dati sul rapporto tra vitamina E e DMS sono contrastanti: in alcuni si evince un chiaro effetto protettivo [6-8], in altri non si nota alcuna associazione [9-12]. In realtà, questi risultati potrebbero essere stati condizionati dall'isoforma somministrata della vitamina - con la dieta si assume principalmente gamma-tocoferolo, mentre i supplementi contengono spesso alfa-tocoferolo - e dalle differenze di biodisponibilità che ne conseguono. Il *Blue Montain Eye Study*, in contrasto con l'AREDS, riporta un'associazione tra l'utilizzo di vitamina E e l'incidenza di AMD avanzata [13]. L'ipotesi è che livelli elevati di questa vitamina determinino un'azione pro-ossidante anche grazie allo spiazzamento di altre vitamine liposolubili.

Beta-carotene. È uno dei precursori della vitamina A (retinolo). La quantità giornaliera raccomandata di beta carotene è di 5 mg, o di 1 mg di retinolo per l'uomo adulto. Il beta-carotene è contenuto in carote e pomodori, mentre il retinolo in olio di fegato di pesce, uova, burro e latte. La vitamina A partecipa alla generazione del segnale visivo [5]. La vitamina A è detta vitamina epitelio-protettiva, perché è necessaria al mantenimento dell'integrità degli epiteli. In caso di deficienza, si può osservare xeroftalmia, con cheratinizzazione e desquamazione dell'epitelio corneale ed emeralopia, o cecità alla luce crepuscolare, che costituisce il segno più caratteristico e precoce di questa ipovitaminosi. I bambini sono più suscettibili degli adulti all'avitaminosi A, in quanto non dispongono di ricchi depositi di vitamina nel fegato. Un'eccessiva introduzione di vitamina A, invece, produce effetti tossici quali cefalea, nausea e dermatite. Secondo lo studio AREDS 2 è preferibile somministrare beta-carotene, piuttosto che retinolo, in quanto esso si è rivelato in grado di ristabilire i livelli di retinolo in caso di deficienza, senza causare una tossicità da accumulo. È controindicata la somministrazione di beta-carotene nei fumatori, in quanto aumenta l'incidenza di carcinoma polmonare e il rischio di morte per lo stesso [14].

Zinco. È un oligoelemento essenziale, presente in grandi concentrazioni nei tessuti pigmentati e soprattutto nei melanosomi. Lo zinco partecipa come cofattore nell'attività di numerosi enzimi antiossidanti, mentre nell'occhio è coinvolto nella rigenerazione della rodopsina e nel metabolismo degli scarti dei fotorecettori, da parte delle cellule dell'EPR. È stato dimostrato che nei pazienti con AMD il livello maculare di zinco è ridotto e che una sua carenza determini un accumulo di lipofuscina nell'EPR come nei processi di degenerazione senile [15].

Rame. È un oligoelemento essenziale, presente ad elevate concentrazioni nel neuro-

epitelio, nell'EPR e nella coroide. Come lo zinco, anche il rame partecipa all'attività antiossidante di molti enzimi e, sempre in maniera analoga, le sue concentrazioni a livello maculare, nei pazienti con AMD, sono ridotte [16]. La somministrazione combinata di rame e zinco sembra ridurre il rischio di progressione dell'AMD.
Luteina e Zeaxantina. Sono due carotenoidi con proprietà antiossidanti, principali pigmenti presenti nella macula con lo scopo di preservarla dallo stress ossidativo indotto dalle radiazioni luminose. La luteina rappresenta il precursore della zeaxantina. Nello studio AREDS il loro apporto era inversamente correlato [14] alla presenza di DMS neovascolare, atrofia geografica o presenza di drusen intermedie o diffuse.
Omega-3. La riduzione dei livelli di DHA è stata chiamata in causa nell'insorgenza della DMS e gli acidi grassi omega 3 possono aiutare a prevenire il danno ossidativo, infiammatorio e legato all'invecchiamento che si verifica durante lo sviluppo della malattia. Queste sostanze contrastano gli effetti di prostaglandine e leucotrieni derivati dal metabolismo degli omega-6. Nello studio AREDS-2 un maggior introito di omega-3 è associato ad un minor rischio di progressione verso quadri più avanzati, indipendentemente dall'assunzione di altri antiossidanti assunti [17-19]; i pazienti con maggior introito di omega 3 dimezzavano la loro probabilità di avere una DMS essudativa o di progredire nell'arco di un periodo di 6 anni nella forma geografica.

Glaucoma

Il glaucoma è una neuropatia ottica degenerativa multifattoriale, seconda causa di cecità nei Paesi sviluppati. La terapia attuale si basa sul controllo dei valori pressori oculari, ma si è alla ricerca di sostanze capaci di arrestare la progressione del danno neuronale.

Il glaucoma è una neuropatia ottica degenerativa caratterizzata dalla progressiva perdita delle cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni che si esplica, sul piano clinico, con un progressivo deterioramento del campo visivo fino alla completa perdita della funzione visiva [20]. Rappresenta la terza causa di cecità nei Paesi del terzo mondo, dopo cataratta e tracoma, e la seconda nei Paesi sviluppati, dopo la degenerazione maculare legata all'età [21]. Da analisi epidemiologiche condotte, si prevede un aumento della sua incidenza di pari passo con il progressivo aumento dell'aspettativa di vita. Attualmente l'incidenza di questa malattia viene stimata all'1% della popolazione con più di 40 anni di età [22]. Purtroppo, non esistono studi epidemiologici che possano essere ritenuti universali, in quanto i dati relativi a singole popolazioni possono essere estesi, e sempre con le dovute cautele, solo a popolazioni simili dal punto di vista razziale e demografico. La situazione italiana può essere desunta da tre studi epidemiologici condotti rispettivamente in Sicilia, nel Lazio e in Trentino Alto Adige. In essi si nota che la prevalenza di glaucoma ad angolo aperto (GAA) oscilla tra l'1,2% e il 2,5%, mentre quella del glaucoma primario ad angolo chiuso (GAC), seconda forma di glaucoma per ricorrenza, si attesta tra lo 0,2% e 1,2%. Tra i diversi fattori di rischio (ereditarietà, età, razza, ametropie - miopia -, comorbilità sistemiche quali diabete, malattie cardiovascolari) per lungo tempo si è considerata l'ipertensione oculare come l'unica condizione necessaria per lo sviluppo del glaucoma; attualmente si sostiene che essa sia determinante solo in quei casi in cui vi è la co-presenza di altri fattori di rischio [22-24].
Il glaucoma è una patologia a lenta progressione caratterizzata da un quadro clinico molto subdolo, essendo privo, per lungo tempo, della assoluta presenza di disturbi soggettivi. Ciò causa ritardi diagnostici e scarsa compliance alla terapia da parte del paziente [22, 23, 25]. Ad oggi l'unico target terapeutico riconosciuto è l'ipertensione oculare (IOP), sebbene la maggior parte dei pazienti con elevata IOP non svilupperà mai il glaucoma, e nonostante il riscontro di quadri clinici privi di ipertensione oculare (glaucoma a bassa pressione) [22, 23, 25, 26].
La crescente comprensione della fisiopatologia del glaucoma sta aprendo la strada allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche riassumibili in tre grosse tipologie: neuroprotezione, *neuro-enhancement* e neuro-rigenerazione [27-33]. Per neuro-protezione nel glaucoma si intende la possibilità di prevenire la degenerazione di cellule gangliona ri retiniche sane o poco danneggiate tramite reintegrazione di fattori neurotrofici eventualmente mancanti, protezione da sostanze quali ossido nitrico e glutammato, interferenza nella cascata apoptotica [30]. Per *neuro-enhancement* s'intende tutte quelle strategie farmacologiche e non atte a potenziare le attività neurobiologiche di un determinato sistema. I *neuro-enhancer* sarebbero pertanto capaci di migliorare la performance delle cellule non ancora degenerate ma ipofunzionanti, agendo così nel

breve termine. Sebbene l'aumento della sopravvivenza delle cellule ganglionari retiniche lese rappresenti un primo passo fondamentale, di fatto la semplice protezione dalla morte può essere sufficiente in patologie in cui la noxa patogena rappresenta un evento acuto, come nella neuropatia ottica ischemica, mentre nelle patologie neurodegenerative, diagnosticate nel momento in cui il danno si è già palesato, sarebbero più utili agenti capaci di ripristinare l'integrità anatomo-funzionale delle strutture lese. La neuro-rigenerazione rappresenta pertanto l'obiettivo da perseguire nella ricerca di una cura per il glaucoma come per tutte le patologie neurodegenerative. Al momento non esistono farmaci a nostra disposizione con queste capacità, ma molte sono le molecole al vaglio della sperimentazione, tra cui la più promettente è il CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) [34].

Nell'ambito della pratica clinica, i nutraceutici più utilizzati sono:

Citicolina. È una molecola endogena, indispensabile per la sintesi dei fosfolipidi, principali componenti della membrana cellulare, la cui sintesi è insufficiente e dev'essere integrata con la dieta, specialmente negli anziani. L'approccio terapeutico con citicolina permette di mantenere e/o di ripristinare l'integrità delle membrane cellulari dei neuroni [35] sottoposti ad insulti ischemici [36], come può avvenire in alcune forme di glaucoma. Studi sperimentali nell'uomo hanno evidenziato, dopo trattamento con citicolina intramuscolo o orale, un miglioramento del campo visivo nei pazienti glaucomatosi con stabilità perimetrica e una stabilità della progressione nei pazienti glaucomatosi in cui era stato osservato un peggioramento del deficit perimetrico nei due anni antecedenti. Questi miglioramenti sono sicuramente legati all'azione di ripristino dell'integrità strutturale delle membrane cellulari danneggiate, ma si ipotizza anche l'esistenza di qualche metabolita della citicolina con azione di stimolo sul sistema dopaminergico [37-40]. L'effetto terapeutico sembra essere direttamente correlato sia con la quantità di farmaco somministrato giornalmente, sia con la durata del ciclo di trattamento. Secondo l'EFSA (*European Food Safety Authority*), la massima dose giornaliera tollerata in totale sicurezza è di 500-1000 mg al giorno. Dato che la maggior parte degli effetti positivi derivanti dalla supplementazione di citicolina viene vanificata già dopo 4 mesi di sospensione, il ciclo di trattamento consigliato è di 500 mg al giorno per os per 4 mesi, alternato a 2 mesi di sospensione.

Ginkgo biloba [41-45]. L'estratto di *Ginkgo biloba* (GBE) contiene più di sessanta composti bioattivi, tra cui flavonoidi, terpenoidi e protoantocianidine, circa trenta dei quali non sono altrimenti rintracciabili in natura. Il GBE è efficace in una varietà di disturbi associati all'età, come malattie cerebro-vascolari, disturbi della vascolarizzazione periferica, demenza e disfunzioni della sfera sessuale. Il GBE sembra possedere diverse proprietà applicabili al trattamento del danno glaucomatoso: incremento del flusso ematico centrale e periferico, riduzione del vasospasmo, riduzione della viscosità del siero, inibizione dell'apopotosi e dell'eccitotossicità. Le proprietà neuroprotettive sono state attribuite soprattutto all'azione di antagonista verso il fattore di attivazione piastrinica, il quale è in grado di amplificare l'eccitotossicità del glutammato. Il GBE è pressoché privo di effetti collaterali. In letteratura sono stati riportati miglioramenti significativi degli indici globali campimetrici in pazienti trattati con 40 mg per 3 volte al dì di GBE.

Omotaurina. I suoi effetti neuroprotettivi sembrano derivare dalla sua azione agonista sul recettore GABA-A e inibitrice del recettore NMDA, quando attivo in maniera anomala. In uno studio pubblicato nel 2015 [46] è stata valutata l'associazione tra omotaurina, forskolina e L-carnosina: la presenza di omotaurina e L-carnosina sembra creare un ambiente più permissivo agli effetti della forskolina. Quest'ultima sarebbe capace di aumentare la sensibilità delle cellule ganglionari retiniche alle molecole trofiche endogene, come BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) e CNTF, coinvolte nei naturali meccanismi di difesa della retina [46-47].

Flavonoidi. [48] Sono dei composti polifenolici, metaboliti secondari delle piante, ubiquitari, particolarmente abbondanti in prezzemolo, cipolle, mirtilli e altri frutti di bosco, tè nero, tè verde, cioccolato fondente (con un contenuto di cacao del 70% o superiore). Anche se ci sono evidenze contrastanti, sembra che questi composti abbiano effetti sulla riduzione dei danni da stress ossidativo. Una recente metanalisi [49] ha dimostrato che i flavonoidi hanno un significativo effetto sul campo visivo di pazienti

con glaucoma ed ipertensione oculare. L'analisi dei sottogruppi ha inoltre evidenziato che l'assunzione di flavonoidi incide maggiormente e in un tempo relativamente breve nei pazienti con campo visivo più gravemente compromesso.

Conclusioni

L'elenco delle sostanze utili potrebbe essere infinito e vi sono numerose evidenze sperimentali che fanno sperare nello sviluppo di terapie più efficaci, in grado di arrestare i meccanismi fisiopatologici di queste malattie neurodegenerative. La speranza è che, concentrandosi sulle capacità di protezione e di rigenerazione di alcune sostanze, saremo in grado non solo di arrestare la progressione della malattia, ma anche, in una prospettiva particolarmente positiva, di ottenere una inversione di tendenza inducendo meccanismi rigenerativi dei tessuti lesi.

Box Nutraceutici per la degenerazione maculare legata all'età e per il glaucoma

	Fonte	**Funzione**	**Dosaggio consigliato**
Vitamina E	Olio di germe di grano	Azione anti-perossidante	8-10 mg
Beta Carotene	Carote, pomodori	Partecipa alla generazione del segnale visivo	5 mg/die
Zinco	Ostriche, cereali, carne bovina, ovina e suina, funghi, cacao, noci, tuorlo d'uovo	Azione antiossidante; coinvolto nel metabolismo dei fotorecettori	40 mg/die
Rame	Sesamo, anacardi, soia, orzo, ceci, lenticchie	Azione antiossidante	1-2 mg
Omega 3	Acciughe, sardine, salmone, tonno, noci, mandorle, oli vegetali	Prevenzione del danno ossidativo infiammatorio, legato all'invecchiamento	250 mg - 3 g
Luteina	Tuorlo d'uovo, spinaci, mais	Potente antiossidante	6 mg per 2 volte al giorno
Zeaxantina	Mais, tuorlo d'uovo, peperoni, mango, succo d'arancia	Potente antiossidante	3-4 mg per 2 volte al giorno
Citicolina	Endogena	Protezione del metabolismo e della struttura del nervo ottico	500 mg/die a cicli di 4 mesi
Estratto di Ginkgo Biloba	Si ricava dalla omonima pianta	Azione antagonista del platelet-activating factor	40 mg per 3 vv/die
Omotaurina	Composto organico sintetico derivato dalla taurina	Azione coadiuvante per altri neuroprotettori	100-150 mg/die
Flavonoidi	Metaboliti secondari abbondanti in prezzemolo, mirtilli, frutti di bosco	Riduzione dei danni da stress ossidativo	---

Bibliografia

[1] Owen CG et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. Br J Ophthalmic. 2012; 96: 752-6.
[2] Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age related macular degeneration. Arch Ophthalmic. 2004; 122: 598-614.
[3] Chang M, et al. Racial differences and other risk factors for incidence and progression of age related macular degeneration: Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. Invest Ophthalmic Vis Sci. 2008; 49: 2395-2402.
[4] Seddon JM et al. Association of CFH Y402h and LOC 3877715 A69S with progression of age related macular degeneration JAMA. 2007; 297: 1793-800.
[5] Couf (Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France), Ophtalmologie, Amsterdam, ELSEVIER MASSON Collection: Le référentiels des Collèges Année, 09/2014 (2ème édition).

[6] Mares-Perlman JA et al. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. Arch Ophthalmol. 1996; 114: 991-7.
[7] Van Leeuwen R, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration JAMA. 2005; 294: 3101-310.
[8] Cho E et al. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins and carotenoids and risk of age related maculopathy. Arch Ophthaloml. 2004; 122: 883-92.
[9] Klein BE et al. Supplements and age related eye conditions the beaver DAM eye study Ophthalmology. 2208; 115: 1203-1208.
[10] Age Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E and C intake with age related macular degeneration in a case control study: AREDS report no 22 Arch Ophthalmic. 2207; 125: 1255-32.
[11] Christen WG et al. Vitamin E and age related macular degeneration in a randomized trial of women Ophthalmology. 2010; 117: 1163-8.
[12] Christen WG et al. Vitamins E and C and medical record-confirmed age related macular degeneration in a randomized trial of male physicians. Ophthalmology. 2012; 119: 1642-9.
[13] Sabada LM, Fernandez-Robredo P et al. Antioxidant effects of vitamins C and E, multivitamin-mineral complex and flavonoids in a model of retinal oxidative stress: the ApoE-deficient mouse. Experimental Eye Research. 2008; 86: 470e479.
[14] Age Related Eye Disease Study Research Group. A randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamin C and E, betacarotene and zinc for age related macular degeneration and vision loss; AREDS report no 8. Arch Ophthalmic. 2001; 119: 1417-36.
[15] Julien S, Biesemeier A et al. Zinc deficiency leads to lipofuscin accumulation in the retinal pigment epithelium of pigmented rats. PloS. One. 2011; 6: e29245.
[16] Erie JC, Good JA, et al. Reduced zinc and copper in the retinal pigment epithelium and choroid in age related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 2009; 147: 276-82.
[17] Ghers KM et al. Complement age-related macular degeneration and a vision of the future Arch Ophthalmic. 2010; 128: 349-58.
[18] Sangiovanni JP et al. Age Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case control study: AREDS report No 20. Arch Ophthalmic. 2007; 125: 671-79.
[19] Sangiovanni JP et al. Age Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no 23. Arch Ophthalmol. 2008; 126: 1274-79.
[20] Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004; 363: 1711-20.
[21] Quigley RA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. British Journal of Ophthalmology. 2006; 90: 262-7.
[22] Kanski JJ. Clinical Ophtalmology - A systematic approach. VI ed. Elsevier Masson. Amsterdam, 2007.
[23] COUF (Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France), Ophtalmologie, Amsterdam, ELSEVIER MASSON Collection: Le référentiels des Collèges Année, 09/2014 (2ème édition).
[24] Armaly MF, Shaffer RN. Biostatistical Analysis of the Collaborative Glaucoma Study-Summary Report of the Risk Factors for Glaucomatous Visual-Field Defects, Archives of Ophthalmology. 1980; 98: 2163-71.
[25] Hodapp E, Parrish RK, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma, The CV Mosby Comp, St Louis. 1993; 47.
[26] Kass MA et al. The ocular hypertension treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of POAG. Archives of Ophthalmology. 2002; 120: 701-3.
[27] Hardy J, Revesz T. The spread of neurodegenerative disease. NEJM. 2012; 366: 2126-22.
[28] Bagnis A, Papadia M, Scotto R, Traverso CE. Current and emerging medical therapies in the treatment of glaucoma. Expert Opin Emerg Drugs. 2011; 16: 293-307.
[29] Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. Ophthalmology. 2012; 119: 979-86.
[30] Neufeld AH. New conceptual approaches for pharmacological neuroprotection in glaucomatous neuronal degeneration J Glaucoma. 1998; 7: 434-8.
[31] Sena DF et al. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults Cochrane Database Syst Rev. 2010; 2: CD006539.
[32] Schwatrz. Neuroprotection as a treatment for glaucoma: pharmacological and immunological approaches Eur J Ophthalmol. 2003.
[33] Detry-Morel M. Perspective dans le traitement medical de la neuropathie glaucomatous. Bases de la neuroprotection. J Fr Ophthalmol. 1999; 22: 122-34.
[34] Watanabe M et al. Survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells in adult cats. Progress in retinal eye res. 2002; 529-53.
[35] Secades JJ. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use. Methods Find Exp Clin Pharmacy. 2001; 23 (Suppl. B): 1-53.
[36] Mykita S et al. Effect of CDP-choline on hypocapnic neurons in culture. J Neurochem. 1986; 47: 223-31.
[37] Pecori Giraldi J et al. Citicolina vs placebo nella neurotticopatia glaucomatosa. Bollettino di Oculistica. 1993.
[38] Campos EC et al. Cytidin-5'-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia. Doc Ophthalmic. 1997; 93: 247-63.
[39] Porciatti V, et al. Cytidin-5'-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually-evoked potentials of amblyopic subjects Curr Eye Res. 1998; 17: 141-8.
[40] Parisi V et al. Cytidin-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. Ophthalmology. 1999; 106: 1126-34.
[41] Graham SL et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma: the nocturnal dip. Ophthalmology. 1995; 102: 61-9.
[42] Leighton DA et al. Systemic blood pressure in open angle glaucoma, low tension glaucoma and normal eye. Br J Ophthalmol. 1972; 56: 447-53.
[43] Drance SM. Some factors in the production of low tension glaucoma. Br J Ophthalmol. 1972; 56: 229-42.
[44] Wang JJ et al. Is there an association between migraine headache and open angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study Ophthalmology. 1997; 104: 1714-9.
[45] Guthauser U, et al The relationship between digital and ocular vasospasm. Grease Arch Clin Exp Ophthalmic. 1988; 226: 224-6.
[46] Russo R et al. Intravitreal injection of forskolin, homotaurine, and L-carnosine affords neuroprotection to retinal ganglion cells following retinal ischemic injury activity. Mol Vis. 2015; 21: 718-29.
[47] Olive MF. Interactions between taurine and ethanol in the central nervous system. Amino Acids 2002; 23: 345-57.
[48] Milbury PE. Flavonoid Intake and Eye Health. J Nutr Gerontol Geriatr. 2012; 31: 254-68.
[49] Patel S et al. The effect of flavonoids on visual function in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015; 253: 1841-50.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA INVECCHIAMENTO

LA NUTRACEUTICA PER OTTENERE UN INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO
The nutraceutical to obtain a successful aging

Mariangela Rondanelli, Mara Nichetti, Simone Perna, Gabriella Peroni, Milena Faliva

Dipartimento di Sanità Pubblica, Unità Endocrino-Nutrizionale, Azienda di Servizi alla Persona di Pavia, Polo Universitario Geriatrico, Università di Pavia

Keywords
Aging
Sarcopenia
Osteoporosis
Dyslipidaemia
Frailty
Longevity

Abstract
Population aging is a gradual physiological phenomenon that characterizes Western societies. Italy is in second place in the world, after Japan, in the ranking of countries with the highest number of elderly subjects (21.7% of the population). The great challenge of medicine today is to try to match the expectation of life with the expectation of active life. Throughout his life, genetic factors and environmental factors and their interaction with each other will be decisive factors in influencing the quality of the organic functional performance, cognitive and psychological of the elderly, that is, the so-called "longevity". Adequate food, coupled with a constant and proper physical activity are certainly two factors that can significantly affect the achievement of a "successful aging". Even the assumption of nutraceuticals in prevention and therapy scope as regards the diseases that most frequently characterize aging, such as osteoporosis, dyslipidaemia and sarcopenia, can represent a way for the achievement of a successful aging.
The therapeutic approach for moderate hypercholesterolemia includes a dietary approach as directed by the National Cholesterol Education Program, associated with the possible adoption of specific nutraceuticals potential cholesterol-lowering activity (National Cholesterol Education Program). A recent joint position statement of the Italian Society of Diabetology recently evaluated the cholesterol-lowering effect of some nutraceuticals and concluded that this effect is supported by a good level of scientific evidence. Therefore, their use can be recommended to some special categories of patients such as the elderly.
Intake of adequate amounts of calcium and vitamin D is a well-established by the scientific point of view, essential to maintain adequate bone mineral density. The scientific literature has identified through both epidemiological studies that have correlated the intake of a particular nutrient in bone mineral density, either through intervention studies, other nutrients (such as vitamin C, K, B group, magnesium, omega 3) and nutraceuticals (isoflavones fatty acids, flavonoids) that must be taken in adequate quantities to maintain an optimum bone density.
The more rational approach to slow the progression of sarcopenia is based on the combination of proper nutrition, possibly associated with the use of dietary supplements, nutraceuticals and a regular exercise program.

Introduzione

L'nvecchiamento della popolazione è un fenomeno fisiologico progressivo che caratterizza oggi le società occidentali. L'Italia si trova al secondo posto nel mondo, dopo il Giappone, nella graduatoria dei Paesi con il maggior numero di soggetti anziani (il 21,7% della popolazione). Il rapporto annuale ISTAT del 2015 ha riportato che l'aspettativa di vita in Italia risulta raddoppiata rispetto agli inizi del 1900, quando la spettanza di vita per uomini e donne era di circa 43 anni; ad oggi (2015) le donne possono contare su un'aspettativa di vita di 84,7 anni e gli uomini di 80,1 [1], ma di questi solo 73,6 e 69,7 anni sono rispettivamente anni di vita attiva, definiti *Healty*

Corrispondenza: Mariangela Rondanelli. Dipartimento di Sanità Pubblica,
Unità Endocrino-Nutrizionale, Azienda di Servizi alla Persona di Pavia, Polo Universitario Geriatrico,
Università di Pavia, Istituto di Riabilitazione Santa Margherita. Via Emilia, 12 - 27100 Pavia.
E-mail: mariangela.rondanelli@unipv.it

Il cosiddetto "invecchiamento di successo" è un processo multidimensionale, che comprende la prevenzione di malattie e disabilità, il mantenimento delle funzioni fisiche e cognitive e l'impegno costante nelle attività sociali e produttive. La nutraceutica, insieme a uno stile di vita e a una dieta corretti, può aiutare a prevenire le patologie croniche che caratterizzano l'età avanzata.

Adjusted Life Years (HALE); gli ultimi 9,3 anni per la donna e 7 anni per l'uomo sono *Disability Adjusted Life Years* (DALY) [2]. Questo fenomeno demografico si associa all'aumento nella popolazione di malattie cronico-degenerative, spesso associate alla disabilità [3].

La grande sfida della medicina di oggi è cercare di far coincidere l'attesa di vita con l'attesa di vita attiva. Nel corso di tutta la vita, fattori genetici e fattori ambientali e la loro reciproca interazione diventano determinanti nell'nfluenzare la qualità delle prestazioni funzionali organiche, cognitive e psicologiche del soggetto anziano, cioè la cosiddetta *longevity* [4]. E proprio nel determinare la durata e la qualità della vita diventa prevalente l'azione dell'ambiente (dieta, stile di vita, attività lavorativa, ecc.) che incide per circa il 70%. Infatti un soggetto anziano può procedere verso il cosiddetto *usual aging*, spesso gravato da più malattie croniche, oppure verso un *successful aging*, cioè un anziano con prestazioni psico-fisiche superiori rispetto ai coetanei [5, 6].

Un'alimentazione adeguata, associata ad una costante e corretta attività fisica rappresentano sicuramente due fattori che possono incidere significativamente nel raggiungimento di un *succesful aging*. Anche l'assunzione di nutraceutici in ambito di prevenzione e terapia per quanto riguarda le patologie che più frequentemente caratterizzano l'nvecchiamento, quali l'osteoporosi, le dislipidemie e la sarcopenia, può rappresentare un modo per il raggiungimento di un invecchiamento di successo.

Nutraceutica e dislipidemia

L'effetto ipocolesterolemizzante di alcuni nutraceutici è supportato da un buon livello di evidenze scientifiche. Pertanto, il loro uso può essere consigliato ad alcune categorie particolari di pazienti, come i soggetti anziani.

L'perlipidemia, risultante dalle anomalie dell'omeostasi dei lipidi, è un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD) [7]. È noto che l'aumento del colesterolo totale, e particolarmente di colesterolo LDL (LDL-C), è positivamente associato al rischio di CVD, mentre valori elevati di colesterolo HDL (HDL-C) sono inversamente correlati con il rischio di CVD [8], patologie che oggi sono la principale causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo [9]. Secondo i dati ISSANMCO (Istituto Superiore di Sanità - Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) circa il 35% dei soggetti adulti si trova in una situazione borderline o di ipercolesterolemia lieve o moderata (ovvero con valori di colesterolemia compresi tra 200 e 239 mg/dL). Tra gli anziani, il 24% degli uomini e il 39% delle donne sono in condizione di ipercolesterolemia conclamata, e il 36% degli uomini e il 38% delle donne presentano livelli borderline.

L'approccio terapeutico per l'ipercolesterolemia moderata comprende una impostazione dietetica secondo le indicazioni del *National Cholesterol Education Program*, associata all'eventuale assunzione di specifici nutraceutici con potenziale attività ipocolesterolemizzante [10]. Un recente Joint position statement [11] della Società Italiana di Diabetologia e della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi ha recentemente valutato l'effetto ipocolesterolemizzante di alcuni nutraceutici e ha concluso che tale effetto è supportato da un buon livello di evidenze scientifiche, come mostrato nella **Tabella 1**. Pertanto, il loro uso può essere consigliato ad alcune categorie particolari di pazienti, come i soggetti anziani, come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 1 La riduzione del colesterolo LDL, i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni per i diversi nutraceutici. Modificato da Pirro M et al. [11].

	Grado di riduzione del colesterolo LDL	Livelli di evidenza	Forza della raccomandazione
Fibra	+	I	A
Fitosteroli	+	I	A
Derivati della soia	+/-	II	C
Policosanoli	-	IV	D
Riso rosso fermentato	++	I	A
Berberina	++	a	a

I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni in base allo standard italiano della cura per il diabete [Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID)]. Livelli di evidenza: I: evidenze ottenute da più studi clinici randomizzati e controllati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati; II: evidenze ottenute da uno studio randomizzato; VI: consenso dato da esperti. Forza della raccomandazione: A: fortemente raccomandato; C: incertezza dei dati; D: nessuna raccomandazione. a Il livello di evidenza sarebbe I, perché sostenuto da meta-analisi di studi interventistici, e A sarebbe la forza della raccomandazione; tuttavia, questi studi sono stati condotti quasi esclusivamente nelle popolazioni asiatiche e i dati non sono facilmente trasferibili ad altri gruppi etnici.

Tabella 2 Vantaggi, svantaggi e possibili indicazioni per l'utilizzo di nutraceutici per abbassare il colesterolo. Modificato da Pirro M et al. [11].

	Vantaggi	Svantaggi	Possibile indicazione
Fibra	- Riduzione del LDL-C da 4-14% - Effetti su altri fattori di rischio CV - Costo relativamente basso	- Disagi intestinali per dosi eccessive	- La popolazione generale che non riesce ad aumentare l'assunzione di fibre con la sola dieta - I pazienti con lieve ipercolesterolemia con basso/moderato rischio cardiovascolarea - I pazienti con lieve ipercolesterolemia e sindrome metabolica
Fitosteroli	- Riduzione del LDL-C da 8-10% - Nessuna interazione con farmaci ipolipemizzanti	- Acquisto libero da parte i pazienti con il rischio di non avere un controllo medico - Possibilità di assunzione eccessiva con il rischio di un ridotto assorbimento di grassi solubili e vitamine - Alto costo	- I pazienti con lieve ipercolesterolemia e con basso/moderato rischio cardiovascolarea - Pazienti con intolleranza a più statine - In aggiunta alla terapia farmacologica per i pazienti che non hanno livelli ottimali di LDL-C
Derivati della soia	- Riduzione del LDL-C da 4-13%	- Rischio di allergie - Alto costo	- Popolazione generale - I pazienti con lieve ipercolesterolemia e con basso a moderato rischio cardiovascolarea
Riso rosso fermentato	- Riduzione del LDL-C da 16-25% - Buon profilo di sicurezza - Riduzione del rischio cardiovascolare	- La variabilità della composizione e purezza dei prodotti da banco - Acquisto libero da parte dei pazienti e il rischio non avere un controllo medico - Costo maggiore rispetto alle statine generiche - Possibili effetti indesiderati a dosi elevate	- I pazienti con lieve o moderata ipercolesterolemia e con basso/moderato rischio cardiovascolareb
Berberina	- Riduzione del colesterolo LDL del 20% - Migliore profilo di sicurezza nei pazienti con intolleranza a più statine - Effetto favorevole sui TG, sul HDL-C e glucosio nel sangue	- La variabilità di assorbimento intestinale - Acquisto da parte dei pazienti e il rischio di non avere una supervisione medica - Maggiore economicità rispetto al statine generiche	- I pazienti con lieve o moderata ipercolesterolemia e con basso/moderato rischio CVc - I pazienti con lieve ipercolesterolemia e sindrome metabolicae - I pazienti con intolleranza a più statine - In aggiunta alla terapia farmacologica per i pazienti che non hanno livelli ottimali di LDL-C

HDL-C: colesterolo HDL, LDL-C: colesterolo LDL, CV: malattie cardiovascolari; TG: trigliceridi; [a] pazienti che necessitano di una riduzione del colesterolo LDL fino al 10e15%. [b] I pazienti che richiedono una riduzione del colesterolo LDL fino al 20e25%. [c] Pazienti che richiedono una riduzione del colesterolo LDL fino al 20%. [d] Gli studi eseguiti quasi esclusivamente nelle popolazioni asiatiche e quindi non facilmente trasferibili ad altre popolazioni. [e] anche in combinazione con una statina, in pazienti con modesto aumento della trigliceridemia e/o glucosio nel sangue.

Nello specifico, per quanto riguarda la berberina, ci sono sufficienti evidenze che mostrano effetti ipocolesterolemizzanti significativi, ma gli studi d'ntervento sono stati effettuati quasi esclusivamente sulle popolazioni asiatiche, rendendo questi risultati difficili da generalizzare ad altri gruppi etnici. I dati relativi agli effetti della soia sono conflittuali e hanno una bassa forza di raccomandazione, mentre l'evidenza scientifica è inconcludente per i policosanoli.
Sono stati effettuati studi anche sulle diverse combinazioni di nutraceutici e ci sono prove a sostegno della sicurezza e dell'efficacia ipocolesterolemizzante di basse dosi di riso rosso fermentato/berberina/policosanoli/astaxantina/coenzima Q10/acidi grassi omega 3. Tuttavia, sulla base dei dati a disposizione, non vi è ancora dimostrazione di un effetto ipocolesterolemizzante dell'azione sinergica dei nutraceutici usati in queste combinazioni.

Nutraceutica e osteoporosi

L'assunzione di un'adeguata quantità di calcio e vitamina D rappresenta una realtà consolidata dal punto di vista scientifico, fondamentale per mantenere un'adeguata densità minerale ossea [12]. La letteratura scientifica ha individuato, grazie sia a studi epidemiologici che hanno messo in correlazione l'assunzione di un determi-

L'invecchiamento e il conseguente aumento delle specie reattive dell'ossigeno influenzano notevolmente la generazione e la sopravvivenza di osteoclasti, osteoblasti e osteociti. Pertanto, gli antiossidanti sono stati studiati nel loro ruolo di prevenire le malattie e promuovere la salute.

nato nutriente con la densità minerale ossea, sia tramite studi di intervento, anche altri nutrienti (quali vitamina C, K, del gruppo B, magnesio, acidi grassi omega 3) e nutraceutici (isoflavoni, flavonoidi) che devono essere assunti in quantità adeguate per mantenere un'ottimale densità ossea. Inoltre, i modelli animali indicano che lo stress ossidativo è uno dei principali meccanismi della perdita di massa ossea e forza.
L'nvecchiamento e il conseguente aumento delle specie reattive dell'ossigeno influenzano notevolmente la generazione e la sopravvivenza di osteoclasti, osteoblasti e osteociti [13]. Pertanto, gli antiossidanti sono stati studiati nel loro ruolo di prevenire le malattie e promuovere la salute. Gli antiossidanti che possono riguardare la salute delle ossa sono vitamina A, vitamina E, vitamina C, carotenoidi e flavonoidi.

Vitamina C

Una significativa associazione, la quale è rimasta significativa dopo aggiustamento per fattori confondenti, è stata dimostrata tra l'assunzione di vitamina C e la densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) [14-16]. La vitamina C è il coenzima richiesto nell'drossilazione della prolina e della lisina durante la sintesi del collagene negli osteoblasti [17, 18]. Ci sono 2 studi importanti nell'uomo sugli effetti della supplementazione di vitamina C sulla BMD. Morton et al. [19] hanno studiato 994 donne in post-menopausa, di cui 277 assumevano regolarmente vitamina C (media 745 mg/die) da più di 3 anni; queste presentavano un valore di BMD più alto rispetto a chi non la assumeva. Lo stesso risultato è stato riscontrato dallo studio di Leville et al. [20]. Per quanto riguarda gli studi di intervento con vitamina C, Ruiz Ramos et al. [21] suggeriscono che la somministrazione di 1000 mg di acido ascorbico insieme con 400 IU di alfa-tocoferolo è utile per prevenire l'osteoporosi legata all'età in un campione di 90 soggetti anziani.

Vitamina K

Nel *Framingham Offspring Study*, Booth et al. [22] hanno segnalato una significativa associazione positiva tra l'assunzione di vitamina K e la BMD dell'anca e della colonna vertebrale nelle donne. Inoltre, un deficit subclinico di vitamina K potrebbe contribuire allo sviluppo di osteoporosi [23]. Per quanto riguarda lo studio di intervento nell'uomo, Iwamoto et al. [24] hanno dimostrato che un integratore di vitamina K2 sopprime la diminuzione di BMD vertebrale rispetto al gruppo non trattato.
L'effetto delle vitamine K e D sulla BMD è stato confrontato con l'effetto di calcio e vitamina D [25]. I risultati di questo studio indicano che la somministrazione combinata di vitamina D3 e di vitamina K2, rispetto alla somministrazione di calcio, sembra essere utile nell'aumentare la densità minerale ossea della colonna lombare in donne in post-menopausa con osteoporosi.

Vitamine del gruppo B

Una maggiore assunzione di vitamina B6 (piridossina) con la dieta è risultata associata con una maggiore densità minerale ossea. Inoltre, lo stesso studio ha dimostrato una riduzione del rischio di frattura in relazione all'assunzione di piridossina alimentare indipendente dalla BMD [26]. La vitamina B6 è coinvolta come coenzima nel processo di assemblaggio del collagene nella matrice extracellulare. Masse, su un modello animale, ha dimostrato l'importanza di questo processo extracellulare per la forza delle ossa [27].
Un interessante studio clinico effettuato da Reynolds ha mostrato che la metà dei pazienti con fratture dell'anca erano carenti di vitamina B6 [28]. Studi in vitro hanno dimostrato che basse concentrazioni di vitamina B stimolano gli osteoclasti [29]. Per quanto riguarda le altre vitamine B (acido folico, vitamina B2 e vitamina B12), in questo contesto è importante ricordare il rapporto tra la carenza di queste vitamine e la presenza di iperomocisteinemia e di osteoporosi [30]. In effetti folati, vitamina B2 (riboflavina) e vitamina B12 possono influenzare la densità dell'osso, direttamente o con un effetto sui livelli plasmatici di omocisteina.

Magnesio, potassio, zinco

Un'associazione significativa, rimasta significativa dopo aggiustamento per molti dei principali fattori di confondimento, è stata trovata tra assunzione di potassio, magnesio, zinco, vitamina C e BMD [14, 31].

Isoflavoni della soia

Molti studi affermano che non vi è alcun beneficio riguardo gli isoflavoni (proteine di soia) per quanto riguarda l'aumento della densità ossea o la diminuzione del turnover osseo nelle donne in post-menopausa, poiché un numero troppo alto di variabili non sono state considerate nei vari studi, come il tipo di dieta, gli anni di menopausa, la composizione del fitoestrogeni.

Flavonoidi

I flavonoidi, che si trovano in alimenti di origine vegetale, sono classificati come flavanoni, antocianine, flavan-3-oli, polimeri, flavonoli, flavoni e isoflavoni. In un recente studio di coorte su gemelli nel Regno Unito, una maggiore assunzione di flavonoidi totali è stata associata ad una maggiore densità minerale ossea della colonna vertebrale. L'assunzione di antociani e flavoni è positivamente associata alla BMD vertebrale e femorale [32, 33].
La quercetina è un membro della famiglia dei flavonoidi ed è un potente antiossidante. È stato dimostrato che la quercetina diminuisce la differenziazione delle cellule progenitrici degli osteoclasti e inibisce l'attività degli osteoclasti maturi in vitro. Inoltre, la quercetina potrebbe agire insieme alle proprietà alcalinizzanti della frutta per inibire gli osteoclasti e migliorare la densità minerale ossea [34-36]. Tuttavia, senza ulteriori dati, il consiglio sarebbe quello di assumere composti flavonoidi da frutta e verdura invece che da un supplemento.

Acidi grassi omega-3

Gli acidi grassi omega 3 possono influire sulla salute dello scheletro, non solo per la loro funzione antinfiammatoria, ma anche perché possono regolare in positivo l'assorbimento intestinale del calcio [37]. Una associazione positiva è stata trovata tra l'assunzione nella dieta di acidi grassi omega-3 e la BMD in 78 uomini sani giovani [38]. L'assunzione di omega-3 è stata anche correlata positivamente con la BMD a livello dell'anca in 247 anziani [39, 40] e con la colonna lombare e la BMD corporea totale in 554 donne anziane finlandesi [41]. Tuttavia, in una recente revisione sul potenziale beneficio degli acidi grassi omega-3 sulla salute dello scheletro, si è concluso che avviene solo in concomitanza alla somministrazione di calcio [42]. È anche possibile che un rapporto inferiore di omega-6 e omega-3 possa essere positivamente associato alla salute delle ossa [43].

Sarcopenia e nutraceutica

La sarcopenia, condizione tipica della vecchiaia, è la perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare e comporta il rischio di esiti patologici, come un peggioramento della qualità di vita, la disabilità fisica e la morte. Un apporto proteico adeguato è indispensabile per prevenire tale processo.

La sarcopenia si verifica con l'aumentare dell'età ed è un importante componente nello sviluppo della fragilità [44]. È una sindrome caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare scheletrica e della forza, con un rischio di eventi avversi come la disabilità fisica, la scarsa qualità della vita e la morte [45]. Nella maggior parte degli anziani, l'insorgenza della sarcopenia è multi-fattoriale. Le principali cause identificate sono di natura metabolica, infiammatoria, ormonale, neurologica, nutrizionale e funzionale.
La dieta e l'esercizio fisico sono trattamenti preventivi e possono aiutare a preservare la mobilità negli anni successivi migliorando la qualità della vita [46]. L'approccio più razionale per ritardare la progressione della sarcopenia si basa sulla combinazione di una corretta alimentazione, eventualmente associata all'uso di integratori alimentari, e un programma di esercizio fisico regolare [47]. Le linee guida a cui fare riferimento per l'approccio nutrizionale sono delineate dal *position paper* del *PROT-AGE Study group* [48], che riporta l'importanza dell'assunzione quotidiana di 1,2 g/proteine/kg peso per la prevenzione della sarcopenia e di 1,5 g/proteine/kg peso per la terapia, associati a 4 g di leucina con una somministrazione frazionata in 3 pasti costituiti da almeno 25 grammi di proteine ciascuno.

Con l'avanzare dell'età si assiste ad un cambiamento nella composizione corporea, con aumento del tessuto adiposo che contribuisce ad elevare il tasso ematico di alcune citochine, in particolare *tumor necrosis factor-alfa* (TNF-α), interleuchina-1 e interleuchina-6, i cui livelli circolanti possono aumentare da 2 a 4 volte nel corso dell'invecchiamento [49]. Questo porta l'organismo di un anziano verso una situazione d'infiammazione cronica, definita *inflammaging*, la quale inibisce la sintesi proteica muscolare favorendo lo sviluppo della sarcopenia.
È proprio sull'nfiammazione e lo stress ossidativo che è possibile agire mediante l'assunzione di specifici nutraceutici. Ad oggi, ci sono molti studi sugli animali e in vitro, ma gli studi sull'uomo, che valutano l'efficacia delle attività antinfiammatorie e antiossidanti di nutraceutici sul benessere del muscolo scheletrico, sono ancora molto pochi. I risultati disponibili suggeriscono che possono essere potenzialmente utili come integratori alimentari per prevenire la perdita di massa muscolare e la sua funzione i seguenti nutraceutici: la curcumina da *Curcuma longa*, gli alcaloidi e i lattoni steroidei da *Withania somnifera* (solanaceae), le catechine da *Camellia sinensis*, le proantocianidine di semi d'uva.
Diversi studi hanno indagato i meccanismi con i quali la curcumina, un costituente di curcuma (*Curcuma longa L.*), esercita il suo effetto benefico sul muscolo [50]. Uno studio sperimentale ha dimostrato che la curcumina sopprime l'attivazione di NF-kB, un effetto di rilevanza critica per il sollievo, dal momento che NF-kB sembra essere coinvolto nella regolazione della proteolisi e dell'infiammazione nel muscolo [50]. Pertanto, l'inibizione di NF-kB da curcumina può comportare un effetto protettivo sul muscolo. Inoltre è stato suggerito che la curcumina può prevenire la perdita di massa muscolare in corso di sepsi ed endotossiemia e può stimolare la rigenerazione muscolare dopo una lesione traumatica [50]. Altri meccanismi potenzialmente responsabili delle proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti della curcumina includono l'nduzione della risposta *heat-shock* [50], la riduzione nell'espressione dell'enzima pro-infiammatorio cicloossigenasi-2 (COX-2) e la promozione della risposta antiossidante mediante attivazione del fattore di trascrizione Nrf2 [51]. Per quanto riguarda l'uso di *Withania somnifera*, la somministrazione di 50-750 mg due volte al giorno per 3 mesi [52] ha determinato un miglioramento nella forza muscolare nell'uomo e anche l'integrazione con 350 mL di thè fortificato con 540 mg di catechine da *Camellia sinesis* ha indotto un miglioramento fisico positivo in donne anziane sarcopeniche giapponesi [53]. Infine, una ricerca clinica ha dimostrato come una supplementazione con semi d'uva (100-200 mg/die) sembri incrementare la massa muscolare e migliorare altre condizioni fisiche durante la menopausa [54].

Box Nutraceutici e principali indicazioni.

Nutraceutico	**Effetto**
IPOCOLESTEROLEMIZZANTI	
Fibra	Riduzione del colesterolo LDL e riduzione del rischio cardiovascolare
Fitosteroli	Riduzione del colesterolo LDL
Derivati della soia	Riduzione del colesterolo LDL
Riso rosso fermentato	Riduzione del colesterolo LDL e riduzione del rischio cardiovascolare
Berberina	Riduzione del colesterolo LDL ed effetto favorevole sui trigliceridi, sul colesterolo HDL e glucosio nel sangue
OSTEOPOROSI	
Vitamina D	Mantenere un'adeguata densità minerale ossea
Calcio	Mantenere un'adeguata densità minerale ossea
Vitamina C	Prevenire l'osteoporosi legata all'età, preserva un valore di BMD più alto

Vitamina K2	Diminuisce lo sviluppo di osteoporosi
Vitamina B6	Maggiore densità minerale ossea e riduzione del rischio di frattura, coinvolta nel processo di assemblaggio del collagene nella matrice extracellulare che migliora la forza delle ossa
Folati, vitamina B2 e vitamina B12	Influenzare la densità dell'osso anche indirettamente avendo un effetto sui livelli plasmatici di omocisteina
Magnesio, potassio, zinco	Associazione positiva per la densità ossea
Flavonoidi	Inibire gli osteoclasti e migliorare la densità minerale ossea
Omega 3	Nel giusto rapporto con omega 6 e con una corretta assunzione di Calcio migliora la densità minerale ossea
SARCOPENIA	
Curcumina (da *Curcuma longa*)	Effetto benefico sul muscolo: regolazione della proteolisi e dell'nfiammazione nel muscolo, previene la perdita di massa muscolare e stimola la rigenerazione muscolare dopo una lesione traumatica. Proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti
Alcaloidi e lattoni steroidei (da *Withania somnifera*)	Miglioramento nella forza muscolare
Catechine (da *Camellia sinesi*)	Miglioramento nella forza muscolare
Proantocianidine di semi d'uva	Incrementano la massa muscolare e migliorano altre condizioni fisiche durante la menopausa

Bibliografia

[1] Rapporti ISTAT. Disponibile al sito: http://www.istat.it/it/anziani/popolazione-e-famiglie. Ultimo accesso 8 febbraio 2017.
[2] Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press. 1996.
[3] Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology and risk. J Am Geriatric Soc. 1997; 45: 92-100.
[4] Hayflick L. Origins of longevity. In: Warner HR, Butler RN, Sprott RL, Schneider EL, editors. Modern Biological Theories of aging. New York: Raven Press. 1987; 21-34.
[5] Finch CE, Tanzi RE. Genetics of ageing. Science. 1997; 278: 407-11.
[6] Rowe JW, Kahn RL. Human Aging: usual and successfull. Science. 1987; 237: 143-9.
[7] Jain KS, Kathiravan MK, Somani RS, Shishoo CJ. The biology and chemistry of hyperlipidemia. Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2007; 4: 4674-99.
[8] De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 2003; 4: S-S0.
[9] Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. The Lancet. 1997; 349: 436-42.
[10] National Cholesterol Education Program (NCEP). Circulation. 1994; 89: 1333-445.
[11] Pirro M, Vetrani C, Bianchi C et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2017; 27: 2-17.
[12] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005; 293: 2257-64.
[13] Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidativestress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. Endocr Rev. 2010; 31: 266-300.
[14] Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. Eur J Clin Nutr. 2003; 57: 554-65.
[15] New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. Am J Clin Nutr. 1997; 65: 1831-9.
[16] Hall SL, Greendale GA. The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study. Calcif Tissue Int. 1998; 63: 183-9.
[17] Roughead ZK, Kunkel ME. Effect of diet on bone matrix constituents. J Am Coll Nutr. 1991; 10: 242-6.
[18] Franceschi RT. The role of ascorbic acid in mesenchymal differentiation. Nutr Rev. 1992; 50: 65-70.
[19] Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2001; 16: 135-40.

[20] Leveille SG, LaCroix AZ, Koepsell TD et al. Dietary vitamin C and bone mineral density in postmenopausal women in Washington State, USA. J Epidemiol Community Health. 1997; 51: 479-85.
[21] Ruiz-Ramos M, Vargas LA, Fortoul Van der Goes TI et al. Supplementation of ascorbic acid and alpha-tocopherol is useful to preventing bone loss linked to oxidative stress in elderly. J Nutr Health Aging. 2010; 14: 467-72.
[22] Booth SL, Broe KE, Gagnon DR et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. Am J Clin Nutr. 2003; 77: 512-6
[23] Weber P. The role of vitamins in the prevention of osteoporosis--a brief status report. Int J Vitam Nutr Res. 1999; 69: 194-7.
[24] Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K2 on bone mineral density in postmenopausal women a comparative study with vitamin D3 and estrogen-progestin therapy. Maturitas. 1999; 31: 161-4.
[25] Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. J Orthop Sci. 2000; 5: 546-51.
[26] Yazdanpanah N, Zillikens MC, Rivadeneira F et al. Effect of dietary B vitamins on BMD and risk of fracture in elderly men and women: the Rotterdam study. Bone. 2007; 41: 987-94.
[27] Masse PG, Rimnac CM, Yamauchi M et al. Pyridoxine deficiency affects biomechanical properties of chick tibial bone. Bone. 1996; 18: 567-74.
[28] Reynolds T, Marshall PD, Brain AM. Hip fracture patients may be vitamin B6 deficient. Controlled study of serum pyridoxal-5'-phosphate. Acta Orthop Scand. 1992; 63: 635-8.
[29] Herrmann M, Widmann T, Colaianni G at al. Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations. Clin Chem. 2005; 51: 2348-53.
[30] Herrmann M, Peter Schmidt J, Umanskaya N et al. The role of hyperhomocysteinemia as well as folate, vitamin B(6) and B(12) deficiencies in osteoporosis: a systematic review. Clin Chem Lab Med. 2007; 45: 1621-32.
[31] Tranquilli AL, Lucino E, Garzetti GG, Romanini C. Calcium, phosphorus and magnesium intakes correlate with bone mineral content in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 1994; 8: 55-8.
[32] Welch A, Macgregor A, Jennings A et al. Habitual flavonoid intakes are positively associated with bone mineral density in women. J Bone Miner Res. 2012; 27: 1872-8.
[33] Hardcastle AC, Aucott L, Reid DM, Macdonald HM. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a Scottish population. J Bone Miner Res. 2011; 26: 941-7.
[34] Wattel A, Kamel S, Prouillet C, Petit et al. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1. J Cell Biochem. 2004; 92: 285-95.
[35] Woo JT, Nakagawa H, Notoya M et al. Quercetin suppresses bone resorption by inhibiting the differentiation and activation of osteoclasts. Biol Pharm Bull. 2004; 27: 504-9.
[36] Wattel A, Kamel S, Mentaverri R et al. Potent inhibitory effect of naturally occurring flavonoids quercetin and kaempferol on in vitro osteoclastic bone resorption. Biochem Pharmacol. 2003; 65: 35-42, 56.
[37] Hay AW, Hassam AG, Crawford MA et al. Essential fatty acid restriction inhibits vitamin D-dependent calcium absorption. Lipids. 1980; 15: 251-4.
[38] Hogstrom M, Nordstrom P, Nordstrom A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 803-7.
[39] Rousseau JH, Kleppinger A, Kenny AM. Self-reported dietary intake of omega-3 fatty acids and association with bone and lower extremity function. J Am Geriatr Soc. 2009; 57: 1781-8.
[40] Salari P, Rezaie A, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. Med Sci Monit. 2008; 14: 37-44.
[41] Jarvinen R, Tuppurainen M, Erkkila AT et al. Associations of dietary polyunsaturated fatty acids with bone mineral density in elderly women. Eur J Clin Nutr. 2012; 66: 496-503.
[42] Orchard TS, Pan X, Cheek F, Ing SW, Jackson RD. A systematic review of omega-3 fatty acids and osteoporosis. Br J Nutr. 2012; 107 (Suppl. 2): S253-S260.
[43] Weiss LA, Barrett-Connor E, von Muhlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. Am J Clin Nutr. 2005; 81: 934-8.
[44] Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. The Journal of Nutrition Health and Aging. 2008; 7: 433-50.
[45] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. European working group on sarcopenia in older people. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. Age and Ageing. 2010; 4: 412-23.
[46] McGregor RA, Cameron-Smith D, and Poppitt SD. It is notjust muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. Longevity & Healthspan. 2014; 1: article 9.
[47] Rondanelli M, Faliva M, Monteferrario F et al. Novel insights on nutrient management of sarcopenia in elderly. BioMed Research International 2015. Article ID 524948, pp. 14.
[48] Bauer J, Biolo G, Cederholm T et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14: 542-59.
[49] Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. Exp Gerontol. 2004; 39: 687-99.
[50] Alamdari N, O'Neal P, Hasselgren PO. Curcumin and muscle wasting-a new role for an old drug? Nutrition. 2009; 2: 125-9.
[51] Shehzad A, Lee YS Molecular mechanisms of curcumin action: signal transduction. BioFactors 2013; 1: 27-36.
[52] Mishra SK, Trikamji B. A clinical trial with Withania somnifera (Solanaceae) extract in the management of sarcopenia. Signpost Open Access Journal of Organic and Biomolecular Chemistry. 2013; 1: 187-94.
[53] Kim H, Suzuki T, Saito K et al. Effects of exercise and tea catechins on muscle mass, strength and walking ability in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. Geriatrics & Gerontology International. 2013; 2: 458-65.
[54] Terauchi M, Horiguchi N, Kajiyama A et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on menopausal symptoms, body composition, and cardiovascular parameters in middle-aged women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Menopause. 2014; 9: 990-6.

NUTRACEUTICA: PARTE SISTEMATICA - AREA PEDIATRICA

NUTRACEUTICA E ESERCIZIO FISICO: QUALI BENEFICI?
Nutraceuticals and exercise: what benefits?

Eliana Tranchita, Attilio Parisi

Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università degli Studi di Roma - Foro Italico

Keywords
Athletes
Health
Performance
Injuries

Abstract
Nutraceuticals have an important role in physical exercise because they can help athletes to prevent and handle chronic diseases; they have beneficial effects on wellness and health, and help to reduce the effects of aging on human body.
Many athletes prefer using nutraceuticals because they have less side effects than standard medications; moreover, athletes can assume nutraceuticals with meals of their own diet. However, nutraceuticals show the disadvantage of limited efficacy compared to standard medications.
The most used nutraceuticals in the field of sport and physical exercise are omega-3 fatty acids, anthocyanins, curcumin and phenols. The usefulness of assuming these substances are related to the great anti-inflammatory effect and the antioxidant effect that they have. The assumption of nutraceuticals may help athletes to reduce risk of musculoskeletal injuries and time of recovery from a sport-related injuries. Several Authors in Literature suggest the rationality of this kind of substances; increasingly studies try to demonstrate the effects of nutraceuticals on health and performance of athletes. In the future, we will have more evidence of the validity of nutraceuticals to obtain results in athletes' performance.

Introduzione

Le strategie nutrizionali sono di fondamentale importanza soprattutto nella fase che precede la competizione, quando l'organismo va incontro a una serie di adattamenti legati all'allenamento intensivo e si mettono in atto tutti i processi biochimici e fisiologici che determinano un miglioramento della prestazione.

La Nutrizione riveste un ruolo di fondamentale importanza nella quotidianità dello sportivo, dal momento che può avere degli effetti sia sul benessere psicologico che soprattutto sulla prestazione sportiva dell'atleta. Questo principio è valido sia che si tratti di un atleta amatoriale che di un atleta professionista. Gli atleti ritengono spesso di poter trarre dei vantaggi dall'assunzione di particolari alimenti subito prima o durante le competizioni; in realtà le strategie nutrizionali sono di fondamentale importanza soprattutto nella fase che precede la competizione, quando l'organismo va incontro a una serie di adattamenti legati all'allenamento intensivo e si mettono in atto tutti i processi biochimici e fisiologici che determinano un miglioramento della prestazione. È bene, comunque, sottolineare come la prestazione di uno sportivo sia determinata in primo luogo dalle sue capacità geneticamente definite nonché da una corretta modalità di allenamento, e come le strategie nutrizionali intervengano successivamente per consentire all'atleta di ottimizzare il proprio rendimento potendo contare sui corretti substrati energetici e plastici e consentirgli, quindi, la massima capacità di performance. Per quanto detto, gli obiettivi basilari della nutrizione dello sportivo sono: garantire un corretto apporto energetico per il lavoro muscolare, supportare gli adattamenti dell'organismo, lo sviluppo e la riparazione tissutale e promuovere le funzioni immunitarie dell'atleta. La pratica costante dell'esercizio fisico aumenta il dispendio energetico di uno sportivo e di conseguenza l'apporto quantitativo di energie deve essere strettamente bilanciato con la tipologia di sport, l'intensità dell'attività e la frequenza di allenamento. Il consumo energetico non sarà uguale per tutti ma dipenderà dall'età e dal sesso, nonché dalla massa corporea dell'atleta.

Corrispondenza: Attilio Parisi. Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università degli Studi di Roma -Foro Italico. E-mail: attilio.parisi@uniroma4.it

Oltre agli aspetti quantitativi, è importante distinguere gli aspetti qualitativi delle strategie nutrizionali. I singoli macro e micronutrienti hanno un ruolo ben determinato nel metabolismo e devono essere rispettate le proporzioni tra loro per ottenere i maggiori benefici.
Altro aspetto da tenere sempre in considerazione nell'alimentazione dello sportivo è il *timing* della nutrizione. Sappiamo infatti che la digestione influenza l'assorbimento e il metabolismo dei nutrienti e di conseguenza condiziona il rendimento muscolare di un atleta. Sono state quindi sviluppate delle strategie nutrizionali che suggeriscono il corretto apporto dei nutrienti prima, durante e dopo la gara al fine di migliorare la prestazione dell'atleta.

La supplementazione con nutraceutici

La Nutraceutica nell'ambito dell'attività fisica riveste un ruolo importante soprattutto per la sua capacità di prevenire e curare alcune patologie croniche, per i suoi effetti positivi sul miglioramento della salute fisica e mentale dell'atleta e per l'importante riduzione degli effetti dell'invecchiamento sull'organismo.
Molti sportivi fanno riferimento alla Nutraceutica dal momento che i nutraceutici hanno meno effetti collaterali dei farmaci e che queste sostanze possono essere assunte naturalmente con la dieta. Lo svantaggio principale, in un primo momento, sembrava essere la loro limitata efficacia che tuttavia è stata recentemente smentita da alcuni studi in letteratura [1-3], grazie ai quali sta via via emergendo il ruolo sempre più evidente di queste sostanze per il benessere e la prestazione fisica dell'atleta.
Gli elementi nutraceutici più utilizzati nell'ambito dell'attività sportiva sono gli acidi grassi omega-3, le antocianine, la curcumina e i fenoli. I vantaggi che l'assunzione di questi elementi può apportare sono legati essenzialmente al grande potere antinfiammatorio e antiossidante che possiedono; la loro assunzione potrebbe dunque aiutare a ridurre gli infortuni e il tempo di recupero da un infortunio. Altri effetti significativi dell'assunzione di queste sostanze sono il miglioramento dell'apporto di ossigeno ai tessuti, e quindi ai muscoli, con aumento del consumo di ossigeno e conseguente miglioramento della performance per alcuni atleti. Infine, ma non meno importante, è l'effetto protettivo che queste sostanze hanno sul sistema nervoso che sembra in grado di poter migliorare l'efficienza della conduzione dell'impulso nervoso e quindi la reattività di un atleta agli stimoli, con conseguente incremento della capacità di performance. In particolare è utile soffermarsi sugli effetti indotti nella pratica sportiva dall'assunzione degli elementi nutraceutici citati precedentemente che sembrano essere, allo stato attuale, quelli maggiormente in grado di supportare l'atleta nella sua carriera sportiva.

Acidi grassi omega-3

Gli omega-3 hanno un'azione antiossidante e antinfiammatoria. Chi svolge attività sportiva è esposto, più di altri, alle infiammazioni sia a livello locale che generale e diversi studi hanno confermato come un'assunzione regolare di EPA e DHA riesca a mantenere controllata l'infiammazione generata dall'attività sportiva.

Gli acidi grassi omega-3 sono una categoria di acidi grassi essenziali polinsaturi. Essi sono contenuti all'interno di alcuni alimenti come ad esempio il pesce, i crostacei, la frutta secca (noci), gli oli vegetali come quello di lino e di canapa. È stato dimostrato oramai da parecchi anni che una dieta ricca di omega 3 (proveniente dal pesce o da fonti vegetali) ha un effettivo impatto benefico in termini di prevenzione cardiovascolare nell'uomo. Studi più recenti hanno focalizzato la loro attenzione su ulteriori effetti benefici degli omega-3 legati soprattutto all'azione antinfiammatoria e antiossidante svolta da questi acidi grassi.
Il tessuto muscolare è un tessuto plastico, capace di adattarsi all'attività fisica e alla dieta dell'atleta. La risposta di questo tessuto agli stimoli adattativi come ad esempio l'esercizio fisico, può essere modificata dallo stato nutrizionale e dalle riserve muscolari stesse; quindi l'introito nutritivo potenzialmente impatta sia sulla capacità fisica che sull'intero metabolismo di un soggetto. Studi recenti in letteratura condotti sull'uomo hanno dimostrato che le riserve di omega-3 intramuscolari possono influenzare la risposta del tessuto muscolare sia all'esercizio che all'alimentazione. Gli omega-3 inoltre hanno la capacità di modificare il decorso di numerose patologie croniche che determinano in qualche modo l'invecchiamento dell'organismo, come ad esempio il diabete, l'obesità e le malattie cardiovascolari. Considerando che il muscolo rappresenta la riserva di circa il 30% del glucosio post-prandiale, mantenere la salute

del tessuto muscolare è di fondamentale importanza per il controllo glicemico, dal momento che migliorando le funzioni metaboliche del muscolo e la sensibilità all'insulina si può ridurre il rischio di sviluppare patologie come il diabete e l'obesità e migliorare la qualità di vita di un individuo. Sappiamo che il tessuto muscolare è sensibile alle variazioni nella composizione lipidica di una dieta e in particolare sappiamo che dopo due settimane da questa variazione si assiste ad una modificazione nella combinazione dei lipidi intramuscolari.
Numerosi studi in letteratura ci dimostrano inoltre che gli omega-3 rivestono un ruolo cruciale nella riduzione dell'infiammazione dal momento che contribuiscono alla formazione dei mediatori dell'infiammazione come prostaglandine e leucotrieni [1]. L'aumento dello stress ossidativo e dello stato infiammatorio a cui vanno incontro gli atleti è stato dimostrato da studi scientifici; sappiamo inoltre che allenamenti impegnativi possono portare all'insorgenza della fatica muscolare e ad una riduzione della performance sportiva. Molti ricercatori hanno dimostrato l'effetto protettivo che può avere l'assunzione di omega-3 nel ridurre lo stato infiammatorio cronico degli atleti e il danno muscolare. Tuttavia non è stato dimostrato in maniera univoca che l'assunzione di omega-3 possa migliorare anche la performance degli atleti [2].

Curcumina

La curcumina è un fitoterapico estratto dalla curcuma, ne appresenta il principale componente biologicamente attivo. Viene estratta e concentrata con diverse metodiche e viene utilizzata come terapia per un gran numero di malattie. Ricerche cliniche eseguite negli ultimi anni, confermano le notevoli proprietà anticancerogene, antinfiammatorie e antiossidanti della curcumina. Inoltre recentemente è stato dimostrato anche un potenziale effetto neuroprotettivo della curcumina stessa. L'esercizio fisico può determinare un aumento dello stress ossidativo e una riduzione dei sistemi di difesa antiossidanti dell'organismo sia a livello muscolare che del sangue circolante. Sappiamo inoltre che il danno muscolare che ne consegue può determinare una riduzione della forza muscolare e della prestazione atletica. A livello cellulare, in seguito allo stress legato all'esercizio fisico, si assiste all'attivazione mitocondriale e alla modificazione della trascrizione di geni legati alla sintesi di particolari proteine. Studi scientifici in letteratura hanno dimostrato l'efficacia della curcumina nel ridurre lo stress ossidativo e l'infiammazione indotti dall'esercizio fisico. Le basi molecolari di queste proprietà della curcumina sono legate alla stimolazione di fattori trascrizionali, fattori di crescita e molecole di segnale che inibiscono lo *scavenging* dei radicali del superossido, dell'idrogeno perossidasi e dell'ossido nitrico da parte dei macrofagi attivati, riducendo così il complesso del ferro e inibendo la perossidazione dei lipidi.
La supplementazione con curcumina può quindi ridurre lo stress ossidativo legato all'esercizio fisico, aumentare le capacità antiossidanti anche a livello ematico e influenzare in maniera diretta l'attività dei mediatori dell'infiammazione. È stato dimostrato inoltre che riduce i livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL, apportando quindi benefici per l'intero sistema cardiovascolare [3].
McFarlin et al. hanno evidenziato come tutti gli effetti finora elencati contribuiscano a rendere la curcumina una sostanza valida per ridurre il grado di infiammazione e di danno muscolare da esercizio fisico, per avere un recupero più rapido dopo infortunio e per migliorare la capacità di esercizio degli atleti [4]. Hamidie et al., inoltre, hanno concluso, in un loro recente lavoro, che l'associazione tra assunzione di curcumina e la pratica di esercizio fisico di resistenza possano aumentare la biogenesi dei mitocondri muscolari mediante un aumento dei livelli di cAMP, determinando quindi effetti positivi sulla performance dell'atleta [5].

Antocianine

Le antocianine sono dei pigmenti idrosolubili appartenenti alla famiglia dei flavonoidi, che danno la caratteristica colorazione rosso-violacea a molti cibi. Le antocianine sono presenti esclusivamente nel regno vegetale; alimenti ricchi di antocianine sono ad esempio frutti di bosco, uva, cavolo rosso e radicchio. Queste sostanze hanno un potente effetto antiossidante: hanno infatti la capacità di neutralizzare i radicali liberi e le molecole ossidanti prodotte dal metabolismo cellulare, esercitando quindi una serie

di effetti benefici e protettivi sulla salute di cellule, tessuti e dell'intero organismo. Un allenamento ad alta intensità e alta potenza può determinare una risposta tissutale a questo tipo di stress caratterizzata da danno muscolare, stress ossidativo e infiammazione, che a loro volta determinano il rilascio in circolo di proteine intramuscolari. Il danno muscolare prevede dunque una distruzione tissutale a livello ultrastrutturale che si risolve in un processo di guarigione caratterizzato dalle seguenti fasi: degenerazione, infiammazione, rigenerazione e fibrosi [6].
Le antocianine rappresentano un utile supplemento per gli atleti grazie ai numerosi benefici che apportano, come ad esempio l'effetto antinfiammatorio e antiossidante. Inoltre migliorano la qualità del sonno, il recupero da un esercizio e facilitano la rigenerazione dei danni muscolari post esercizio. Molti Autori hanno valutato la validità delle antocianine sia negli sport di forza che di resistenza, dimostrando una riduzione sia dei marker dell'infiammazione che dello stress ossidativo in questi atleti [7].
Il danno muscolare legato all'esercizio fisico porta a una perdita di funzionalità muscolare, con conseguente perdita di forza e indolenzimento dei muscoli interessati. Inoltre determina il rilascio in circolo di proteine muscolari quali la mioglobina e le creatinkinasi. Recenti evidenze scientifiche mostrano come la risposta infiammatoria alla distruzione meccanica delle fibre muscolari giochi un ruolo importante nell'aggravare la condizione iniziale del danno muscolare, determinando ulteriori lesioni a carico del tessuto muscolare. Sono stati studiati gli effetti di diverse tipologie di supplementazione per prevenire e ridurre i danni muscolari legati all'esercizio, e il ruolo più importante sembra quello giocato proprio dalle antocianine. Queste sostanze infatti agendo sui derivati dello stress ossidativo come l'ossido nitrico, attenuano la vasodilatazione e il danno alle membrane cellulari; agiscono inoltre sulle cicloossigenasi, riducendo gli effetti dell'infiammazione [8].

Fenoli dell'olio di oliva

L'olio extra vergine di oliva in ambito sportivo è un grande alleato dal punto di vista energetico, ma per l'atleta è fondamentale contrastare i radicali liberi prodotti dall'esercizio fisico intenso. Tale protezione è possibile solo con la presenza di elevati livelli di polifenoli. Inoltre, l'effetto antinfiammatorio permette all'organismo allenato di recuperare più velocemente, limitando il dolore muscolare post-esercizio.

L'olio extravergine di oliva è ricco di composti fenolici che hanno effetti benefici sulla salute dell'uomo; in particolar modo è stato dimostrato il suo ruolo nel ridurre i processi infiammatori all'interno dell'organismo. I benefici della dieta mediterranea sulla salute sono noti sin dai primi studi epidemiologici eseguiti negli anni '70. È stato evidente fin dall'inizio il ruolo fondamentale dell'olio d'oliva all'interno di questa tipologia di dieta, dal momento che l'incidenza delle malattie croniche infiammatorie nelle popolazioni che facevano uso di olio di oliva era molto ridotta. Un ampio numero di studi in letteratura ha messo in evidenza i numerosi benefici dell'olio di oliva nel preservare lo stato di salute dell'organismo dal momento che ha effetti protettivi sull'intero sistema cardiovascolare, sulla funzione endoteliale e sulla pressione arteriosa, nonché sembra avere un ruolo preventivo rispetto alle patologie infiammatorie croniche e ai tumori [9]. Nell'olio di oliva sono stati identificati più di 30 tipi di composti fenolici, la cui concentrazione varia da 0,02 a 600 mg/kg. Possiamo raggrupparli nei seguenti gruppi: acidi fenolici, alcol fenolici, secoiridoici, idrossi-isocromani, flavonoidi e lignani [10].
Questa famiglia di composti naturali ha importanti proprietà biologiche. Studi clinici sia in vivo che in vitro ne hanno evidenziato i benefici sulla salute umana. Come già accennato, sono numerose le funzioni che questi composti svolgono all'interno dell'organismo: antiossidante, antinfiammatoria, antiallergica e antibatterica. Per via di queste numerose funzioni sembra che svolgano anche un ruolo importante nella prevenzione di malattie cronico-degenerative, come quelle cardiovascolari e quelle oncologiche riducendo la proliferazione delle cellule tumorali.
La concentrazione dei fenoli e la composizione dell'olio di oliva insieme al grado di assorbimento e di metabolizzazione sono essenziali nel determinare gli effetti benefici sull'organismo. Evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'assorbimento di questi composti è dose-dipendente [11]. Gli effetti cardioprotettivi dei fenoli dell'olio di oliva sono dovuti alla loro capacità di modulare i mediatori dell'infiammazione derivati dall'acido arachidonico come i trombossani, la proteina C reattiva e le interleuchine (IL-6). L'azione protettiva sul sistema cardiovascolare dipende inoltre dal loro ruolo sull'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL), ricche in colesterolo, riducendo la formazione di placche aterosclerotiche. Altri studi suggeriscono che possano

avere effetto antitrombotico e preventivo contro l'arteriosclerosi inibendo l'aggregazione piastrinica.
Gli effetti antinfiammatori di questi fenoli inoltre, sembrano condividere gli stessi *pathway* dei farmaci antinfiammatori non steroidei, come ad esempio l'Ibuprofene. Entrambi infatti agiscono inibendo le cicloossigenasi (COX-1 e COX-2). La loro azione terapeutica si estende anche ad altri mediatori dell'infiammazione e dell'ossidazione come l'ossido nitrico sintetasi, attenuando così il loro effetto sulle patologie degenerative articolari.
Gli ultimi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato il ruolo dei polifenoli dell'olio di oliva nell'espressione dei geni legati all'obesità. Sembra infatti che siano in grado di regolare l'espressione genica di alcuni *pathway* implicati nella maturazione e differenziazione degli adipociti, determinando un effetto inibitorio sulla formazione del tessuto adiposo [12].
Per le proprietà dei fenoli appena elencate, appare evidente che un atleta possa avere numerosi benefici dall'assunzione di olio di oliva nella dieta quotidiana, innanzitutto per la protezione dell'intero apparato cardiovascolare legata alla prevenzione primaria e secondaria di patologie quali ipertensione e aterosclerosi. In secondo luogo, l'importante effetto antinfiammatorio protegge l'atleta da patologie cronico-degenerative soprattutto a carico delle articolazioni sollecitate durante l'esercizio fisico. Infine, ma non meno importante, è l'azione antiossidante svolta dai fenoli, che riduce gli effetti dello stress ossidativo legato all'esercizio fisico, riducendo i tempi di recupero tra una seduta di allenamento e l'altra.

Conclusioni

L'accresciuta attenzione per la Nutraceutica nella comunità scientifica ha portato a farle rivestire un ruolo sempre più importante nell'alimentazione degli sportivi, sia amatoriali che professionisti. Molti studi in letteratura stanno focalizzando le loro ricerche sugli effetti che la Nutraceutica può avere sulla prestazione dello sportivo, sulla prevenzione degli infortuni muscolari e sui tempi di recupero da un infortunio. Esistono già delle evidenze scientifiche che dimostrano quanto queste sostanze possano essere efficaci nel ridurre lo stato infiammatorio e lo stress ossidativo che spesso possono condizionare la prestazione di un atleta. Sarà utile valutare le variazioni della performance che conseguono alla supplementazione con nutraceutici in sportivi sia di alto livello che di livello intermedio e confrontarli con i parametri di soggetti sedentari per valutare la reale efficacia di queste sostanze. Ulteriori studi sono ancora necessari per analizzare gli effetti di queste sostanze in relazione alla tipologia di esercizio fisico svolto e all'intensità con la quale viene eseguito.
La Nutraceutica nell'ambito dell'esercizio fisico riveste già un ruolo considerevole soprattutto per la sua capacità di prevenire e curare alcune patologie croniche e per i suoi effetti positivi sul miglioramento della salute fisica e mentale dell'atleta. L'efficacia delle sostanze nutraceutiche verrà ulteriormente dimostrata mediante studi pre-clinici e clinici che ci aiutino a chiarire il loro reale ruolo nella prevenzione del danno muscolare e nell'insorgenza della fatica muscolare; questi studi forniranno inoltre elementi validi per dimostrare la sicurezza e l'efficacia della supplementazione con nutraceutici per la performance dell'atleta.

Box Nutraceutici e indicazioni.

NUTRACEUTICO	Effetti benefici
Ac. Grassi Omega-3	Riducono infiammazione Riducono stress ossidativo Migliorano il controllo glicemico Migliorano la risposta muscolare all'esercizio Riducono gli effetti dell'invecchiamento Migliorano i parametri cardiovascolari
Curcumina	Riduce infiammazione Riduce stress ossidativo Riduce rischio tumori Effetto neuroprotettivo Riduce il colesterolo Aumenta il numero di mitocondri muscolari
Antocianine	Riducono infiammazione Riducono stress ossidativo Riducono il danno muscolare da esercizio Migliorano il recupero dopo esercizio
Fenoli	Riducono infiammazione Riducono stress ossidativo Riducono colesterolo e Ipertensione Riducono rischio tumori e malattie cronico-degenerative Migliorano la funzione endoteliale dei vasi Riducono la formazione di tessuto adiposo

Bibliografia

[1] Jeromson S, Gallagher IJ, Galloway SD, Hamilton DL. Omega-3 Fatty Acids and Skeletal Muscle Health. Mar Drugs. 2015; 13: 6977-7004.
[2] Shei RJ, Lindley MR, Mickleborough TD. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the optimization of physical performance. Mil Med. 2014; 179 (11 Suppl.): 144-56.
[3] Sahin K, Pala R, Tuzcu M, et al. Curcumin prevents muscle damage by regulating NF-κB and Nrf2 pathways and improves performance: an in vivo model. J Inflamm Res. 2016; 9: 147-54.
[4] McFarlin BK, Venable AS, Henning AL et al. Reduced inflammatory and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bio-available curcumin. BBA Clin. 2016; 5: 72-8.
[5] Ray Hamidie RD, Yamada T, Ishizawa R, et al. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. Metabolism. 2015; 64: 1334-47.
[6] Kyle Levers, Ryan Dalton, Elfego Galvan, et al. Effects of powdered Montmorency tart cherry supplementation on an acute bout of intense lower body strength exercise in resistance trained males. J IntSoc Sports Nutr. 2015; 12: 41.
[7] McCormick R, Peeling P, Binnie M, et al. Effect of tart cherry juice on recovery and next day performance in well-trained Water Polo players. J IntSoc Sports Nutr. 2016; 13: 41.
[8] Coelho Rabello Lima L, Oliveira Assumpção C, Prestes J, SérgioDenadai B. Consumption of cherries as a strategy to attenuate exercise-induced muscle damage and inflammation in humans. Nutr Hosp. 2015; 32: 1885-93.
[9] Covas MI, de la Torre R, Fitó M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection Br J Nutr. 2015; 113 (Suppl. 2): S19-28.
[10] Parkinson L, Cicerale S. The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds. Molecules. 2016; 21.
[11] Vissers MN, Zock PL, Roodenburg AJ Leenen R, Katan MB. Olive oil phenols are absorbed in humans. J. Nutr. 2002; 132: 409-17.
[12] Warnke I, Goralczyk R, Fuhrer E, Schwager J. Dietary constituents reduce lipid accumulation in murine C3H10 T1/2 adipocytes: A novel fluorescent method to quantify fat droplets. Nutr. Metab. 2011; 8: 1-13.

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DI FEDERFARMA

Annarosa Racca

Presidente Federfarma

Gli integratori costituiscono una delle categorie merceologiche in maggiore crescita nell'ambito dei prodotti sanitari. All'interno di questo comparto i nutraceutici rappresentano un elemento di particolare interesse sia per l'attenzione che i consumatori italiani riservano a questa tipologia di prodotti sia per la capacità di questo settore di far emergere sempre nuovi utilizzi di prodotti alimentari che si dimostrano efficaci nell'ambito del trattamento di un numero crescente di patologie o disturbi di forte impatto sociale, quali l'ipertensione, la depressione, la menopausa.

Proprio per questo, i dati di mercato, oltre a indicare una costante crescita del settore, testimoniano, allo stesso tempo, come la farmacia sia il canale di acquisto privilegiato per i cittadini i quali, evidentemente, anche per questa tipologia di prodotti, ripongono fiducia in questo presidio sanitario e nei professionisti che in esso operano. Si tratta di dati che confermano anche come il concetto di salute sia profondamente cambiato: le persone non vogliono più solo medicinali che curino le malattie, ma anche, più in generale, prodotti, strumenti e servizi che consentano loro di mantenere uno stato di benessere, fare prevenzione, sentirsi in forma. In questo contesto assistiamo a un interesse crescente nei confronti di prodotti diversi dai farmaci, di origine naturale, che possano contribuire al raggiungimento di questi obiettivi.

La farmacia è il luogo dove questo bisogno del cittadino di essere accompagnato nel percorso sulla via della salute e del benessere trova risposte semplici, chiare, immediate. Infatti, parallelamente all'evoluzione dell'approccio dei pazienti/consumatori e della domanda di salute, anche la farmacia ha modificato il proprio approccio per rispondere in modo sempre adeguato ai bisogni della popolazione: ha ampliato la gamma dei prodotti e dei servizi offerti, è impegnata quotidianamente sul fronte della prevenzione e del consiglio per la salute. L'interessante ricerca sul valore sociale della farmacia, promossa dall'Utifar e realizzata dal Centro studi Sintesi, ha calcolato che ogni farmacia dedica due ore al giorno per addetto alla consulenza sanitaria gratuita. Il sistema farmacia, nel suo complesso, investe ogni anno 30 milioni di euro nella realizzazione di attività di prevenzione.

Il paziente evoluto, che cerca di mantenere o migliorare il proprio stato di salute e prevenire disturbi o malattie, trova quindi nella farmacia un punto di riferimento importante, in grado di dare risposte in termini di consulenza sanitaria, ma anche di consiglio sul prodotto più indicato. Spesso gli integratori e, in modo particolare, i nutraceutici sono prescritti dai medici e proprio l'intervento del medico insieme a quello del farmacista è determinante per lo sviluppo di questo settore che rappresenta quindi un importante momento di qualificazione professionale per il farmacista.

Peraltro, si tratta di prodotti che vengono assunti insieme a terapie farmacologiche: il ruolo di consulente del farmacista di farmacia è quindi ancora più importante, perché in farmacia il farmacista ha una visione a tutto tondo del paziente, sa quali prodotti assume e conosce le sue esigenze. Va considerato, infatti, che le farmacie non sono esercizi commerciali qualsiasi, ma presidi sanitari del SSN, presenti in modo capillare su tutto il territorio nazionale, dalla grande città al piccolo centro rurale. La farmacia è un importante punto di riferimento per i cittadini non solo per la sua capillarità, ma

Corrispondenza: Annarosa Racca. E-mail: box@federfarma.it

anche per la presenza di personale laureato, qualificato, a disposizione dei cittadini 24 ore su 24, 365 giorni l'anno, per dispensare farmaci, consulenza e informazioni sulla salute, nonché per offrire prodotti e servizi aggiuntivi di grande utilità per i cittadini, in linea con l'evoluzione disegnata dalla normativa sulla Farmacia dei servizi (assistenza domiciliare, prenotazioni, test diagnostici di prima istanza, monitoraggio pazienti cronici, ecc.). Inoltre, le farmacie sono tutte informatizzate e collegate in rete tra loro e con le autorità sanitarie. Questo dà al cittadino le massime garanzie di sicurezza e di efficienza.

Un altro elemento fondamentale, che rende la farmacia un presidio di prima istanza per i temi della salute, è la tradizionale attenzione che la farmacia dedica alle persone, con la disponibilità all'ascolto e alla rassicurazione e con l'utilizzo da parte del farmacista di un linguaggio semplice e comprensibile da tutti. È per questi motivi che ogni giorno 4 milioni di cittadini entrano in farmacia. Per la maggior parte sono donne che vengono in farmacia per sé, ma anche e soprattutto per i propri familiari.

La farmacia è, quindi, un luogo particolarmente indicato per affrontare i temi della salute, del benessere e della prevenzione.

È evidente, però, che la farmacia non può e non deve snaturare la propria funzione: il settore di attività principale deve restare l'erogazione del farmaco, integrata dai servizi correlati e dalla dispensazione di prodotti che hanno a che fare con la salute.

Gli integratori e i prodotti nutraceutici rientrano nelle competenze della farmacia nella misura in cui si tratta di prodotti di qualità, efficaci, controllati. Nei cittadini sta crescendo la consapevolezza di dover utilizzare prodotti di qualità, consigliati da professionisti qualificati in un ambiente specializzato e dedicato, orientato alla tutela della salute, qual è la farmacia. Questo risultato è merito delle farmacie stesse, ma anche della collaborazione delle aziende che hanno scelto proprio la farmacia per distribuire prodotti di alta qualità, puntando sulla costante innovazione.

Frutto della collaborazione tra farmacie ed aziende è il corso FAD "Farmintegra", realizzato da Integratori Italia/AIIPA e Federfarma, con l'obiettivo di fornire alle farmacie conoscenze adeguate sul fronte normativo, scientifico e gestionale per una corretta gestione del settore degli integratori da tutti i punti di vista (consulenza al paziente, esposizione, selezione, comunicazione). Il corso FAD ECM ha avuto durata biennale e vi hanno preso parte oltre 3000 farmacie. Su tale base, sempre in collaborazione con Integratori Italia, Federfarma ha in programma ulteriori iniziative per garantire una corretta informazione e assistenza al paziente in farmacia anche per quanto riguarda integratori e nutraceutici.

È infatti necessario proseguire su questa strada e rafforzare le sinergie tra i vari soggetti coinvolti, medici, farmacie, aziende produttrici. È fondamentale che le aziende forniscano alle farmacie informazioni sui propri prodotti e contribuiscano alla formazione dei farmacisti. Medici e farmacie devono intensificare i rapporti di collaborazione sui diversi ambiti di attività, partendo sicuramente dal farmaco, ma dialogando sempre più anche per quanto riguarda integratori alimentari e i nutraceutici. È essenziale, infatti, che al cittadino arrivino gli stessi messaggi da tutte le sue fonti privilegiate di informazione. Solo in questo modo sarà possibile orientare il cliente/consumatore/paziente verso soluzioni efficaci, di qualità, basate sull'utilizzo di prodotti certificati e controllati, accompagnati da una consulenza professionale qualificata e da altri servizi collaterali utili al cittadino.

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DI FEDERSALUS

Marco Fiorani

Presidente FederSalus 2013-2016

Il termine nutraceutico non ha un riferimento normativo, né nazionale né comunitario, ma è sempre più frequentemente utilizzato dagli operatori del settore, medici, farmacisti e nel mondo accademico. Il suo uso è legato alla necessità di rappresentare una gamma molto ampia ed articolata di prodotti e sostanze diverse dai farmaci appartenenti a differenti categorie merceologiche e regolatorie cui viene riconosciuto un positivo effetto sulla salute: alcuni alimenti di consumo corrente, alimenti arricchiti, integratori alimentari, dispositivi medici, alimenti destinati a particolari gruppi di individui, come gli alimenti a fini medici speciali.

Il termine ha il vantaggio di contenere la desinenza *-ceutico*, che lo associa all'idea di concentrazione, dosaggio, efficacia, e il suffisso *nutra-* che rimanda all'idea di alimento, distinguendolo così dal medicinale. Molte delle sostanze indicate come nutraceutiche non hanno tuttavia alcun valore o scopo nutrizionale. Vengono infatti definite nutraceutiche sostanze come estratti erboristici, probiotici e altre sostanze che non fanno parte della comune dieta ma che sono assunte per i loro positivi effetti, ad esempio, in ambito metabolico e lipidico, gastro-intestinale, delle difese immunitarie, dell'apparato osteoarticolare, uro-genitale o semplicemente per mantenere uno stato di benessere fisico e mentale. Lo scopo esclusivo dell'assunzione di queste sostanze - che avviene prevalentemente in forma di capsule, compresse, bustine, ecc., cioè forme farmaceutiche, dosate e concentrate - è di ottenere uno specifico beneficio per la salute, e non di integrare la dieta. In questo senso sono quindi assimilabili all'assunzione di un farmaco pur non essendo farmaci.

Quella nutraceutica è quindi un'area non ancora adeguatamente definita non solo sotto il profilo regolatorio ma anche concettuale, a causa della forte evoluzione che negli ultimi 15-20 anni si è determinata nel concetto stesso di salute e benessere e nelle modalità e strumenti disponibili per gestirli e salvaguardarli. Con il termine nutraceutico viene infatti generalmente rappresentata un'area molto vasta che va da prodotti di largo consumo - ad esempio minidrink a base di fermenti lattici per sostenere le difese immunitarie - a prodotti per il trattamento o la prevenzione di condizioni mediche anche serie, come diabete, disfagia, anoressia nervosa ed altre, anche soggetti a prescrizione e venduti in farmacia - ad esempio gli alimenti a fini medici speciali.

Una spiegazione può essere collegata alla combinazione di alcuni dei principali fattori che hanno determinato l'esplosione del mercato nutraceutico nei paesi industrializzati:

1. L'affermazione di nuovi bisogni di salute legati all'invecchiamento della popolazione - e al conseguente aumento delle patologie croniche e metaboliche - e la maggiore cultura ed importanza attribuita alla salute, alla prevenzione e all'aspetto fisico che si è sviluppata nei Paesi industrializzati nel corso degli ultimi 15-20 anni.
2. Il riconoscimento del ruolo della nutraceutica da parte della comunità scientifica nella gestione attiva della salute e nella riduzione del rischio di malattie e nel trattamento di alcune di esse.
3. La risposta dell'industria alimentare e farmaceutica alla nuova domanda di salute con l'offerta di nuovi prodotti e tecnologie. La crescente domanda mondiale di nutraceutici è stata un potente fattore di attrazione sia per le aziende del settore alimentare

Corrispondenza: Marco Fiorani. E-mail: marfiorani@gmail.com

sia di quello farmaceutico, rappresentando per entrambe una grande opportunità di diversificazione in un mercato che ha raggiunto un valore di 347 miliardi di dollari con una crescita pari a oltre il 25% negli ultimi 5 anni [1]. Si è quindi venuta a creare una nuova grande "arena competitiva" in cui aziende del *food* e del *pharma* si indirizzano sugli stessi bisogni - ad esempio la riduzione del colesterolo o il sostegno delle difese immunitarie - facendo leva ognuna sulle rispettive competenze e caratteristiche di Ricerca e Sviluppo (R&S), tecnico-produttive e di marketing.
In Italia il consumo di prodotti nutraceutici interessa circa l'80% della popolazione [2]. Nel 2016 sono state vendute nelle farmacie italiane oltre 162 milioni di confezioni di integratori alimentari cui si aggiungono oltre 30 milioni di confezioni di integratori e alimenti funzionali attraverso i negozi della distribuzione organizzata [3]. Il consumo è diffuso in modo omogeneo nella popolazione, con una leggera prevalenza di donne e (fenomeno più recente) di ultrasessantenni. Le motivazioni di consumo di nutraceutici sono legate in gran parte ad esigenze di trattamento, ad esempio di disturbi da raffreddamento, intestinali, regolazione del sonno, oppure di riduzione del rischio di patologie (cardiovascolari, osteoarticolari, dell'apparato urinario-genitale, ecc.) e si accompagna a una tendenza alla riduzione dell'uso di farmaci. In questi anni, infatti, accanto alle categorie tradizionali (multivitaminici e multiminerali, tonici, ecc.) si sono sviluppate numerose nuove categorie di prodotto in risposta a bisogni anche molto specifici di salute (prime vie respiratorie, gola e tosse, colesterolo, vie urinarie, disturbi del sonno e dell'umore, ecc.).
Un quarto fattore, quello normativo e regolatorio, esercita un ruolo ambivalente sul settore e nel mercato per il fatto di non aver ancora maturato una chiara e coerente configurazione. Da una parte la Direttiva EC 46/2002 recepita in Italia nel 2004 ha dato un contribuito sostanziale al comparto, riconoscendo il ruolo funzionale per la salute delle sostanze contenute negli integratori - ad esempio gli estratti vegetali - oltre quello di complemento alimentare, tipico di vitamine e minerali. D'altra parte alcuni successivi interventi della Commissione Europea, sia in area farmaceutica che in area alimentare sono stati concepiti senza una chiara visione d'insieme del contesto che andavano a regolare. Paradossalmente infatti il regolamento *Health Claims* dei prodotti alimentari [4] richiede evidenze scientifiche di standard farmaceutico (studio clinico randomizzato in doppio cieco) per attribuire un'indicazione funzionale ad un alimento o integratore, mentre la direttiva sul farmaco vegetale [5] non richiede tali evidenze, considerando sufficiente la prova dell'uso consolidato e sicuro della sostanza. A complicare la situazione si aggiunge il permanere di molte aree di mancata armonizzazione delle norme all'interno dell'Unione Europea.
Quello normativo e regolatorio è dunque uno dei temi più rilevanti ed urgenti per il settore perché la mancanza di riferimenti certi all'interno di un quadro di regole coerenti ed armonizzate disorienta gli operatori professionali, penalizza gli investimenti in R&S e tecnologia e la corretta comunicazione al consumatore finale, lasciando ampio spazio alla concorrenza sleale degli operatori più spregiudicati. Ed è quindi su questo piano che dovrebbe concentrarsi il dibattito tra la comunità scientifica, l'industria ed il decisore normativo, aggiornando la discussione ad un nuovo paradigma, per creare un sistema di regole di riferimento per gli operatori coerente con la natura dei prodotti, il loro ruolo per la salute e il loro utilizzo.
Oggi, come abbiamo detto, la nutraceutica ha un ruolo effettivo riconosciuto dai consumatori, medici e farmacisti nella gestione proattiva della salute e nella riduzione del rischio di malattie. Gli integratori alimentari sono utilizzati dalla maggioranza della popolazione, fanno parte della pratica clinica quotidiana di quote importanti e crescenti di medici di medicina generale e specialisti [6] e transitano per il 90% tramite il canale delle farmacie [7].
La nostra visione della nutraceutica è dunque di uno strumento a supporto della medicina di iniziativa, in grado di contribuire al mantenimento dello stato di benessere individuale, alla riduzione dei fattori di rischio delle principali patologie e anche al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva - ove gli enti regolatori e le esperienze cliniche ravvisino un sovrautilizzo della leva farmacologica - a vantaggio della qualità della vita degli individui e della collettività sul piano economico e sociale. È in questo contesto che si colloca l'opportunità di promuovere il riconoscimento formale di alcune

categorie di nutraceutici presso le istituzioni nazionali e comunitarie come presidio della salute a vantaggio dei consumatori e pazienti e dell'efficienza dei servizi sanitari. Il percorso avviato in questa direzione richiede una forte coesione delle migliori realtà del settore industriale, una forte rappresentanza in sede nazionale ed europea ed alleanze strategiche degli stakeholder, come centri di ricerca, università, medici, farmacisti e industria. Naturalmente il primo e fondamentale passaggio di questo percorso risiede nella definizione e nel rispetto da parte dell'industria di precisi criteri e protocolli tecnici e scientifici nella formulazione e nelle analisi dei prodotti, di specifiche norme di buona fabbricazione, di criteri coerenti di valutazione dell'efficacia, di regole sulla comunicazione agli operatori professionali e ai consumatori. Tutti elementi necessari a qualificare la nutraceutica come uno strumento di presidio della salute, con pari dignità del farmaco, pur mantenendo la propria identità e caratteristiche.

Bibliografia

[1] KPMG, elaborazione dati Euromonitor (2015 figures)
[2] GfK Eurisko (2015)
[3] New Line e IRi (2016)
[4] Reg EC 1924/06
[5] Dir EC 24/2004
[6] GfK Eurisko (2016)
[7] New Line (2016)

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA FOFI (Federazione Ordini Farmacisti Italiani)

Andrea Mandelli

Presidente FOFI

Il ricorso agli integratori nutrizionali e ai prodotti nutraceutici costituisce un fenomeno sempre più diffuso: già nel 2010 il consumo di questi prodotti interessava un italiano su tre, e non si tratta di un uso sporadico, dal momento che oltre il 60% di questi dichiarava di farne uso da almeno due anni. Un fatturato già imponente, pari a oltre 1,2 miliardi che quattro anni dopo è salito a oltre 2 miliardi per un totale di 148 milioni di confezioni. Dati peraltro in linea con quelli riscontrati a livello mondiale. Sempre restando all'inquadramento delle dimensioni socioeconomiche del fenomeno, va sottolineato che ancora oggi circa l'80% del ricorso a integratori e nutraceutici è mediato dalla farmacia e solo più recentemente si è vista risalire la quota della grande distribuzione organizzata, attorno al 15-16%, grazie ad azioni di marketing e di promozione [1].

In realtà l'integratore alimentare, sotto altro nome, è sempre stato una presenza costante nella farmacia: polivitaminici e ricostituenti andavano a soddisfare bisogni parzialmente sovrapponibili a quelli cui oggi rispondono questi prodotti e, in alcuni casi, si ha a che fare con le stesse sostanze. L'integratore alimentare ha però subito nell'ultimo ventennio una profonda modificazione, in quanto si è passati da prodotti rivolti a ovviare a carenze nutrizionali subcliniche e stati di astenia (i già citati multivitaminici o energetici) a formulazioni capaci di agire su precisi fattori di rischio (ipercolesterolemia, iperglicemia) e, più recentemente, in grado di prevenire e o trattare condizioni patologiche di differente gravità. Infatti è relativamente recente l'individuazione di un ruolo degli acidi grassi omega 3 nel trattamento delle aritmie, così come la proposta di alcuni probiotici come coadiuvanti nel trattamento delle riniti allergiche [2] o per l'eradicazione dell'*H. Pylori* nella popolazione pediatrica, dove spesso fallisce il ricorso agli antibiotici [3].

Piuttosto indicativo, rispetto al ruolo che vanno ricoprendo questi prodotti, è un recente studio statunitense che ha preso in considerazione una coorte di oltre 2300 anziani (età media 71 anni) valutando, nel 2005-2006 e nel 2010-2011, la loro assunzione di farmaci su prescrizione, farmaci da automedicazione e, appunto, integratori (*dietary supplements*). Tra le due valutazioni, il numero delle persone trattate con almeno 5 farmaci è salito dal 30,6% al 35,8%, ma ancora di più è aumentato il numero di coloro che assumevano integratori: dal 51,8% - dato comunque elevato - al 63,7%. In particolare va sottolineato l'aumento del ricorso agli omega-3 dell'olio di pesce, passato dal 4,7% della coorte al 18,5%. Al contrario, il ricorso a farmaci di automedicazione è sceso dal 44,4% al 37,9% [4]. Secondo gli autori, nella coorte il numero delle persone esposte a potenziali interazioni farmacologiche è cresciuto dall'8,4% al 15% circa, e queste potenziali interazioni riguardavano in maggioranza i farmaci etici e i supplementi dietetici.

Un altro gruppo spesso indagato che ha mostrato uno schema analogo è la popolazione femminile in post-menopausa. Una rassegna di qualche anno fa segnalava come il ricorso a medicine complementari, nelle quali gli autori comprendevano tanto l'uso della fitoterapia quanto quello di supplementazioni dietetiche, fosse attuato dal 50-

Corrispondenza: Andrea Mandelli. E-mail: presidenza@fofi.it

80% della popolazione. L'insonnia, la depressione i disturbi gastrointestinali, sono le condizioni per le quali più frequentemente si ricorre a supplementi non vitaminici, ai quali si aggiunge la sintomatologia tipica del climaterio (in uno degli studi considerati il consumo di fitoestrogeni della soia toccava il 25% del campione [5]).
E' quindi divenuto fuorviante, come è stato fatto fino a non molto tempo fa, considerare il ricorso alla nutraceutica esclusivamente come una pratica complementare. Sarebbe forse più corretto, in linea di principio, considerarla come una prima fase del trattamento o come il trattamento di pazienti che presentano condizioni alterate ma sono ancora a basso rischio. L'esempio più calzante sono i prodotti proposti, con successo, per il trattamento delle dislipidemie a base di derivati del riso rosso fermentato, la cui azione è dovuta alla monacolina K, sostanza chimicamente identica alla lovastatina.
A fronte dei dati di efficacia e, d'altra parte, dei dati di mercato, sono opportune alcune considerazioni. In primo luogo ci si deve interrogare sul perché del gradimento da parte della popolazione che, a mio avviso, è dovuto in buona misura alla convinzione che la nutraceutica costituisca una sorta di via alla salute "demedicalizzata". È abbastanza chiaro che questo convincimento porta delle conseguenze potenzialmente pericolose a più livelli, già segnalate in letteratura. Per esempio, l'assunzione di integratori indipendentemente dal fatto che siano in atto terapie farmacologiche, magari mirate alla stessa condizione su cui interviene il prodotto nutraceutico; oppure che si riproponga quanto già accaduto per il farmaco di automedicazione, cioè l'uso sistematico a insaputa del medico curante. Atteggiamenti che costituiscono una risposta fallace al bisogno di avere un atteggiamento attivo e autonomo nei confronti della propria salute.
Per il farmacista si impone dunque un allargamento del suo intervento anche su questo aspetto. Un compito non semplice che richiede innanzitutto uno sforzo culturale: come mostra uno studio pubblicato un paio di anni orsono, le conoscenze del farmacista di comunità in merito ai supplementi nutrizionali è ancora limitata. In una scala da 1 a 100 la conoscenza di questi temi esibita dai campioni arruolati in oltre 5000 studi raggiungeva un valore mediano pari a 64 [6]. Sforzo culturale che, per inciso, non riguarda soltanto il farmacista o il medico, ma anche la stessa industria se, come segnalato da altri studi, non sempre i prodotti nutraceutici sono corredati da quegli studi, per esempio di farmacocinetica, condotti per qualsiasi farmaco, al di là del fatto che siano o meno richiesti dagli enti regolatori o dalle autorità sanitarie [5]. Senza questo ampliamento di conoscenze è arduo per il farmacista aiutare il paziente a fare un uso consapevole e razionale di questi presidi, sottolineandone funzioni e importanza e, come prescrive l'OMS in tema di automedicazione, stabilendo aspettative realistiche. L'integratore - per usare un gioco di parole - va integrato nello schema generale dell'autocura, che comprende il ricorso al farmaco da banco ma anche lo stile di vita e le pratiche igieniche nel senso più ampio. Tenendo in considerazione che ormai, come avviene per il farmaco, il pubblico ricorre massicciamente a Internet anche nel nostro Paese per ottenere informazioni e che è difficile definire il livello dell'informazione accessibile per questa via [7].
Si apre poi l'importante capitolo della farmacovigilanza. Anche in Italia stanno cominciando a comparire studi sulle segnalazioni relative a prodotti nutraceutici, ma occorre sviluppare questo aspetto [8]. Da questo punto di vista, l'attuale struttura del mercato offre un'opportunità unica per impostare correttamente questo capitolo: il fatto che oltre l'80 per cento degli integratori sia acquistato in farmacia e che lo stesso cittadino preferisca in ogni caso rivolgersi al farmacista quando si tratta di prodotti più immediatamente percepiti come vicini al farmaco. A questo proposito sarebbe anche opportuno valutare se il dossier farmaceutico aggiornato dal farmacista - previsto come standard all'interno del Fascicolo sanitario elettronico - non debba considerare anche il ricorso ai nutraceutici tra gli elementi da tracciare, così da renderlo visibile a tutti gli attori che hanno in carico il cittadino-paziente, esattamente come viene richiesto per l'uso del farmaco di automedicazione.
Se, come è evidente, l'integratore nutrizionale è a pieno diritto un presidio per il mantenimento della salute, la prevenzione e sempre più spesso la cura, non è pensabile che non sia oggetto dell'attenzione che si riserva a tutti i presidi. E in questa fase l'azione del farmacista è uno degli elementi cardine per ottenere questo risultato.

Bibliografia

[1] Nielsen Market Track Healthcare. 2014.
[2] Wassenberg J et al. Efficacy and safety of the probiotic Lactobacillus paracasei LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study). Eur J ClinNutr. 2014; 68: 602-7.
[3] Hassan ST, Šudomová M. Probiotics as Dietary Supplements for Eradication of Helicobacter pylori Infection in Children: A Role Beyond Infection. Children (Basel). 2016; 3: pii: E27.
[4] Qato DM et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. JAMA Intern Med. 2016; 176: 473-82.
[5] Gardiner P et al. Concomitant use of prescription medications and dietary supplements in menopausal women: an approach to provider preparedness. Maturitas. 2011; 68: 251-5.
[6] Waddington Fetal. A systematic review of community pharmacist therapeutic knowledge of dietary supplements. Int J Clin Pharm. 2015; 37: 439-46.
[7] Lombardo S, Cosentino M. Internet Use for Searching Information on Medicines and Disease: A Community Pharmacy-Based Survey Among Adult Pharmacy Customers. Interact J Med Res. 2016; 5(3): e22.Published online 2016 Jul 13.
[8] Mazzanti G et al. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. Br J Clin Pharmacol. 2017 Jan 17 [Epub ahead of print].

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA SIAMS (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità)

Giovanni Corona[1], Alberto Ferlin[2]

[1]Presidente Eletto SIAMS
[2]Presidente SIAMS

Introduzione

Il termine "nutraceutica" è un neologismo derivante da "nutrizione" e "farmaceutica", coniato nel 1989 dal Dr. Stephen De Felice per descrivere "un alimento o parte di esso che determina benefici sulla salute generale, inclusi prevenzione e/o trattamento di malattie" [1]. I nutraceutici comprendono oggi numerosi prodotti. Tra questi, quelli maggiormente studiati per i possibili effetti positivi sono i derivati vegetali (fitoterapici). Le preparazioni farmaceutiche a base di erbe si compongono di radici, semi, polline, corteccia o frutta, da soli o in combinazione [2]. Molti estratti botanici ed erbe, come il ginseng, l'aglio, la cipolla, ecc., possiedono proprietà nutraceutiche [1]. I nutraceutici possono essere assunti sia introducendo nella dieta gli alimenti funzionali, sotto forma di cibo semplice o di cibo arricchito di uno specifico principio attivo, sia come integratori alimentari in formulazioni liquide, in compresse o in capsule. Il mercato globale di queste sostanze è in continua crescita, con un fatturato di oltre 30 miliardi di dollari solo negli Stati Uniti [3].
Diverse sostanze contenute nei principali nutraceutici attualmente disponibili in commercio possono interferire con la funzione ipotalamo-ipofisi-testicolo, direttamente con la spermatogenesi, sulle ghiandole accessorie del tratto riproduttivo o con la funzione erettile con possibili benefici sull'equilibrio ormonale, sulla fertilità, sulle prestazioni sessuali e sulla salute prostatica [3]. Verranno di seguito analizzate le principali evidenze cliniche disponibili inerenti l'efficacia dei nutraceutici nel trattamento delle più importanti patologie andrologiche. In particolare tre grandi aree verranno esaminate: la fertilità, la sessualità e le patologie prostatiche.
Per meglio caratterizzare sotto il profilo scientifico le evidenze attualmente disponibili, verranno utilizzati criteri comunemente usati in ambito endocrinologico e precedentemente validati [4]. Il grado (1) indica una forte raccomandazione ed è associato con la frase ''si raccomanda"; il grado (2) indica una raccomandazione debole ed è associata con la frase ''si suggerisce". La qualità delle evidenze viene espressa in relazione ad un precodificato sistema di "*bellet points*": ØOOO denota una evidenza molto bassa; ØØOO bassa; ØØØO moderata; ØØØØ alta [4].

Fertilità

1. Suggeriamo di considerare la frammentazione del DNA spermatico (sDF) come possibile parametro clinico di espressione del danno indotto dai radicali liberi dell'ossigeno (ROS) (2 ØOOO).
2. Suggeriamo l'uso di antiossidanti in pazienti con infertilità di coppia idiopatica in presenza di documentata alterazione dei parametri seminali e alterata sDF dopo approfondito iter diagnostico (2 ØØOO).

Evidenze

L'infertilità maschile rappresenta una frequente condizione clinica con una prevalenza stimata attorno al 7% della popolazione [5]. Nonostante tali dati, purtroppo, l'eziologia

Corrispondenza: Alberto Ferlin. E-mail: alberto.ferlin@unipd.it

del problema rimane sconosciuta, in circa il 50% dei casi [5]. Obesità, sindrome metabolica abuso di alcool e fumo ed esposizione a tossici ambientali sembrano giocare un ruolo determinate [6]. In tali condizioni spesso concomita un processo infiammatorio cronico che si traduce in un incremento delle concentrazioni seminali dei ROS [5, 7]. I ROS possono essere generati attraverso processi endogeni o esogeni e possono determinare un danno della membrana plasmatica degli spermatozoi contribuendo ad una alterazione della motilità e della qualità seminale [5, 7]. Inoltre, dati di metanalisi dimostrano come i livelli seminali dei ROS si associano in modo inverso al successo delle tecniche di fecondazione assistita [8]. La frammentazione del DNA spermatico (sDF) rappresenta un parametro di laboratorio di secondo livello che può affiancare la valutazione dei parametri seminali convenzionali in alcune situazioni cliniche (infertilità idiopatica, poliabortività, ripetuti fallimenti delle tecniche di riproduzione assistita) come variabile predittiva aggiuntiva dello stato di fertilità del maschio [7]. La sDF rappresenta un marker di danno dello spermatozoo per cui si ipotizzano tre principali fenomeni: difetti durante la maturazione cromatinica, apoptosi abortiva e attacco ossidativo da parte dei ROS. Pertanto, sebbene un'aumentata sDF possa avere cause diverse dall'aumento di ROS, alcune evidenze correlano i due fenomeni. Inoltre, è opportuno ricordare come la sDF rappresenti un'anomalia genomica che impatta sulla riproduzione sia naturale che assistita [9] ed è correlata positivamente al tasso di aborto [10] e al successo delle tecniche di fecondazione assistita [11]. Alla luce di tali evidenze scientifiche appare non sorprendente come l'utilizzo di sostanze antiossidanti possa essere di giovamento nel trattamento della infertilità maschile idiopatica [5]. Una recente revisione della letteratura ha dimostrato come, quando paragonato ad un gruppo di controllo, l'utilizzo di antiossidanti ed in particolare la loro combinazione possa migliorare la concentrazione e il numero di spermatozoi entro 6 mesi dal trattamento, favorendo la probabilità di indurre gravidanze ad esito positivo [12]. Diverse sono le sostanze antiossidanti comunemente utilizzate per migliorare il liquido e il tasso di fertilità maschile. Tra queste vi sono zinco, acido folico, N-acetilcisteina, Coenzima Q10, vitamine E e C, selenio, carnitine e pentossifillina, con dosaggio e combinazioni variabili [12].

Limiti

Nonostante le evidenze sopra riportate, occorre ricordare che la maggior parte degli studi attualmente disponibili in letteratura presenta una ridotta qualità e che solo pochi di questi è controllato con placebo. La stessa revisione della letteratura, sopra ricordata, conclude sottolineando la presenza di una grande eterogeneità tra gli studi analizzati, con solo 4 piccoli studi randomizzati controllati condotti con criteri di alta qualità [12]. Pertanto è opportuno evidenziare come l'utilizzo di antiossidanti sia da riservare a pazienti con infertilità idiopatica, ove altre cause non siano presenti o precedentemente già trattate e risolte. A tale scopo, la valutazione della sDF può essere di ulteriore aiuto nella identificazione dei pazienti che possano trarre maggiore giovamento da tale tipo di trattamento [7]. Sebbene non via sia un accordo generale sui cut-off di sDF da considerare, valori superiori al 20% sono accettati dalla gran parte degli autori [7]. Ulteriore limite è rappresentato dalla quasi completa assenza di studi di comparazione tra i diversi antiossidanti e tra loro combinazioni, così come esistono ampie variazioni negli schemi terapeutici riportati in letteratura in termini di dosaggio e durata del trattamento. Non è possibile perciò suggerire schemi terapeutici specifici, né indicare tassi di successo in termini di miglioramento dei parametri seminali e gravidanze.

Sessualità

1. Raccomandiamo di non utilizzare nutraceutici per aumentare i livelli di testosterone (1 ØØØØ).
2. Raccomandiamo di non utilizzare nutraceutici per migliorare il desiderio maschile, la funzione erettile o il riflesso eiaculatorio (1 ØØØO).
3. Suggeriamo l'uso di yohimbina per migliorare la funzione erettile in pazienti con disfunzione erettile (DE) con prevalente componente psicogena in associazione a terapia sessuologica (2 ØOOO).

Evidenze

L'utilizzo di prodotti "naturali" per migliorare la performance sessuale rappresenta una pratica insita nella cultura di diverse popolazioni, specie di origine orientale [13]. Tale fenomeno si sta diffondendo rapidamente anche nei Paesi occidentali in virtù della facilità di accesso a tali prodotti. Diverse sostanze vengono comunemente vendute come potenziali stimolanti la funzione sessuale maschile. È opportuno ricordare, tuttavia, che molti prodotti pubblicizzati come stimolanti la funzione sessuale contengono dosi variabili di inibitori della fosfodiesterasi 5 in un'alta percentuale di casi [13]. L'analisi specifica dei singoli preparati esula dallo scopo di questa revisione ed è già stata riassunta altrove [13]. Il *tribulus terrestris* viene venduto come possibile stimolante la produzione di testosterone nell'uomo. In realtà sebbene vi siano piccole evidenze nell'animale da esperimento[13], i dati sull'uomo sono scarsi [13, 14]. Studi recenti controllati con placebo confermano l'inefficacia di questa sostanza nel migliorare la performance sessuale maschile. Viceversa l'utilizzo del deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) si associa ad un incremento significativo dei livelli circolanti di testosterone quando paragonato al placebo, a seguito di una verosimile conversione periferica del precursore steroideo [15]. Tuttavia, tale fenomeno non sembra essere sufficiente per determinare un miglioramento della funzione erettile e del desiderio sessuale [15]. Il G*inseng* rappresenta il più comune nutraceutico utilizzato per migliorare la funzione sessuale maschile. Il meccanismo di azione principale sembra essere legato ad un possibile effetto potenziante la trasmissione del monossido di azoto (NO). Tuttavia studi di metanalisi hanno dimostrato la paucità di evidenze cliniche a supporto di un ruolo concreto nel miglioramento della funzione sessuale maschile [13]. L'unica molecola nutraceutica che ha mostrato una qualche utilità quando paragonata al placebo nel miglioramento della DE è rappresentata dalla yohimbina [13]. Tale sostanza agisce a livello centrale potenziando il desiderio (blocco degli α-2 con aumento del *firing* adrenergico livello del *locus ceruleus*) e perifericamente limitando gli effetti negativi della trasmissione simpato-adrenergica attraverso un blocco degli α-1 post-sinaptici [13,16]. Inoltre è stato ipotizzato anche un ruolo di potenziamento della trasmissione del NO a livello penieno [13, 16]. Uno studio di metanalisi inerente 7 studi placebo-controllati ha mostrato una efficacia superiore rispetto al placebo nel migliorare la funzione erettile [17].

Limiti

Sebbene l'utilizzo dei nutraceutici per migliorare le prestazioni sessuali maschili sia in continuo aumento, le evidenze scientifiche a supporto sono molto limitate. La maggior parte degli studi disponibili non ha un gruppo di controllo e spesso dati promettenti derivanti da studi ottenuti nell'animale da esperimento non sono mai stati replicati nell'uomo. La yohimbina rappresenta una delle poche eccezioni a riguardo ma è opportuno ricordare che la sua efficacia si riduce in presenza di danno endoteliale, limitandone l'uso alle forme di DE con prevalente componente psicogena [16]. Inoltre, tale sostanza è considerata potenzialmente a rischio per effetti collaterali e non è approvata in Italia.

Patologie prostatiche

1. Raccomandiamo di non utilizzare nutraceutici come monoterapia per il trattamento dei sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) legati ad ipertrofia prostatica benigna (IPB) (1 ØØØØ).
2. Suggeriamo di considerare l'uso di nutraceutici per il trattamento del dolore pelvico cronico (2 ØOOO).
3. Raccomandiamo di non utilizzare nutraceutici per il trattamento del carcinoma della prostata (1 ØØØØ).

Evidenze

I dati di metanalisi attualmente disponibili suggeriscono un effetto moderato e significativamente superiore rispetto la placebo di *Pygeum africanum* [18] o C*ernilton/ Secale cereale* [19] sui LUTS in pazienti con IPB. Viceversa, l'impiego di *Serenoa repens* [20] non è risultato superiore a placebo, finasteride o tamsulosina nel miglioramento dell'*International Prostatic Symptoms Score* (IPSS). Più recentemente, studi

a breve termine sulla combinazione di agenti fitoterapici, ed in particolare *Serenoa repens* con tamsulosina, hanno mostrato risultati promettenti in tal senso [21]. Una revisione sistematica e metanalisi della letteratura ha evidenziato come l'impiego di fitoterapia ha mostrato un miglioramento del dolore da prostatiti croniche/dolore pelvico cronico significativamente maggiore rispetto al placebo [22]. A differenza di quanto ricordato per le patologie benigne della prostata, non vi sono ad oggi raccomandazioni per l'impiego di nutraceutici nella gestione del cancro della prostata. Alcuni studi hanno riportato che l'impiego di sulforafano (isotiocianato presente nelle crucifere), *Pomi-T* (melograno, curcuma, tè verde e broccoli), *POMx* (estratto di melograno), soia, licopene [19, 20] e curcuma associata a isoflavoni [20] si associa a riduzione o stabilizzazione dei livelli di PSA e ad incremento del "*doubling time*". Tuttavia, tali studi sono stati condotti su piccole coorti e per breve durata [19, 20].

Limiti

SIAMS condivide le linee guida della *European Association of Urology* (EAU) [2] nel non dare raccomandazioni specifiche sull'impiego della fitoterapia per il trattamento dei LUTS a causa dell'eterogeneità dei prodotti, del quadro normativo limitato e dei limiti metodologici degli studi e delle metanalisi. Si riconosce che la fitoterapia possa avere alcuni effetti benefici sul miglioramento del dolore nei pazienti con dolore pelvico cronico, ma gli studi in merito sono ancora troppo limitati per trarre conclusioni definitive [2].

Conclusioni

Sebbene vi siano alcune evidenze, e talvolta meccanismi fisiopatologici plausibili, per un possibile ruolo dei nutraceutici nel trattamento delle principali patologie andrologiche in determinati sottogruppi di pazienti, è opportuno riconoscere che i dati attuali sono derivati da studi condotti con prodotti eterogenei, schemi terapeutici molto dissimili in termini di dosaggi e durata, con importanti limiti metodologici e su coorti relativamente piccole. Molto spesso inoltre i preparati disponibili in commercio sono formati da un mix di diverse sostanze, rendendo difficile evidenziare un possibile ruolo specifico per ogni singolo nutraceutico. Sono necessari pertanto ulteriori studi, rigorosi e su più ampie popolazioni per meglio caratterizzare l'utilizzo di questi prodotti in ambito uro-andrologico, anche per chiarire su quali sottogruppi di pazienti essi potrebbero avere un ruolo in monoterapia o in associazione alle terapie convenzionali.

Bibliografia

[1] Brower V. A nutraceutical a day may keep the doctor away. EMBO Rep. 2005; 6: 708-11.
[2] GravasS, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KAO, Karavitakis M, Malde S, Sakkalis V, Umbach R. Online EAU Guidelines on Treatment of Non-neurogenic Male LUTS 2017 (http://uroweb.org/)
[3] Cui T, Kovell RC, Brooks DC, Terlecki RP. A Urologist's Guide to Ingredients Found in Top-Selling Nutraceuticals for Men's Sexual Health. J Sex Med. 2015; 12: 2105-17.
[4] Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 666-73.
[5] Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25: 271-85.
[6] Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. Andrology. 2016; 4: 648-61.
[7] Ferlin A, Foresta C. New genetic markers for male infertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014; 26: 193-8.
[8] Agarwal A, Allamaneni SS, Nallella KP, George AT, Mascha E. Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: a qualified meta-analysis. FertilSteril. 2005; 84: 228-31.
[9] Tamburrino L, Marchiani S, Montoya M, Elia Marino F, Natali I, Cambi M, Forti G, Baldi E, Muratori M. Mechanisms and clinicalcorrelates of sperm DNA damage. Asian J Androl. 2012; 14: 24-31.
[10] Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2012; 27: 2908-17.
[11] Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, KhalafY. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2015; 30: 120-7.
[12] Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ.Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2014; CD007411.
[13] Cui T, Kovell RC, Brooks DC, Terlecki RP. A Urologist's Guide to Ingredients Found in Top-Selling Nutraceuticals for Men's Sexual Health. J Sex Med. 2015; 12: 2105-17.
[14] Kamenov Z, Fileva S, Kalinov K, Jannini EA. Evaluation of the efficacy and safety of Tribulus terrestris in male sexual dysfunction-A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Maturitas. 2017; 99:20-26.

[15] Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, Sila A, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysisstudy of placebo-controlledtrials. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 3615-26.
[16] Filippi S, Luconi M, Granchi S, Natali A, Tozzi P, Forti G, Ledda F, Maggi M.Endothelium-dependency of yohimbine-induced corpus cavernosum relaxation. Int J Impot Res. 2002; 14: 295-307.
[17] Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Urol. 1998; 159: 433-6.
[18] Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2002; 1: CD001044.
[19] Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. WITHDRAWN: Cernilton for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 5: CD001042.
[20] Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD001423.
[21] Morgia G, Russo GI, Voce S, Palmieri F, Gentile M, Giannantoni A, Blefari F, Carini M, Minervini A, Ginepri A, Salvia G, Vespasiani G, Santelli G, Cimino S, Allegro R, Collura Z, Fragalà E, Arnone S, Pareo RM. Serenoa repens, lycopene andselenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). Prostate. 2014; 74: 1471-80.
[22] Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, Thakkinstian A. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. JAMA. 2011; 305: 78-86.

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA SIE (Società Italiana di Endocrinologia)

Lucio Gnessi[1], Andrea Lenzi[2]

[1]Coordinatore Gruppo di Studio SIE: Nutraceutica e malattie endocrino-metaboliche
[2]Presidente SIE

L'endocrinologia è da sempre attenta all'evoluzione della ricerca sui nutraceutici (derivati alimentari ai quali si attribuiscono, oltre al valore nutrizionale di base, uno o più benefici aggiuntivi). Tale attenzione deriva soprattutto dal fatto che numerose patologie di interesse endocrinologico, dal diabete, all'obesità, dall'osteoporosi alle dislipidemie all'infertilità maschile e femminile, sono campi di applicazione potenziali per i nutraceutici [1]. Alcune di queste malattie, ai primi posti nel mondo per prevalenza, hanno stimolato un interesse molto forte da parte delle aziende produttrici di nutraceutici che, a volte, non posseggono un'abitudine alla metodologia scientifica consolidata. Questo ha creato inevitabilmente lo sviluppo di una pseudocultura parallela sui nutraceutici spesso basata su informazioni aneddotiche, tradizione popolare, divulgazione di massa, tutte fonti non sottoposte al vaglio del metodo basato sulle evidenze. A questo si aggiunga che lo studio dell'efficacia di un nutraceutico è resa complessa dalla natura stessa dei nutraceutici, supplementi dietetici che contengono una forma concentrata di una presunta sostanza bioattiva derivata dal cibo intero.

I nutraceutici, presenti in una matrice diversa da quella di origine, sono utilizzati per migliorare lo stato di salute, assumendoli a dosi che eccedono quelle ottenibili dall'alimento. Come conseguenza, si è assistito ad un aumento esponenziale di interesse da parte dell'opinione pubblica, attratta dalla possibilità di mantenere o migliorare lo stato di salute con l'assunzione di estratti da erbe, vitamine, micronutrienti. Sfortunatamente, l'efficacia di molti di questi prodotti non è stata documentata clinicamente nell'uomo e i loro meccanismi d'azione non sono stati definiti nel dettaglio.

Il campo di applicazione dei nutraceutici è enorme, sia per tipologia che per varietà di interventi. Concettualmente, l'area nutraceutica può essere vista come posizionata tra farmaci e nutrizione di base, con approcci e prodotti agli estremi dello spettro degli interventi possibili. Da una parte ci sono composti che sono esclusivamente o principalmente utilizzati per i loro effetti funzionali. Questi spesso trovano le loro radici nella medicina tradizionale, come ad esempio molti composti a base di erbe, e sono spesso commercializzati e consumati in modi che emulano i prodotti farmaceutici tradizionali, come capsule o formulazioni liquide, con regimi posologici e dosaggi specifici. Sul lato opposto si trova un approccio che affonda le sue radici nella scienza della nutrizione. Qui l'attenzione è su come ottimizzare o regolare finemente i componenti della dieta per migliorare al massimo lo stato di salute o anche per ottenere esiti funzionali. Tipicamente i prodotti sono micronutrienti (vitamine, minerali) e macronutrienti (proteine, lipidi, carboidrati) assunti per alleviare o prevenire carenze o per migliorare la qualità di nutrienti particolari ed ottenerne così dei benefici. Esempi di questo approccio sono la supplementazione o fortificazione con vitamine e minerali, prodotti '*light*' con meno zuccheri o grassi, fonti energetiche alternative, impatto sulla salute di lipidi derivati da diverse famiglie omega, carboidrati rapidamente o lentamente disponibili. Sempre più spesso, la ricerca si sta applicando alla verifica della fondatezza delle azioni e dei benefici per la salute di componenti nutrizionali tradizionali, come i polifenoli o i nitrati alimentari. Oltre a questo, vengono ridefiniti e

Corrispondenza: Lucio Gnessi. E-mail: lucio.gnessi@uniroma1.it

rivalutati concetti precedentemente accettati come ad esempio l'impatto sulla salute degli anti-ossidanti. Gli approcci nutrizionali spesso sono ispirati da dati epidemiologici e in genere i prodotti sono versioni modificate di alimenti tradizionali. Lo spettro nutraceutico comprende variazioni e incroci: soluzioni nutrizionali vengono sfruttate in modo tipicamente farmaceutico (ad esempio, capsule di olio di pesce o integratori vitaminici) e ingredienti funzionali sono incorporati in prodotti alimentari 'nutrizionali' (ad esempio probiotici e steroli vegetali).

Le più importanti società scientifiche di endocrinologia si sono cimentate nel compito di individuare prove basate sull'evidenza sull'uso in clinica di nutraceutici. Questi sforzi hanno prodotto dei livelli di evidenza che comportano gradi di raccomandazione che vanno dal grado A al grado C. Alcuni prodotti nutraceutici hanno ottenuto un grado di raccomandazione A (sostenuta da prove scientifiche di buona qualità) o B (si nutrono dubbi sul fatto che quella procedura o intervento debba essere sempre raccomandato ma si ritiene che la sua esecuzione meriti di essere attentamente considerata), sufficienti per essere inclusi nei protocolli di trattamento di prima linea nelle malattie di interesse endocrinologico. Tra questi vale la pena ricordare: calcio e vitamina D per l'osteoporosi [2]; fitosteroli per ipercolesterolemia e prevenzione secondaria dell'aterosclerosi [3]; acidi grassi omega-3 per l'ipertrigliceridemia [4]; acido α-lipoico e acido γ-linolenico per la neuropatia diabetica [5, 6].

La Società Italiana di Endocrinologia (SIE) è schierata in prima linea nello sforzo di contribuire alla crescita delle conoscenze sull'argomento nutraceutici. Tale sforzo si è concretizzato nell'istituzione di un gruppo di studio sulla nutraceutica. Il gruppo di studio si è posto degli obiettivi che si possono sintetizzare in: valutazione critica continua dei lavori scientifici che ogni anno vengono prodotti sul tema; facilitazione della collaborazione tra soci SIE nello svolgere trial clinici che per le caratteristiche intrinseche dei nutraceutici prevedono una numerosità campionaria importante; stesura di linee guida.

Indipendentemente dal tipo di prodotto, posizionamento commerciale e ambito di beneficio per la salute, le indicazioni di qualsiasi nutraceutico dovrebbero essere basate su prove derivate da dati scientifici anche nel campo della sicurezza. In definitiva, le prove di efficacia, così come di sicurezza, dovrebbero venire da studi sull'uomo ben concepiti e ben eseguiti. Anche se la metodologia di base di progettazione e realizzazione di studi sull'efficacia dei nutraceutici è simile a quella delle sperimentazioni farmaceutiche, ci sono aspetti che hanno bisogno di attenzioni peculiari. Ad esempio, dal momento che i nutraceutici sono spesso assunti come auto-medicazione, la popolazione target, e quindi la popolazione in studio, può non essere ben caratterizzata e l'eterogeneità può portare alla variabilità degli effetti osservati. Variabili ulteriori possono manifestarsi se si utilizzano misure di esito non correlate alla malattia. Le proprietà del composto nutraceutico in sé possono anche indirizzare i risultati dello studio secondo una progressione non lineare. Soprattutto quando si tratta di miscele complesse derivate da piante, le frazioni bioattive non sono caratterizzate facilmente, portando a problemi nel controllo delle quantità assunte. La possibilità che le sostanze bioattive all'interno di un nutraceutico o di una dieta possano esercitare effetti antagonistici, agonistici o sinergici complica ulteriormente l'interpretazione di tutti i risultati delle ricerche. Altri effetti di interazione possono emergere quando gli approcci nutraceutici sono collocati in un contesto più ampio come lo stile di vita, un concetto che recentemente sta acquisendo molta importanza. Ad esempio, l'interazione tra assunzione di proteine e resistenza all'esercizio fisico nel mantenere la massa muscolare, oppure il fatto che la nutrizione insieme ad altri interventi di stile di vita possano essere efficaci di concerto nella prevenzione delle malattie neurodegenerative. O ancora, si pensa che la maggior parte degli interventi nutraceutici possa esercitare effetti positivi sulla salute solo a lungo termine, vale a dire mesi o anni, e talvolta anche decenni dopo l'inizio dell'intervento. Questo concetto introduce importanti sfide metodologiche per la progettazione di studi di intervento nell'uomo, in particolare in assenza di diagnosi certe, fattore di rischio o marcatori precoci di efficacia.

In conclusione, la SIE è fortemente impegnata attraverso il suo ruolo istituzionale di valutazione critica della letteratura scientifica, di divulgazione e di stimolo alla ricerca anche nel campo della nutraceutica. Per alcuni nutraceutici, le prove di un ruolo si-

gnificativo nella gestione delle malattie di interesse endocrinologico sono convincenti. Lo sforzo continuo dei cultori della ricerca clinica e di base in ambito endocrinologico contribuirà significativamente al futuro sviluppo delle conoscenze nutraceutiche.

Bibliografia

[1] Mechanick JI, Brett EM, Chausmer AB, Dickey RA, Wallach S. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. Endocr Pract. 2003; 9: 417-70.

[2] Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 4: CD000227.

[3] Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. J Am Coll Nutr. 2006; 25: 41-8.

[4] Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 1: CD003205.

[5] Das UN. Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)? Lipids Health Dis. 2008 Mar 18; 7: 9.

[6] Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Eur J Endocrinol. 2012; 167: 465-71.

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA SIGENP (Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica)

Roberto Berni Canani

Responsabile Area Malattie Indotte da Alimenti della Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica

I nutraceutici comprendono integratori alimentari, estratti botanici e alimenti funzionali e possono essere classificati in: probiotici, prebiotici, fibre alimentari, acidi grassi polinsaturi, vitamine antiossidanti, polifenoli e spezie.
Bisogna tener presente che l'origine naturale del nutraceutico non ne garantisce l'innocuità; inoltre, il mancato controllo del prodotto dopo la messa in commercio non permette l'adeguata documentazione di effetti avversi correlati al suo utilizzo.
Negli ultimi anni l'utilizzo di nutraceutici in campo pediatrico è molto aumentato, specialmente per ciò che riguarda i probiotici. I probiotici sono microrganismi vivi che esercitano, se somministrati in adeguate quantità, effetti benefici sulla salute dell'ospite. Per alcuni ceppi, a particolari dosaggi, sono state ottenute dimostrazioni definitive di efficacia specie nella gestione della gastroenterite acuta e nella prevenzione della diarrea associata ad antibiotici.
In Italia sono disponibili in commercio ottimi prodotti a base di probiotici. Ma, il numero di prodotti è in continuo aumento e l'autoprescrizione è sempre più frequente. Altre criticità dell'utilizzo dei probiotici in età pediatrica derivano dalla qualità dei prodotti disponibili. I prodotti a base di probiotici dovrebbero essere sottoposti a procedure sistematiche di controllo qualità da parte di laboratori certificati al fine di confermare la vitalità e identificare il ceppo. I risultati di queste valutazioni dovrebbero essere resi pubblici. Eventuali reazioni avverse dovrebbero essere riportate e registrate dalle autorità di controllo. Infine, sarebbe importante utilizzare i probiotici per indicazioni ben valutate scientificamente alle stesse concentrazioni e modalità di somministrazione validate dagli studi clinici.
Le stesse criticità sono purtroppo presenti per gli altri nutraceutici. Infatti anche per altre categorie di prodotti l'autoprescrizione è in continuo aumento e dati su controlli di qualità ed efficacia clinica sono spesso non disponibili. Per tali motivi, l'Unione Europea, per tutelare i consumatori, ha adottato il Regolamento (EU) N. 1924/2006 sull'applicazione di *claim* salutistici e nutrizionali su alimenti e nutraceutici.

Corrispondenza: Prof. Roberto Berni Canani. Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II. E-mail: berni@unina.it

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA FIMMG (Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale) e SIMPeSV (Società Italiana Medicina di Prevenzione e degli Stili di Vita)

Walter Marrocco

Responsabile Scientifico FIMMG e Presidente SIMPeSV

È sempre più evidente la maggiore attenzione da parte dei consumatori all'acquisizione di competenze sul tema della salute e all'utilizzo di alimenti specifici e di prodotti non convenzionali (in particolare integratori e fitoterapici) e il medico e il farmacista, seppure con ruoli diversi, si confermano i primi interlocutori di riferimento per il consumatore, che si rivolge a loro in circa il 70% dei casi per un consiglio sull'utilizzo di integratori alimentari. Nonostante ciò, emergono sempre di più figure diverse che, spesso, senza avere particolare competenze, intervengono in modo rilevante sul tema della Nutraceutica, promuovendo e/o consigliando Alimenti e Integratori.

Il Medico di Medicina Generale, al fine di essere sempre più adeguato a confrontarsi con queste richieste e con un mondo in grossa evoluzione scientifica, ma anche commerciale, deve lavorare per migliorare le sue conoscenze sui vari aspetti che caratterizzano il mondo degli Alimenti funzionali, degli Integratori e del loro utilizzo, ma anche sugli elementi di comunicazione verso il paziente, proprio perché questi strumenti si collocano contemporaneamente nell'ambito della gestione degli stili di vita e dei percorsi di "autocura".

A tal fine la FIMMG (Federazione Italiana dei Medici di Famiglia), già da alcuni anni, ha creato al suo interno un apposito settore della Medicina Generale, identificato in una Società Scientifica che possa dialogare con le altre sui temi della Prevenzione e degli Stili di Vita: la SIMPeSV (Società Italiana di Medicina di Prevenzione e degli Stili di Vita). Sotto questa egida, si è attivato, tra gli altri strumenti, un frequentatissimo percorso formativo, basato sia su corsi dedicati in modo esclusivo ai temi della Nutraceutica e degli Integratori, sia sull'inserimento di questi argomenti in corsi, ad approccio più generale, indirizzati alla creazione e alla gestione di un Ambulatorio di Medicina Generale dedicato agli stili di vita in condizioni di salute o di coesistenza di patologia.

Il dibattito che si è così venuto a creare tra i colleghi Medici di Medicina Generale, ma anche di altre professioni sanitarie (Farmacisti, Biologi, Infermieri), ha messo in evidenza alcuni aspetti che meritano particolare attenzione.

Gli Alimenti funzionali e gli Integratori possono essere utili per compensare carenze nutrizionali e nel coadiuvare alcuni processi fisiologici e, pur non essendo farmaci, per contrastare alcuni processi patologici. In particolare, nell'affidare agli Integratori una funzione positiva per la promozione dello stato di salute, bisogna tener presente che le sostanze che costituiscono gli Integratori sono reperibili anche negli alimenti, ma che:

- diversa è l'efficacia dei nutrienti assorbiti con i normali alimenti da quella dei prodotti farmaceutici;
- alcuni modelli alimentari sono correlati ad effetti positivi sullo stato di salute più dei singoli nutrienti;

Corrispondenza: Walter Marrocco. E-mail: wmarrocco54@gmail.com

- più che l'azione di un singolo elemento, responsabile degli effetti positivi, è l'interazione tra tutte le sostanze (nutrienti e non);
- in Italia abbiamo ancora un discreto rispetto dei principi della Dieta Mediterranea, che da sola già rappresenta una sana risposta alle nostre esigenze nutrizionali, anche se assumiamo ancora troppa carne, pochissimi legumi e poca frutta e verdura, specie tra i giovani.

Pertanto nell'approccio "prescrittivo" di Integrazione nutrizionale, da parte del Medico, è necessario che lo stesso sappia:

- conoscere le basi metaboliche della supplementazione con Integratori;
- conoscere il loro meccanismo d'azione, il grado di biodisponibilità e di tossicità;
- conoscere i loro effetti sulla salute, valutando i benefici a breve e lungo termine;
- riconoscere le categorie di pazienti a rischio di carenze, con necessità di una supplementazione;
- conoscere le variazioni di biodisponibilità e attività biologica dei nutrienti presenti negli alimenti o nei supplementi;
- conoscere il valore dietetico, la opportuna quantità e la frequenza d'uso degli Integratori;
- conoscere l'impatto sul metabolismo, le possibili interazioni tra nutrienti e farmaci, i possibili effetti dannosi sullo stato di salute e i rischi di allergia.

Un uso efficace dei supplementi presuppone inoltre un'adeguata adesione da parte dei cittadini/pazienti; conseguentemente il Medico li deve saper sempre consigliare, tenendo presente adeguate modalità di comunicazione ed eventualmente di counseling. L'approccio all'uso di Alimenti Funzionali e Integratori da parte delle persone è frequentemente autogestito, in modo ancora più libero di quanto avviene nell'automedicazione, tipica dei Farmaci da Banco. Non è infrequente l'assunzione di Integratori secondo comportamenti molto "disinvolti", spesso condizionati dalla pubblicità, dal passa parola, senza neanche informare il proprio Medico anche quando, contemporaneamente, si assumono farmaci veri e propri per varie patologie, sì che spesso il Medico ne viene a conoscenza in modo occasionale.

Particolare attenzione va posta poi al fatto che l'uso di supplementi può "giustificare" comportamenti alimentari errati; infatti uno spostamento dell'attenzione dagli alimenti, normalmente disponibili, ai supplementi può portare a stati "carenziali" di uno o più nutrienti e/o diminuire l'impatto dei messaggi relativi all'efficacia di un corretto stile di vita per il mantenimento dello stato di salute. Occorre tenere infine presente che, paradossalmente, le persone che per condizioni di carenze nutrizionali e di salute più beneficerebbero di una implementazione di micronutrienti (vitamine, minerali, ecc., sono quelle che, per vari motivi, *in primis* culturali ed economici, non ne fanno un uso adeguato.

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA SINUT (Società Italiana di NUTraceutica)

Cesare R. Sirtori

Presidente Onorario SINut

L'idea di una Società di Nutraceutica è emersa circa nel 2008. In letteratura comparivano sempre in maggior numero pubblicazioni su prodotti naturali in grado di modificare parametri somatici, come l'obesità, ma anche lipidemici, emodinamici, fino a malattia di Alzheimer, diabete, cancro e tanti altri. Molti di questi studi presentavano caratteristiche di tipo clinico classico: uno o due parametri più o meno controllati, con valutazione dei risultati. Ma non mancavano e non mancano tuttora studi assai sofisticati, di farmacologi, biologi molecolari, biochimici, tesi ad identificare bersagli di prodotti naturali diversi su specifiche tappe metaboliche, espressione genica ed altro. Si notava inoltre un abbondante numero di pubblicazioni su riviste di alto o altissimo rango, spesso con dati di giovani ricercatori, molto attratti da questi nuovi bersagli della conoscenza e della terapia. Cominciava ad affiorare una certa conflittualità, quasi una sfida che poteva risolversi in vario modo.

Una Società Scientifica indirizzata alla nutraceutica può essere realizzata da biochimici ben preparati, associati a nutrizionisti (spesso di identica origine). L'ipotesi era di una società di alto profilo, orientata alla migliore conoscenza delle migliaia di molecole a carattere nutraceutico, allora ancora identificate come "integratori", oltre che ad una migliore produzione di queste sostanze. Si pensi solo al progresso nel campo degli acidi grassi omega-3, ottenuti inizialmente quasi solo dal fegato di salmone o di merluzzo e oggi realizzati in culture di vari tipi di alghe.

La sfida per la nuova Società appariva affascinante. Il pensiero mio e di diversi altri è stato che il farmacologo, spesso un "tuttologo" orientato non solo alle molecole e alle malattie, ma anche all'epidemiologia, alla tossicità ambientale, alle sostanze da abuso e a tante altre tematiche, fosse la figura meglio preparata per affrontare la nuova sfida. Con queste convinzioni nasce nel 2008 la Società Italiana di Nutraceutica (SINut). Partecipano alle prime sedute Vincenzo Maglione, allora dominus Rottapharm, Mariarosa Racca, Presidente di Federfarma, Anna Arnoldi e pochi altri.

Nominato Presidente per un triennio e poi per quello successivo ho notato elementi negativi ed elementi positivi. Diversamente dall'industria farmaceutica, sempre ben orientata sul piano organizzativo e soprattutto finanziario nei confronti delle Società Scientifiche, ho trovato quasi un deserto culturale-finanziario. Più di 500 industrie in Italia producono nutraceutici, ma l'interesse è pressoché solo indirizzato ad obiettivi commerciali. Ci si rivolge per lo più alle farmacie e naturalmente le farmacie finiscono per promuovere prodotti spesso copia (i brevetti sono rari) con indirizzi d'uso approssimativi. Chiedere fondi per un Convegno di qualsiasi livello è stata un'esperienza delle più deprimenti. Così è stato per i congressi di maggior prestigio, quale il convegno sulla Nutraceutica nel maggio 2015 nel Padiglione Italia ad EXPO, con interventi autorevoli anche per la presentazione del grande studio USA su flavanoli del cioccolato, rischio vascolare e di patologie diverse. È stato il *turning point* della Società che finalmente ha messo la testa fuori dall'acqua.

Invece, fra gli elementi positivi della Società Italiana di Nutraceutica, senza dubbio il merito di essere fra i primi esempi al mondo, ma anche di aver stimolato lo sviluppo di competenze. Oggi si offrono nutraceutici molto ben caratterizzati sul piano chimico

Corrispondenza: Cesare R. Sirtori, Email: cesare.sirtori@unimi.it

e farmacologico, ben tollerati, spesso di ottimo sapore (cruciale in questo settore) con una rapida crescita sui mercati internazionali. In alcuni ambiti, come quello lipidico, è derivato grande beneficio dalle competenze nel settore dei principali elementi cresciuti nella Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi. Si sono sviluppati studi originali italiani su omega-3, lupino, fibre diverse con, naturalmente, i successi italiani nel settore del riso rosso fermentato, della berberina e più di recente della deoxinojirimicina (DNJ).

Il futuro della nutraceutica è potenzialmente trionfale. Oggi già il 30% del fatturato delle farmacie è basato sui nutraceutici. Parlare di nutraceutica non significa più riferirsi ad un cosiddetto "integratore", termine che andrebbe abbandonato. A parte il cioccolato amaro, che oggi è già un prodotto con indicazioni di tipo farmacologico, strumenti terapeutici di potenziale grande attività stanno nascendo per la malattia di Alzheimer, per l'autismo, dove appare sempre più significativo il beneficio di diversi probiotici, mentre c'è qualche riserva sull'obesità, forse l'area con i peggiori risultati in campo farmaceutico. Anche il cancro sembra aprire insperate prospettive. Le cellule staminali all'interno di diversi tumori, poco sensibili alla chemioterapia, come nel cancro del pancreas, presentano invece risposte molto significative a nutraceutici di origine vegetale. In questa come in altre aree la ricerca è molto attiva. Oggi chi lavora nel nutraceutico scopre che le più importanti riviste sono assai aperte alla pubblicazione. Le grandi industrie del farmaco stanno entrando prepotentemente nel settore, con idee certamente più avanzate delle tante piccole iniziative spesso quasi familiari nel nostro Paese. La SINut, con una nuova leadership potrà offrire un'area di confronto e di comunicazione di questi dati sempre più importanti per la salute dell'uomo.

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi)

Maurizio Averna[1], Matteo Pirro[2]

[1]Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo
[2]Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

Le dislipidemie sono entità nosologiche estremamente prevalenti, capaci di influire negativamente soprattutto sulla prognosi cardiovascolare. Le strategie di intervento finalizzate al controllo delle dislipidemie prevedono sia interventi sullo stile di vita che farmacologici. L'approccio terapeutico al paziente dislipidemico prevede innanzitutto il ricorso a regimi dietetici finalizzati a ridurre il consumo di grassi, soprattutto quelli "trans", in taluni casi a limitare quello di carboidrati, a promuovere diete ricche in principi attivi con possibile attività ipolipemizzante (es. fibre alimentari, acidi grassi omega-3, ecc.) e lo svolgimento di attività fisica aerobica. L'aderenza e ancor più la persistenza dei pazienti a questi suggerimenti è di frequente inadeguata. Inoltre, il consumo di alimenti naturalmente ricchi in principi e sostanze con possibile attività ipolipemizzante, oltre che essere quantitativamente limitato, può non garantire l'assunzione di dosi dei suddetti principi attivi sufficienti a migliorare il profilo lipemico. Il ricorso a farmaci ipolipemizzanti rappresenta quindi un momento essenziale, spesso obbligato, per poter controllare la dislipidemia e il rischio cardiovascolare ad essa associato. La scelta di iniziare una specifica terapia farmacologica ipolipemizzante e la tipologia della stessa saranno dettate da una serie di condizioni, tra cui prevalgono l'entità della dislipidemia, il livello di rischio cardiovascolare teorico e l'esposizione del paziente ad eventuali comorbilità, nonché la propensione motivata del paziente verso una particolare strategia di intervento.

Negli ultimi anni si è diffuso l'utilizzo di "nutraceutici", nutrienti e/o composti bioattivi con possibili effetti benefici sulla salute, che possono essere addizionati ad alimenti e bevande o assunti sotto forma di formulazioni liquide, compresse o capsule. La gran parte dei nutraceutici ha una estrazione vegetale, benché esistano sostanze di derivazione animale (es. olio di pesce) o microbica (es. riso rosso fermentato). Si è stimato che nel 2013 siano stati immessi nel mercato 2084 brand (tra nuovi brand, nuovi pack e *re-branding*), nel 2014 2286 brand e nel 2015 la cifra è rimasta ancora sopra i 2000 brand. Secondo i dati rilevati da IMSHealth Italia, nel 2014 l'Italia si è classificata al primo posto in Europa per consumo di nutraceutici, con 2,4 miliardi spesi, seguita dalla Germania con 1,4 miliardi e dalla Francia con 719 milioni. Tra i prodotti nutraceutici di maggiore impiego si registrano quelli antitosse (25,2%), quelli attivi sull'apparato digerente (17,5%) e i regolatori della colesterolemia (16,1%).

Ad oggi, si conta un numero sempre crescente di nutraceutici con presunta azione ipolipemizzante; tuttavia, per molti di questi non esiste ancora un supporto scientifico tale da consentire un giudizio certo e definitivo sulla loro reale efficacia e sicurezza. Inoltre, la ricerca scientifica a riguardo ha prodotto per alcuni nutraceutici dati contrastanti, non completamente chiari e spesso con limiti metodologici di rilievo (es. durata limitata dei trial, casistiche contenute sul piano numerico e nel numero di centri sperimentatori coinvolti, assenza di gruppo controllo, del cieco o della randomizzazione,

Corrispondenza: Matteo Pirro. S.C. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia. Piazzale L. Severi n. 1, 06132 Perugia. Email: matteo.pirro@unipg.it

ecc.). Esistono poi altre problematiche legate all'uso dei nutraceutici. La percezione scorretta del fatto che l'assunzione di un prodotto di estrazione "naturale" non debba mai essere gravata da effetti collaterali costituisce un limite culturale da abbattere mediante una adeguata informazione scientifica. In aggiunta, sebbene in Italia la farmacia rappresenti ancora il canale distributivo di elezione (~70%), l'acquisto autonomo dei preparati nutraceutici da parte dei pazienti nella grande distribuzione (supermercati, e-commerce) non è soggetto a controllo e può esporre al rischio di un loro consumo scorretto (indicazione terapeutica errata, quantità, modalità, ecc.) e ad effetti collaterali inaspettati. Basti pensare che una percentuale rilevante di persone che consumano nutraceutici dichiara di non averli acquistati in seguito a consiglio medico. L'impiego di tali preparati potrebbe stimolare i pazienti in trattamento farmacologico a ridurre o sospendere autonomamente terapie farmacologiche necessarie. Un ulteriore aspetto da prendere in dovuta considerazione è il costo dei nutraceutici, che ricade totalmente sul consumatore; ciò potrebbe costituire un deterrente per l'acquisto regolare di questi prodotti, un limite alla persistenza terapeutica a lungo termine e al potenziale beneficio clinico e quindi un possibile motivo di inappropriatezza d'uso. Allo scopo di limitare tale fenomeno diventa determinante la supervisione costante della aderenza al trattamento. Infine, lacune normative e speculazioni fraudolente possono costituire un elemento che aumenta la non sicurezza di taluni preparati. Si ricordi in proposito la segnalazione di preparati non contenenti le dosi dichiarate di un determinato nutraceutico o ancora la presenza di contaminanti potenzialmente dannosi all'interno di specifiche formulazioni.

Fatta questa premessa, è bene sottolineare più nel dettaglio alcuni possibili effetti favorevoli di specifici nutraceutici o combinazioni di essi, nonché le categorie di pazienti che potrebbero beneficiarne. Sulla base dei dati in letteratura provenienti da trial clinici randomizzati eventualmente integrati da metanalisi, si è osservato che per alcuni dei nutraceutici (fibra, fitosteroli e maggiormente riso rosso fermentato), la riduzione del colesterolo LDL è consistente e il livello di evidenza scientifica per quanto riguarda l'effetto ipocolesterolemizzante è buono. Pertanto, il loro impiego può essere considerato in particolari categorie di pazienti, per lo più a rischio cardiovascolare basso o moderato e con incrementi modesti della colesterolemia, allo scopo di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati. Nutraceutici a base di fibra possono essere presi in considerazione nei soggetti con ipercolesterolemia lieve, in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 10-15%, e che non riescano ad aumentare l'apporto di fibra con la sola dieta. I fitosteroli, alla dose non superiore ai 3 g/die, possono avere un'utilità nei pazienti con ipercolesterolemia lieve in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 10-15%, nei pazienti intolleranti agli altri presidi di intervento farmacologico ipocolesterolemizzante raccomandati e, ancora, in aggiunta alla terapia farmacologica con statine. Discorso più articolato meritano il riso rosso fermentato e la berberina. Per entrambi i nutraceutici, i pazienti che potrebbero beneficiare del loro impiego sono quelli con ipercolesterolemia lieve-moderata, in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 20-25%. Per la berberina, in particolare, fermo restando che la gran parte delle evidenze scientifiche a disposizione circa la sua efficacia ipolipemizzante deriva da studi condotti in popolazioni di etnia asiatica, si può ipotizzare un possibile impiego in pazienti con ipercolesterolemia lieve e sindrome metabolica, nei pazienti intolleranti agli altri farmaci ipocolesterolemizzanti raccomandati oppure in aggiunta alla terapia farmacologica con statine. Per i derivati della soia i dati sono contrastanti e, infine, per i policosanoli, i dati scientifici non sono conclusivi.

Esiste anche la possibilità di combinare i nutraceutici partendo dall'esigenza di sfruttare i possibili effetti complementari dei singoli nutraceutici e di impiegarne dosi contenute; ciò allo scopo di garantire la migliore tollerabilità della combinazione, pur conservando l'efficacia ipolipemizzante. Esistono già numerose formulazioni combinate di nutraceutici; tuttavia, gli studi di intervento randomizzati e controllati condotti per supportarne l'uso nella pratica clinica sono pochi. Ad esempio, l'impiego di una combinazione di fibra e fitosteroli in soggetti normolipidemici o con ipercolesterolemia moderata ha ridotto il colesterolo totale ed LDL dell'8-11%. La combinazione di riso rosso fermentato e fitosteroli ha mostrato una discreta efficacia ipocolesterolemizzan-

te, sebbene non sia chiaro se quest'effetto sia aggiuntivo rispetto all'assunzione dei singoli nutraceutici. La combinazione nutraceutica a basse dosi contenente riso rosso fermentato, berberina, policosanolo, astaxantina, coenzima Q10 ed acido folico ha determinato una riduzione della colesterolemia LDL di circa il 25%, senza un aumento di effetti collaterali. Come si evince da trial clinici randomizzati e/o metanalisi, tale combinazione si è dimostrata capace di ridurre anche i livelli di trigliceridi, l'indice HOMA e i livelli di proteina C-reattiva, migliorando altresì alcuni indicatori di funzione vascolare (es. funzione endoteliale, distensibilità della parete aortica, ecc.).
Da quanto riportato, in linea generale, emerge che l'impiego dei nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante non può essere considerato sostitutivo di misure consolidate di intervento farmacologico ipolipemizzante, quando queste ultime trovino chiara indicazione nelle linee guida; inoltre, nei pazienti con ipercolesterolemia genetica e nelle altre categorie di pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto è quanto mai opportuno ricordare l'assoluta necessità di ricorrere a provvedimenti farmacologici consolidati che siano certamente in grado di garantire un migliore controllo della dislipidemia e che abbiano dimostrato un impatto favorevole su end point clinici. È indispensabile la assoluta necessità di dialogo tra medici, nutrizionisti, operatori sanitari e pazienti al fine di evitare il dilagare di un uso improprio e incontrollato di nutraceutici. La sorveglianza delle prescrizioni e delle auto-medicazioni, il controllo della adeguatezza delle dosi assunte e della continuità della integrazione alimentare, la verifica da parte delle autorità deputate ai controlli alimentari e dei farmaci sono elementi di assoluto rilievo che devono essere implementati per promuovere un uso sicuro e razionale dei nutraceutici più efficaci e che godano del migliore profilo di tollerabilità. Un ruolo centrale in molti di questi processi deve essere rivestito dal medico, consapevole dei rischi ma anche dei possibili benefici derivanti da un uso controllato di singoli nutraceutici o di combinazioni razionali di nutraceutici.

Letture consigliate

- Rivellese AA, Pirro M. Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Position statement della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA). Giornale Italiano della Arteriosclerosi. 2016; 7: 3-29.
- Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017; 27: 2-17.
- Barbagallo CM, Portera D, Di Pietra A, Longo F. Ruolo dei nutraceutici nella terapia ipolipemizzante. Giornale Italiano della Arteriosclerosi. 2013; 4: 51-63.

NUTRACEUTICA: CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

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 coniati 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 tessutale 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 fondamentalmente 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 “fraintendimenti” è costituito dalla non sovrapponibilità 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 interattive quali ad esempio monacolina 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 ubichinone 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] Rivellese 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 diconsenso 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 Bioavailabiliy 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] Mehlhorn 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.

Elena Tragni, Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

Sovrautilizzo di servizi sanitari nel mondo

EVIDENCE FOR OVERUSE OF MEDICAL SERVICES AROUND THE WORLD
Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, et al.
Lancet, pubblicato on line il 6 gennaio 2017

RIASSUNTO

Introduzione

In ambito di servizi sanitari, l'abuso (*overuse*), che Chassin e Galvin definiscono come "il ricorso a servizi medici per i quali il potenziale danno sia superiore al potenziale beneficio", è sempre più riconosciuto in tutto il mondo. La misurazione diretta di questo fenomeno richiede la definizione di quali siano le cure appropriate, nodo spesso difficile da sciogliere. Negli Stati Uniti, le stime di spesa per l'*overuse* mostrano ampie differenze: stime conservative basate sulla misurazione diretta dei singoli servizi variano dal 6% all'8% del totale della spesa sanitaria, mentre gli studi di variazione geografica (una misura indiretta basata sul confronto tra aree geografiche diverse) indicano che la proporzione di spesa Medicare per l'*overuse* è più vicina al 29%.

In tutto il mondo, l'*overuse* di singoli servizi può raggiungere valori elevati, come l'89% in alcune popolazioni. Anche se questo fenomeno è principalmente stato documentato nei Paesi ad alto reddito (HIC), i Paesi a basso e medio reddito (LMIC) non ne sono immuni. L'evidenza suggerisce un diffuso *overuse* in diversi Paesi, come Australia, Brasile, Iran, Israele e Spagna. In particolare nei LMIC, l'*overuse* può coesistere con l'evidenza di esigenze di assistenza sanitaria non soddisfatte.

Anche se la definizione di Chassin e Galvin è concisa, e particolarmente intuitiva, è difficile da utilizzare. Come anticipato, per misurare direttamente l'*overuse*, è necessario definire quali sono i servizi appropriati, sulla base di evidenze che considerino il bilancio tra benefici e rischi per una popolazione o per i singoli individui. Tuttavia, quantificare benefici e rischi è spesso problematico, perché i dati riguardanti i benefici sono spesso incompleti e in molti casi i danni sono scarsamente documentati. Inoltre, la soglia tra ciò che è appropriato e ciò che è inappropriato può variare tra pazienti o gruppi di pazienti. Infine, il ruolo dei costi nella definizione dei servizi di basso valore varia da contesto a contesto.

In definitiva, più che una definizione dicotomica, si potrebbe ipotizzare un *continuum*: ad una estremità vi sono i test e i trattamenti che sono universalmente utili quando utilizzati nel paziente appropriato, ad esempio colture di sangue in un giovane paziente con sepsi e senza altre patologie, o l'insulina per i pazienti con diabete di tipo 1; all'altra estremità vi sono servizi che sono del tutto inefficaci, inutili o ad alto rischio di danno in tutti i pazienti, come ad esempio la combinazione di farmaci fenfluramina-fentermina per l'obesità. Tuttavia, la maggior parte dei test e dei trattamenti giace in una zona grigia più ambigua, che comprende servizi che offrono poco beneficio per molti pazienti (ad esempio, glucosamina per l'artrosi del ginocchio), quelli per i quali il bilancio tra benefici e rischi varia notevolmente tra i pazienti (ad esempio, gli oppioidi per il dolore cronico o i farmaci antidepressivi per gli adolescenti) e i numerosi servizi che sono supportati da poche evidenze per decidere quali pazienti, nel caso, potrebbero trarre beneficio (ad esempio, analisi del sangue di routine nei pazienti con ipertensione). Anche quando un solido consenso ha potuto stabilire criteri che definiscono l'adeguatezza di test e trattamenti (come quelli sviluppati per i servizi cardiologici negli USA), la reale appropriatezza può rimanere incerta in molti casi individuali.

Prevalenza globale di *overuse*

L'*overuse* è sempre più riconosciuto come problema sanitario rilevante in tutto il mondo; tuttavia, il suo reale impatto non è ancora stato definito. Una revisione sistematica del 2012 sulla prevalenza di *overuse* in USA ha osservato che la maggior parte degli studi che hanno l'hanno misurato direttamente si sono concentrati su un numero relativamente piccolo di servizi. Tuttavia, prove indirette, come gli studi di variabilità geografica, suggeriscono che l'*overuse* non è limitato a questi pochi servizi. Una revisione sistematica più recente ha classificato 83 servizi come oggetto di *overuse* o servizi di basso valore da studi su campioni di grandi dimensioni (più di 800 pazienti). Gli autori hanno identificato studi effettuati in quattro Paesi e hanno scoperto che i tassi di *overuse* per diversi servizi andavano da circa l'1% all'80%.

Per LMIC e molti HIC, le evidenze sono scarse e in gran parte indirette, anche se sembrano essere in aumento.

Overuse di terapie farmacologiche

Uno degli esempi meglio documentati di *overuse* di farmaci sia nei HIC che nei LMIC è l'uso inappropriato di antibiotici, che rappresenta un problema mondiale con conseguenze importanti per la resistenza antimicrobica. Molti studi hanno affrontato l'uso inappropriato di antibiotici in pazienti con infezioni virali delle vie respiratorie superiori. Una revisione sistematica del 2012 sul sistema statunitense sanitario ha trovato 59 studi che hanno documentato tassi ampiamente variabili di *overuse* di antibiotici per le infezioni delle vie respiratorie superiori. In Europa, i tassi di prescrizione di antibiotici per le infezioni virali

delle vie respiratorie superiori sono alti in Polonia, Svezia e Regno Unito, con la metà dei pazienti trattati inutilmente con antibiotici. Inoltre, in tutto il continente, gli studi hanno documentato tassi variabili di prescrizione di antibiotici per i pazienti con tosse acuta, senza differenze associate a tassi di guarigione, suggerendo un uso eccessivo.
Le evidenze di un uso eccessivo di antibiotici nei LMIC sono in gran parte indirette. Il consumo globale di farmaci antibiotici è aumentato del 36% tra il 2000 e il 2010; economie in crescita come Brasile, Cina, India, Russia e Sud Africa rappresentano il 76% di tale aumento. La misura in cui questo incremento rappresenti un uso eccessivo non è nota; tuttavia, una revisione sistematica del 2015 sull'uso di farmaci in Cina e in Vietnam ha riscontrato un uso eccessivo di antibiotici in entrambi i Paesi. Inoltre, una revisione sistematica del 2005 sui modelli di consumo di antibiotici, che comprendeva studi da tutto il mondo, ha evidenziato alti tassi di somministrazione inadeguata, tra cui un consumo sostanziale delle quantità rimaste in casa (e avanzate da terapie precedenti) da parte del paziente. Allo stesso modo, una revisione Cochrane del 2013 sugli effetti degli interventi per migliorare la prescrizione di antibiotici nei pazienti ricoverati in ospedale ha incluso studi di entrambi HIC e LMIC, suggerendo una diffusa consapevolezza del problema.
In altri ambiti clinici, tassi inaspettatamente alti per la prescrizione di farmaci specifici possono suggerire un uso eccessivo. Ad esempio, bevacizumab, un trattamento costoso e generalmente inefficace per il cancro al seno, non è raccomandato dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nel Regno Unito, e la sua autorizzazione all'immissione in commercio da parte della *Food and Drug Administration* americana per l'indicazione del trattamento del cancro al seno è stata ritirata. Tuttavia, il farmaco è rimborsato da assicurazioni sanitarie in Colombia per tutte le indicazioni tumorali (approvate e non approvate), con grandi spese per il sistema sanitario del Paese. Allo stesso modo, farmaci stimolanti l'eritropoiesi, epoetina alfa e beta e darbapoetina alfa, sono stati ampiamente e impropriamente utilizzati in Romania per trattare l'anemia indotta da ribavirina in pazienti con epatite C e trapianti d'organo, in assenza di elementi a supporto.

Conclusioni

Vi sono forti evidenze per il diffuso *overuse* di vari servizi medici specifici in molti Paesi, il che suggerisce come questo fenomeno sia comune in tutto il mondo e potrebbe essere in aumento. Tuttavia, questo articolo fa emergere una sfida fondamentale: la misurazione dell'*overuse* e lo sviluppo di prove solide per stimarne la prevalenza nei servizi sanitari e nelle popolazioni di pazienti. Vi è una chiara necessità di un programma di ricerca per sviluppare tali evidenze. L'*overuse* può causare danni sia al singolo soggetto che ai sistemi sanitari, perciò i medici, i politici e i responsabili delle politiche sanitarie, nei Paesi ad alto reddito e nei Paesi a basso e medio reddito, devono cercare comprendere il fenomeno e mettere a punto strategie finalizzate alla sua riduzione.

Sottoutilizzo di servizi sanitari efficaci nel mondo

EVIDENCE FOR UNDERUSE OF EFFECTIVE MEDICAL SERVICES AROUND THE WORLD
Glasziou P, Straus S, Brownlee S, et al.
Lancet, pubblicato on line il 6 gennaio 2017

RIASSUNTO

Introduzione

Il sottoutilizzo (*underuse*), definito come mancata attuazione di un servizio sanitario che migliorerebbe la qualità della vita e allungherebbe la sopravvivenza, a un costo sostenibile per la società e incontrando le esigenze del paziente, è responsabile di alti livelli di morbilità e mortalità evitabili. Ad esempio, la *World Health Organization* ha stimato che nel 2015, 1,5 milioni di bambini sono morti di malattie prevenibili con i vaccini. Il *Born too Soon Preterm Action Group* ha stimato che una riduzione dell'84% sul milione e più di decessi annuali nei neonati prematuri potrebbe essere raggiunta attraverso una copertura sanitaria mondiale e con l'uso di interventi selezionati, ad esempio i corticosteroidi prenatali e la *kangaroo mother care* (marsupio terapia), che incoraggia il contatto prolungato *skin-to-skin* tra il bambino e la madre; tuttavia, l'introduzione nella pratica clinica di tali interventi è purtroppo troppo lenta.
Il sottoutilizzo varia sostanzialmente tra e all'interno dei vari Paesi. Ad esempio, nei Paesi ad alto reddito (*high-income countries*, HIC), che hanno già tassi relativamente bassi di tumore cervicale e programmi di screening ben definiti, è stata documentata una riduzione del 68% nei tassi di infezione ad alto rischio del papilloma virus (HPV) come risultato dei programmi di vaccinazione. Al contrario, in India, dove più donne muoiono di tumore cervicale, risulta limitato l'accesso alla vaccinazione per HPV e viene effettuato uno screening a bassa tecnologia, come l'ispezione visiva della cervice con acido acetico.
Sottoutilizzo e sovrautilizzo possono verificarsi contemporaneamente. Una tragedia comune sia nei Paesi ricchi che poveri è l'uso di costose, e a volte inefficaci, tecnologie, mentre vengono trascurati interventi validi e poco costosi. Ad esempio, uno studio del 2013 in Tanzania ha rilevato un aumento simultaneo di mortalità materna e di ricorso al parto cesareo nelle nascite a basso rischio; allo stesso tempo, sia a causa della distanza o di limiti economici, solo il 50% di tutti i parti sono stati seguiti da un operatore sanitario qualificato.

Sottoutilizzo delle terapie farmacologiche

I medici non somministrano molti trattamenti *evidence-based* ai pazienti idonei. Ad esempio, una revisione di 29 studi in diversi Paesi ha evidenziato il sottoutilizzo della terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV) ad alto rischio di ictus; sette dei nove studi hanno riportato livelli di trattamento al

di sotto del 70% anche per i pazienti con un CHADS-2 (insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età >75 anni, diabete mellito e pregresso ictus o attacco ischemico transitorio) con punteggio ≥2. In uno studio del 2014 effettuato sul registro nazionale cinese, solo il 19% dei pazienti con FANV e ictus acuto sono stati dimessi dopo il ricovero con prescrizione di terapia anticoagulante; la preoccupazione del medico per il sanguinamento è stata la ragione più comune per non prescrivere questo tipo di farmaci. Uno studio effettuato tra pazienti ricoverati in una casa di cura in Francia ha rilevato che meno del 50% di quelli ad alto rischio di ictus erano in terapia anticoagulante. Anche se la prevalenza di ictus è bassa in Africa rispetto al mondo sviluppato, la fibrillazione atriale è una delle principali cause di ictus, e studi in diversi Paesi africani hanno dimostrato il sottoutilizzo della terapia anticoagulante, dal 34% in Camerun al 75% in Sud Africa. Questi studi dimostrano anche che gli abitanti dei centri urbani hanno più probabilità di ricevere una terapia anticoagulante rispetto a quelli residenti in zone rurali. Inoltre, l'accesso a nuovi farmaci anticoagulanti orali è limitato in molti Paesi.

L'inadeguato utilizzo dei beta-bloccanti nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico illustra la natura dinamica del sottoutilizzo. Otto anni dopo il *Beta-Blocker Heart Attack Trial*, solo il 34% dei pazienti negli Stati Uniti risultavano trattati al momento della dimissione, e una percentuale ancora minore era aderente alla terapia nel lungo periodo, secondo i dati di controllo ospedalieri. L'*underuse* dei beta-bloccanti rafforza l'evidenza relativa al fatto che il sottoutilizzo di un determinato servizio sanitario può avvenire in diverse tappe lungo il *continuum* di cura, anche nei paesi HIC: i sistemi sanitari possono fallire nel fornire un sufficiente accesso ai farmaci opportuni, i medici possono non prescrivere un trattamento efficace e i pazienti potrebbero non aderire alla terapia.

Nel 1977, nell'ambito del congresso dell'*American Heart Assocation* è stato presentato l'intervento di angioplastica per il trattamento della malattia coronarica; questo intervento si è diffuso come pratica clinica di routine in meno di un decennio negli Stati Uniti e in molti altri Paesi HIC. Successivamente è emersa un'evidenza relativa all'efficacia dell'angioplastica transradiale nel ridurre le complicanze rispetto alla tecnica transfemorale, ma questo tipo di intervento non si è diffuso altrettanto rapidamente. Alcune delle ragioni che dovrebbero portare a un'adozione rapida di interventi efficaci in campo sanitario, come controllabilità, facilità di apprendimento, vantaggio relativo e compatibilità con il preesistente sistema, sono state documentate nel 1950 da Rogers nel suo lavoro sulla diffusione delle innovazioni; tuttavia, per molti interventi sanitari, l'implementazione è estremamente lenta nonostante la presenza di queste caratteristiche favorevoli.

Il sottoutilizzo di uno specifico intervento valido, anche se disponibile a prezzi accessibili, risulta spesso maggiore nei Paesi a basso reddito che nei Paesi ad alto reddito, ma non sempre. Ad esempio, l'uso di corticosteroidi prenatali nei parti pretermine varia notevolmente da un Paese all'altro. Un recente studio che ha preso in esame 29 Paesi ha rilevato che i range di utilizzo variano dal 16% a oltre il 90%. Mentre l'uso sembra essere più elevato nei Paesi HIC, in alcuni Paesi LMIC (*low and middle-income countries*), come Palestina e Perù, l'adozione di questo tipo di interventi è buona, mentre in Giappone e in Brasile risulta scarsa. Tuttavia, un trial randomizzato a cluster condotto nel 2015 sull'uso di corticosteroidi prenatali, che ha rilevato un aumento dei decessi neonatali dovuto all'utilizzo di questi farmaci, ha suggerito che l'adozione e l'aumento dell'uso di certi interventi dovrebbe richiedere prudenza e ulteriori evidenze. Se questo aumento dei decessi neonatali si è verificato a seguito di una datazione non corretta dell'età gestazionale, di aumentata incidenza di sepsi o di altri problemi non è chiaro, ma l'aumento dimostra che gli interventi non si devono attuare in modo isolato, ma in concomitanza con altri trattamenti diagnostici e di supporto.

Conclusioni

Il sottoutilizzo si verifica in tutte le fasi lungo il *continuum* di cura a causa di difficoltà di accesso alla cura, mancanza di disponibilità, fallimento degli operatori sanitari nel fornire un servizio e fallimento dei pazienti nell'aderire adeguatamente all'intervento di trattamento. Il sottoutilizzo sembra verificarsi in tutti i Paesi, a prescindere dal modello di pagamento o dal sistema sanitario, e dal contesto clinico che va dalle cliniche rurali agli ospedali terziari. Nonostante il fatto che il sottoutilizzo sia spesso riconosciuto come un problema mondiale, ottenendo una buona stima della sua estensione, gli interventi per ovviare a questa criticità sono ostacolati dalla mancanza di studi su molte condizioni e servizi sanitari, dalla complessità della situazione e dalla scarsità di monitoraggio della popolazione. Inoltre, gli studi sui danni causati dal sottoutilizzo sono particolarmente insufficienti.

Anche se la spesa globale su salute e ricerca medica è di circa 200 miliardi di $ all'anno, solo una piccola frazione è indirizzata al miglioramento della comprensione e al superamento di quelle barriere che impediscono una efficiente integrazione di interventi efficaci nella pratica clinica comune e di metodi per renderli accessibili.

Le stime e gli esempi di sottoutilizzo indicano che esso continua ad essere un problema grave in entrambi i Paesi HIC e LMIC. L'*underuse* provoca notevoli danni sia ai singoli pazienti che ai sistemi sanitari, ed è meritevole di maggiore attenzione da parte delle autorità sanitarie e della comunità di ricerca. È quindi necessario un approccio molto più sistematico per individuare importanti aree di sottoutilizzo se si vuole affrontare e cercare di risolvere questo grave problema.

CPFV

CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

FARMACOVIGILANZA DEI VACCINI: SICUREZZA DEI VACCINI CONTRO L'HPV

Vaccine pharmacovigilance: safety of HPV vaccines

Giulia Vismara

Farmacista Territoriale

Parole chiave
HPV vaccines
Post-licensure surveillance
Adverse events following immunization
Safety
Vaccine pharmacovigilance

Abstract

Vaccine pharmacovigilance is defined as "the science and activities relating to the detection, assessment, understanding, prevention and communication of adverse events following immunization, or of any other vaccine- or immunization-related issues". The goal of vaccine pharmacovigilance is the early detection of and appropriate and timely response to adverse events following immunization in order to minimize negative effects to the health of individuals and lessen the potential negative impact on immunization of the population. After vaccines are licensed, they are monitored closely as people begin using them. The purpose of monitoring is to watch for adverse events and ensure that the benefits continue to outweigh the risks for people who receive the vaccine.

Between 2006 and 2009, two different human papillomavirus virus (HPV) vaccines were licensed for use: a quadrivalent (qHPV - Gardasil) and a bivalent (bHPV - Cervarix) vaccine. A new nine-valent vaccine (9HPV - Gardasil 9) has been licensed more recently, on 2015. Based on the latest scientific evidence, all the HPV vaccines seem to be safe. Nevertheless, public concern and rumors about adverse events (AEs) and severe adverse events (SAEs) represent an important barrier to overcome in order to increase vaccine coverage. The majority of studies continue to suggest a positive risk-benefit from vaccination against HPV, with minimal documented adverse effects, which is consistent with other vaccines. Passive surveillance of AEs is an important tool for detecting safety signals, but it should be complemented by activities aimed at assessing the real cause of all suspect AEs. Improved vaccine safety surveillance is the first step for effective communication based on scientific evidence.

Introduzione

I vaccini sono considerati la più grande risorsa a tutela della salute pubblica come rapporto costo-efficacia [1, 2]. L'OMS stima che, a livello globale, ogni anno, circa 2-3 milioni di morti siano evitate grazie all'immunizzazione [3]. Come tutti gli altri farmaci, i vaccini non sono completamente sicuri, ma i loro requisiti di sicurezza sono particolarmente elevati, soprattutto perchè vengono somministrati ad individui sani, per la maggior parte bambini [4, 5].

Prima di essere commercializzati tutti i vaccini passano attraverso estensivi protocolli di sicurezza; gli studi pre-autorizzativi tuttavia hanno limitata capacità di individuare gli effetti avversi rari correlati ai vaccini, che si verificano con una frequenza <1/10.000-1/100.000 [6], gli eventi avversi che si verificano in specifiche sotto-popolazioni non incluse nei trial clinici (donne in gravidanza, persone immunosoppresse, bambini) e gli eventi avversi a lungo termine. Per sopperire a queste limitazioni sono

Corrispondenza: Giulia Vismara. E-mail: giulia.vismara1@gmail.com

richiesti degli studi post-autorizzativi (studi di fase IV), volti ad investigare la causalità non comune ma potenziale degli eventi avversi (AE, *Adverse Events*) vaccino-associati che si possono manifestare nel più ampio e variegato gruppo di soggetti che riceve il vaccino dopo l'autorizzazione e la commercializzazione, con lo scopo di monitorare tali effetti e garantire a coloro ai quali viene somministrato il vaccino che il rapporto rischio-beneficio è favorevole [7, 8]. I più comuni e frequenti effetti collaterali che si verificano a seguito di una vaccinazione si manifestano al sito di iniezione e sono rappresentati da dolore localizzato, eritema e gonfiore [9]. Per quel che riguarda le reazioni avverse sistemiche, febbre ed irritabilità sono quelle più spesso registrate. Questo tipo di reazioni post-vaccinazione riflettono principalmente una stimolazione non specifica del sistema infiammatorio da parte di particelle virali o batteriche attenuate o inattivate [10, 11].
Gli eventi avversi severi (*Serious Adverse Events,* SAE) sono generalmente definiti come eventi avversi che minacciano la vita, che richiedono o prolungano il ricovero in ospedale, che provocano disabilità, lesioni o morte e si manifestano raramente (1 caso ogni migliaia/milioni di dosi somministrate). Alcuni eventi sono così rari da rendere impossibile la valutazione del rischio e provare l'esistenza di un rapporto causale con la somministrazione del vaccino [12, 13]. Una serie di patologie quali asma, autismo, sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barrè, malattie infiammatorie croniche intestinali e morte infantile sono spesso state associate alle vaccinazioni; queste associazioni non sono comunque basate su alcuna evidenza clinica o scientifica [14-21].

Il vaccino contro l'HPV

I *Papillomavirus* comprendo un'ampia serie di gruppi di virus e colpiscono sia gli uomini che le donne. Questi gruppi racchiudono approssimativamente 200 ceppi di virus umani ampiamente descritti in letteratura. Il virus umano del papilloma (HPV) provoca lesioni benigne e maligne delle membrane mucose e delle cellule epiteliali della pelle; infezioni persistenti di alcuni ceppi dell'HPV provocano il carcinoma della cervice uterina, del pene, della vulva, della vagina, del canale anale e delle fauci (comprese lingua e tonsille) [22]. L'HPV provoca ogni anno circa 26.800 casi di cancro e 15.000 casi di morte in Europa e circa 27.000 casi di cancro e 6.000 casi di morte negli USA. La prevenzione dalle infezioni da HPV è il miglior mezzo per contrastare le patologie HPV-correlate e la vaccinazione, come è stato ampiamente dimostrato, è il miglior metodo di profilassi.
Ad oggi sono stati autorizzati tre vaccini per la prevenzione dell'HPV (**Tabella 1**): il Gardasil/Silgard (Sanofi Pasteur MSD), un vaccino quadrivalente contro l'HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 approvato alla fine del 2006, il Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals), un vaccino bivalente contro l'HPV di tipo 16 e 18 approvato nel 2007 e il Gardasil 9 (Sanofi Pasteur MSD), un vaccino 9-valente contro l'HPV di tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 approvato nel 2015 [23]. Tutti i vaccini contengono subunità non

Tabella 1 Caratteristiche dei Vaccini contro l'HPV attualmente in commercio [25-27].

	Vaccino Quadrivalente (qHPV)	**Vaccino Bivalente (bHPV)**	**Vaccino 9-valente (9HPV)**
Nome commerciale	**Gardasil/Silgard (Sanofi Pasteur MSD)**	**Cervarix (GlaxoSmithKline Biologicals)**	**Gardasil 9 (Sanofi Pasteur MSD).**
HPV	HPV 6/11/16/18	HPV 16/18	HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58
Somministrazione	Tra i 9-13 anni (2 dosi): 0, 6 mesi. Oltre i 14 anni (3 dosi): 0, 2, 6 mesi.	Tra i 9-14 anni (2 dosi): 0, 13 mesi. Oltre i 15 anni (3 dosi): 0, 1, 6 mesi.	Tra i 9-14 anni (3 dosi): 0, 2, 6 mesi. Oltre i 15 anni fino ai 27 anni (3 dosi): 0, 2, 6 mesi.
Proteina L1 per dose	L1 dose: 20/40/40/20 µg sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces Cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia del DNA ricombinante.	L1 dose: 20/20 µg nella forma di particelle non infettive simili al virus (VLPs) prodotte mediante tecnologia del DNA ricombinante impiegando un sistema di espressione del Baculovirus che usa cellule Hi-5 Rix 4446 derivate da *Trichoplusia ni*.	L1 dose: 30/40/60/40/20/20/20/20/20 µg sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces Cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia del DNA ricombinante.
Composizione per dose	225 µg alluminio idrossifosfato solfato amorfo (adiuvante), sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato ed acqua per preparazioni iniettabili.	500 µg alluminio idrossido idrato (adsorbente), 50 µg 3-*O*-deacylated-4-monophosphoryl lipid A (adiuvante), sodio cloruro, sodio diidrogeno fosfato diidrato ed acqua per preparazioni iniettabili.	500 µg alluminio idrossifosfato solfato amorfo (adiuvante), sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato ed acqua per preparazioni iniettabili.

infettive inattivate del virus dell'HPV di tipo 16 e 18, i ceppi a maggior rischio, che causano più del 70% dei casi di cancro alla cervice [24]. Il Gardasil 9 ha ricevuto l'AIC dalla Commissione Europea nel giugno 2015, seguita in Italia dall'autorizzazione di AIFA nell'ottobre 2015. È disponibile negli Stati Uniti dall'inizio del 2015 e in Italia dal 2016. Attualmente, quindi, la maggior parte delle segnalazioni di effetti avversi per questo vaccino derivano dagli studi di fase III.

Segnalazioni di sicurezza post-autorizzazione: eventi avversi

Sintomi locali, che comprendono dolore, rossore e gonfiore a livello del sito di iniezione, sono i più frequenti eventi avversi riportati per tutti e tre i vaccini [28]. Il dolore è solitamente il principale sintomo locale riferito alla somministrazione di ciascuna dose, più frequentemente per il vaccino HPV bivalente rispetto al quadrivalente, subito seguito da rossore e gonfiore. Generalmente l'incidenza di AE locali non aumenta con l'aumentare del numero di dosi; nello studio di Resinger et al. sul vaccino qHPV, la percentuale di soggetti che aveva segnalato una o più reazioni al sito di iniezione alla prima somministrazione era più alta rispetto a quella relativa alle dosi seguenti [29-31]. Negli studi vaccino *vs* placebo, i sintomi al sito di iniezione sono quelli più comunemente riportati e l'incidenza di segnalazioni nel gruppo vaccino è significativamente più alta che nel gruppo controllo [32-34]. Nello studio di Block et al. [35] la percentuale di report individuali di reazioni avverse al sito di iniezione era più elevata per il vaccino qHPV (82,9%) e per il placebo contenente alluminio (77,4%) che per il placebo non contenente alluminio (49%) [36]. Nella loro review sistematica e metanalisi, Lu et al. hanno documentato in dettaglio i risultati derivanti da sette importanti studi RCT correlati ai vaccini bHPV e qHPV: la presenza di AE si è verificata in tutti gli RCT [37]. Il dolore al sito di iniezione era l'AE più frequentemente riportato nel gruppo vaccino (83%-93,4%) e nel gruppo controllo (75,4-87,2%) [38, 39]. Per quel che riguarda la sicurezza del vaccino 9HPV, questa è stata dimostrata tramite 7 trial clinici nei quali sono stati vaccinati un totale di 23.266 soggetti: 15.776 soggetti hanno ricevuto almeno una dose di 9HPV mentre 7391 hanno ricevuto almeno una dose di vaccino qHPV. Complessivamente, il 90,6% dei soggetti che hanno ricevuto il vaccino 9-valente hanno riportato almeno una reazione avversa, la principale delle quali era la manifestazione di reazione al sito di iniezione (86,2%) e per la maggior parte dei soggetti è stata riscontrata una correlazione con la somministrazione del vaccino (89,9%). La percentuale di soggetti che entro 5 giorni dalla somministrazione ha riportato una segnalazione di reazione avversa al sito di iniezione era dell'84,8%. Le più comuni manifestazioni al sito di iniezione riportate erano rappresentate da dolore (83,2%), gonfiore (36,1%) ed eritema (30,8%). Con la somministrazione di dosi successive si è osservato un incremento dell'incidenza di gonfiore ed eritema al sito di iniezione [40].

Tra le reazioni avverse sistemiche più frequentemente segnalate vi sono mal di testa, sincope vaso-vagale, stanchezza, sintomi gastro-intestinali, artralgia, mialgia, rash, febbre ed orticaria, monitorati da diversi sistemi di sorveglianza indipendentemente dal tipo di vaccino somministrato. Van Klooster et al. [41] hanno verificato in uno studio post-marketing condotto su più di 1000 ragazze vaccinate con vaccino bHPV che la mialgia era l'effetto avverso sistemico più frequentemente riportato, seguito da stanchezza e mal di testa; questo studio, svolto su ragazze tra i 13 e i 16 anni, ha inoltre riscontrato che le ragazze più grandi riportavano con maggior frequenza mialgia, stanchezza, svogliatezza, vertigini, nausea, problemi del sonno, tosse, fiato corto e dissenteria dopo la prima dose somministrata. Levi et al., in uno studio post-autorizzativo sul vaccino HPV bivalente, hanno descritto una significativa differenza statistica nella frequenza di febbre nel gruppo di ragazze di 25 anni contro il gruppo di pre-adolescenti (14,6% *vs* 3,3% rispettivamente) [42]. Klein et al. hanno condotto uno studio post-marketing retrospettivo osservazionale ed hanno riscontrato un'inaspettata correlazione tra il vaccino HPV quadrivalente e la sincope [43]. Anche nel report effettuato da VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), Slade et al. hanno descritto un aumento delle sincopi dopo la somministrazione del vaccino HPV quadrivalente, aggravato da cadute e da ferite alla testa [44]. Lo studio di Labadie et al. è un riassunto delle informazioni derivanti da studi post-autorizzativi raccolti dal

database VigiBase (per vaccino bivalente e quadrivalente), dal VAERS (per vaccino quadrivalente) e dal RIVM (per vaccino bivalente); la sincope vaso-vagale era il più frequente AE riportato sia nei dati VAERS che nei dati RIVM [45]. Sintomi generali come la sincope sono spesso associato all'iniezione e per questa ragione possono essere facilmente prevenuti grazie a semplici raccomandazioni ai pazienti che dovrebbero sedersi per i quindici minuti successivi alla vaccinazione. AE clinici sistemici sono stati riportati da Makowitz et al. in percentuali simili sia nei maschi che nelle femmine che avevano ricevuto il vaccino quadrivalente, indipendentemente dal fatto che appartenessero al gruppo vaccino o al gruppo controllo [32]. Per il vaccino 9-valente la percentuale di soggetti che ha riportato una reazione avversa sistemica entro 15 giorni dalla somministrazione del vaccino era del 51,9%. Il 26,7% dei soggetti ha riportato almeno un evento sistemico che è considerato vaccino-correlato. Gli eventi avversi sistemici più comunemente segnalati erano mal di testa (23,3%), febbre (8,2%) e nausea (5,2%). La percentuale di soggetti che riportava eventi avversi andava a ridursi con le dosi successive [40].

Alcuni report di segnalazioni di reazioni avverse provenienti da programmi di sorveglianza di routine hanno sollevato interrogativi sulla possibile associazione tra la somministrazione di tutti e tre i vaccini contro l'HPV e due manifestazioni: la CRPS (*complex regional pain syndrome*), una sindrome dolorosa e debilitante spesso localizzata ad una estremità, e la POTS (*postural orthostatic tachycardia syndrome*), una sindrome in cui la frequenza cardiaca aumenta in modo anormale quando si passa da posizione seduta a posizione in piedi, correlata a sintomi quali debolezza, svenimento e vertigini. Le informazioni raccolte da varie indagini condotte dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) poi raccolte in una review successivamente presentata dall'EMA nel 2016 confermano l'inesistenza di dati che sostengano una relazione tra CRPS e POTS e la somministrazione del vaccino contro l'HPV. Di seguito alla pubblicazione di questa review dell'EMA non è stato raccomandato alcun cambiamento nei

Tabella 2 Segnalazioni di reazioni avverse raccolte per SOC (*System Organ Class*) secondo MeDRA per Cervarix, Gardasil, Gardasil 9; dati aggiornati a novembre 2016 [48-50].

MeDRA SOC	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Patologie del sistema emolinfopoietico	114	608	11
Patologie cardiache	253	940	4
Problemi congeniti, genetici, ereditari	30	200	1
Patologie dell'orecchio e del labirinto	178	505	6
Patologie endocrine	31	136	1
Patologie dell'occhio	398	1352	16
Patologie gastrointestinali	817	2869	30
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	1646	4605	61
Patologie epatobiliari	35	141	0
Disturbi del sistema immunitario	194	652	7
Infezioni ed infestazioni	295	1398	9
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni della procedura	649	2090	27
Esami diagnostici	403	1233	8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	134	614	3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	899	2925	22
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti, polipi)	68	335	7
Patologie del sistema nervoso	2378	7103	95
Gravidanza, puerperio, condizioni perinatali	66	667	2
Product issues	8	19	19
Disordini psichiatrici	463	1582	10
Patologie renali ed urinarie	79	447	5
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	306	754	8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	458	1602	13
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	614	1988	16
Circostanze sociali	41	379	8
Procedure chirurgiche e mediche	31	458	5
Patologie vascolari	653	1183	13
Totale	11241	36785	407

termini di autorizzazione o delle informazioni relative alle caratteristiche del prodotto per questi vaccini [46, 47].
Nel 2012 l'EMA ha creato un sito web, http://www.adrreports.eu/, per offrire un accesso pubblico alle sospette reazioni avverse ai farmaci. Tali segnalazioni vengono trasmesse ad EudraVigilance per via elettronica dalle autorità nazionali di regolamentazione dei medicinali e dalle società farmaceutiche che sono titolari di AIC per i medicinali. Qui di seguito verranno riportati i dati aggiornati a novembre 2016 delle segnalazioni di reazioni avverse raccolte per SOC (*System Organ Class*) secondo MeDRA complessivamente per i tre vaccini contro l'HPV (**Tabella 2**) e singolarmente per tipo di vaccino (**Figure 1-3**).

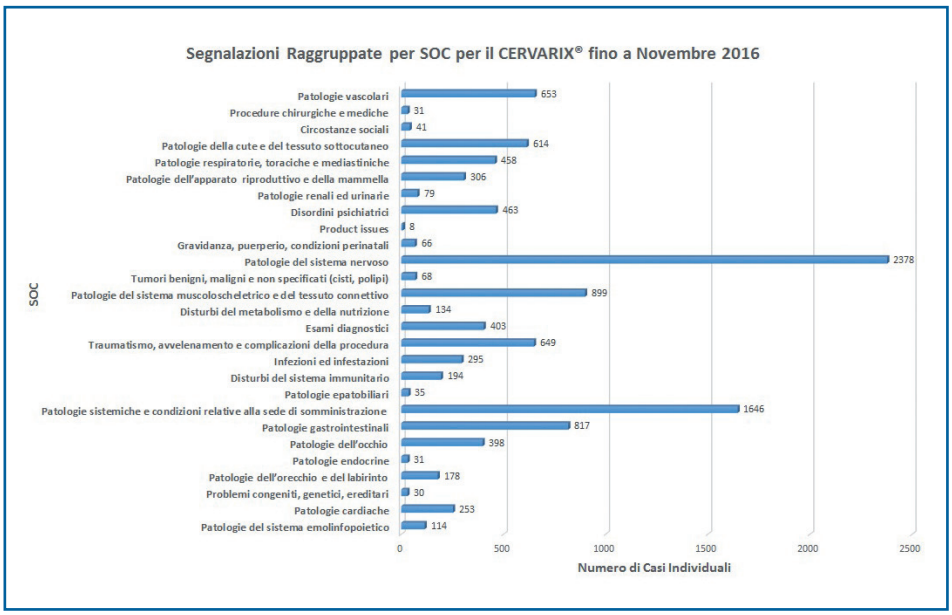


Figura 1
Grafico del numero di casi individuali di segnalazioni avverse raggruppato per SOC per Cervarix; dati aggiornati a novembre 2016 [48].

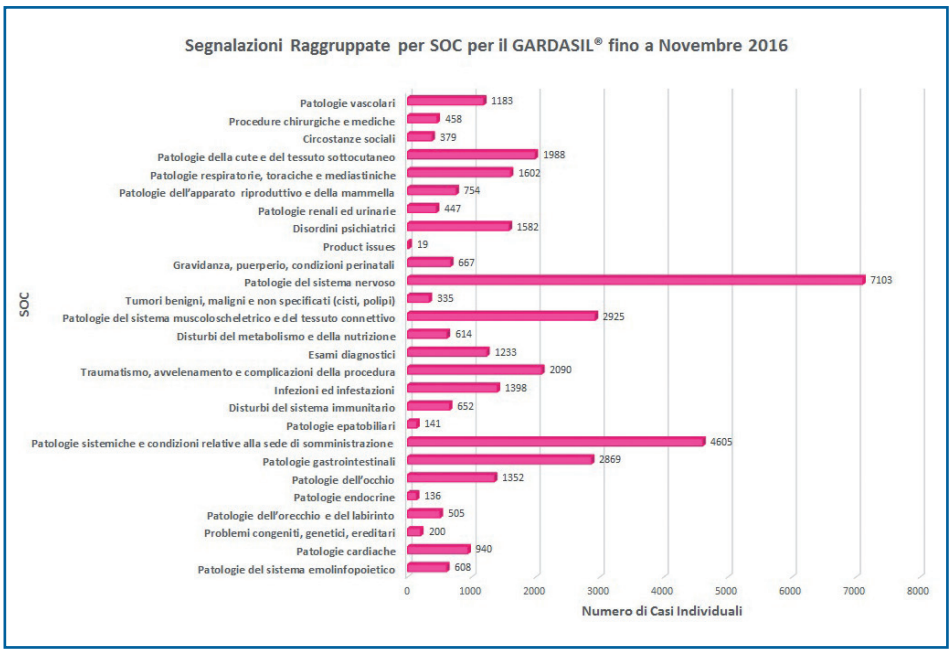
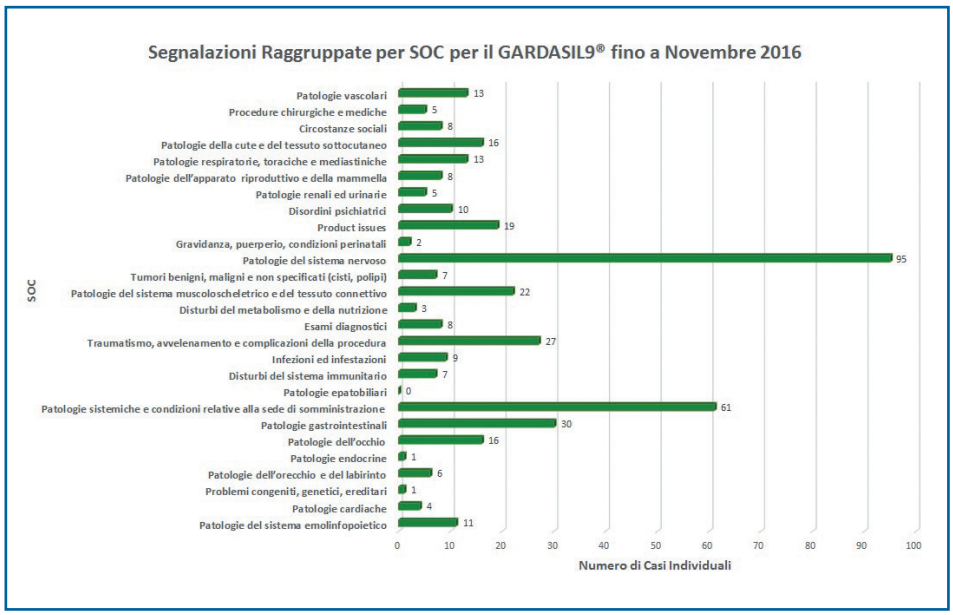


Figura 2
Grafico del numero di casi individuali di segnalazioni avverse raggruppato per SOC per Gardasil; dati aggiornati a novembre 2016 [49].

Figura 3
Grafico del numero di casi individuali di segnalazioni avverse raggruppato per SOC per Gardasil 9; dati aggiornati a novembre 2016 [50]



Segnalazioni di sicurezza post-autorizzative: eventi avversi gravi

L'incidenza di SAE conseguenti la vaccinazione con vaccino HPV bivalente descritta da Schwartz et al. nel loro studio era del 7,1%. I più frequenti SAE riportati erano rappresentati da appendicite, dolore addominale, aborto spontaneo e cisti ovariche. Un SAE fatale è stato riportato da una partecipante a uno studio alla quale si verificò la rottura dell'aorta durante un'operazione al cuore. Nessuno di questi SAE è stato considerato dai ricercatori come correlato alla vaccinazione [51]. Klein et al. Hanno realizzato uno studio di coorte comprendente 200.000 femmine, 44.000 delle quali hanno ricevuto tre dosi del vaccino HPV quadrivalente; i risultati di questo vasto studio non hanno rivelato alcuna evidenza di SAE successivi la somministrazione del vaccino [52].
Per il vaccino 9HPV, alcuni SAE appartenenti nel *System Organ Class* (SOC) 'dolore addominale e dolore addominale superiore' sono stati segnalati in concomitanza alla somministrazione del vaccino. Comunque, meno dell'1% di tutti questi eventi è stato correlato alla somministrazione del vaccino, quindi non sono riportati nell'RCP. Gli eventi che si sono verificati con frequenza aumentata rispetto agli altri eventi segnalati e che non sono inclusi nell'RCP per inesistenti correlazioni con la somministrazione del vaccino comprendono dolore addominale (2,0-0,6% vaccino-correlato), dolore addominale superiore (2,6-0,9% vaccino-correlato), diarrea (2,7-0,9% vaccino-correlato) e vomito (2,0-0,7% vaccino-correlato). L'incidenza delle segnalazioni di questi eventi diminuiva con la somministrazione delle dosi successive del vaccino. Altri eventi avversi manifestati in casi isolati o in casi rari comprendono: paresi facciale (1 segnalazione vaccino-correlata), nevralgia (3 segnalazioni, 3 vaccino-correlate), disturbi sensoriali (1 segnalazione vaccino-correlata), paralisi del VII nervo cranico facciale (3 segnalazioni, 2 vaccino-correlate), disturbi del nervo vago (1 segnalazione vaccino-correlata), disordine del sonno (7 segnalazioni, 1 vaccino-correlata), rash a farfalla (1 segnalazione vaccino-correlata), iperidrosi (24 segnalazioni, 18 vaccino-correlate) [40]. Per quel che riguarda gli eventi neurologici, è stato dimostrato che nella maggior parte dei casi non esiste una relazione tra essi e la somministrazione del vaccino. Al momento non esistono dati che rendono necessario l'inserimento di questo tipo reazioni avverse all'interno dell'RCP [40].
Di seguito verranno discussi gli eventi più segnalati e più ampiamente indagati in letteratura che sono stati associati alla somministrazione dei vaccini contro l'HPV.

Trombosi venosa profonda

Due studi post autorizzativi svolti negli Stati Uniti hanno riportato una potenziale associazione tra la trombosi venosa profonda (TVP) e la somministrazione del vaccino

HPV quadrivalente. Nello studio post-autorizzativo di Slade et al. sul database VAERS sono state analizzate le 56 segnalazioni di TVP dopo la somministrazione di vaccino HPV quadrivalente, con una incidenza di 0,2 casi per 100.000 dosi, mentre nello studio post-autorizzativo realizzato da Gee et al., che prendeva in esame le segnalazioni di TVP a seguito di somministrazione del vaccino qHPV raccolte nel *Vaccine Safety Datalink* dal 2006 al 2009, è stato rilevato un rischio relativo di 1,98 (IC 95% 1,2-2,6) nelle ragazze più giovani (tra i 9 e i 17 anni) trattate con vaccino qHPV rispetto alle ragazze non vaccinante. Il valore, superiore a quanto ci si aspettasse dalle stime iniziali, è stato comunque ridimensionato dagli stessi autori: infatti sono stati segnalati 8 casi di TVP, 5 dei quali confermati, ma i soggetti presentavano altri fattori di rischio tra cui l'uso di contraccettivi, problemi di coagulazione, fumo ed obesità; degli altri 3 casi non confermati, 2 erano diagnosi errate e il rimanente caso sospetto è stato escluso dopo test diagnostici [44, 53]. In entrambi gli studi qui sopra citati il numero di casi inclusi era piccolo e in tutti concorrevano ulteriori fattori di rischio, tra cui in particolare l'assunzione di contraccettivi; per questo motivo non è stato possibile né confermare né escludere una associazione tra vaccino qHPV e TVP [44, 53]. In uno studio post-autorizzativo realizzato in Canada sul vaccino HPV quadrivalente non sono stati registrati casi di TVP nei 4 anni di follow-up, contrapponendosi alle ipotesi che esista una correlazione tra TVP e la vaccinazione [54]. Infine, in due studi scandinavi, il rischio relativo tra l'esposizione al vaccino quadrivalente e la TVP era di 0,86 (IC 95% 0,55-1,36) e 0,77 (IC 95% 0,53-1,11); similmente non si sono osservate associazioni nei sottogruppi analizzati per età. Questi studi non hanno identificato segnali relativamente a TVP a seguito della somministrazione di vaccino HPV quadrivalente e 9-valente [55, 56]. Le donne possono presentare diversi fattori di rischio per la TVP (contraccettivi, rischio familiare, etc.) e per questo motivo, ad oggi, non è possibile determinare o escludere con certezza una associazione tra la somministrazione di un vaccino contro l'HPV e la TVP [12].

Sindrome di Guillain-Barre

La Sindrome di Guillain-Barre (GBS) è una polineuropatia acuta infiammatoria demielinizzante e rappresenta uno dei più comuni SAE neurologici segnalati dopo una vaccinazione [57]. La manifestazione di GBS dopo la vaccinazione con vaccino HPV quadrivalente è stata investigata da diversi autori. Nonostante alcuni studi descrivano un più alto reporting di segnalazioni di GBS nelle ragazze vaccinate [58, 59], altri studi indicano che non esistono associazioni causali significative tra la GBS e la vaccinazione contro l'HPV [60-62]. Dati provenienti dal CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), raccolti nel database VAERS, indicano che il numero di segnalazioni riportate era entro i limiti attesi nella popolazione generale [63]. In più, lo studio di Gee et al. su dati provenienti dal VSD (*Vaccine Safety Datalink*) di oltre 600.000 dosi durante lo studio non ha riscontrato nessun incremento dei casi GBS in parallelo alla somministrazione del vaccino HPV quadrivalente [64]. In un altro grande studio caso-controllo condotto su giovani donne, non sono stati riscontrati casi di GBS nel gruppo vaccinato con vaccino HPV quadrivalente [65].

Lupus Eritematoso Sistemico

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune, che rende i soggetti che ne sono affetti più sensibili ad infezioni HPV persistenti, probabilmente a causa delle terapie assunte per il suo trattamento, in particolare i corticosteroidi e gli immunosoppressori [66]. Questi soggetti inoltre presentano un più alto rischio di sviluppare anormali macchie e lesioni intraepiteliali squamose nella cervice. Per queste ragioni, la vaccinazione contro l'HPV nei soggetti affetti da LES sarebbe raccomandabile. Tuttavia, 8 report in letteratura suggeriscono un'associazione tra la vaccinazione e l'evoluzione e/o l'esacerbazione del LES. Comunque, questi studi non hanno riscontrato evidenze che confermino questa ipotesi [67, 68]. Uno studio prospettico condotto su 27 pazienti affetti da LES trattati con vaccino HPV quadrivalente ha dimostrato che il vaccino era generalmente sicuro in questi soggetti [69]. Al momento, nonostante siano necessari ulteriori studi di follow-up a lungo termine, le evidenze in letteratura non suggeriscono l'esistenza di una relazione tra il vaccino contro l'HPV e l'esacerbazione

del Lupus Eritematoso Sistemico o di altre patologie autoimmuni. Considerato che i pazienti esposti ai corticosteroidi e agli immunosoppressori hanno maggiore probabilità di manifestare lesioni HPV pre-maligne rispetto alla popolazione generale, resta valida la raccomandazione alla vaccinazione per questi soggetti [70].

Outcome fatali

In una review, durante 7,4 anni di follow-up, la morte è stata riportata in meno dello 0,06% dei casi nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino HPV bivalente e nello 0,07% dei casi nel gruppo controllo. Lo studio placebo-controllato randomizzato in doppio cieco con vaccino bivalente HPV condotto in Cina da Zhu et al. ha descritto che non esiste alcuna differenza nell'incidenza dei casi di morte tra il gruppo vaccino e il gruppo controllo [71]. Molti studi effettuati su casi di reazioni avverse seguenti l'immunizzazione associati ad entrambi i vaccini hanno riportato che non esistono differenze tra il numero di segnalazioni di morte tra la popolazione vaccinata e la popolazione generale [45]. Harris et al. hanno descritto un'incidenza del 7,5% dei SAE a seguito della vaccinazione con vaccino HPV quadrivalente; questi SAE comprendono report di anafilassi, crisi epilettiche, trombocitopenia ed esiti fatali. Ulteriori review hanno dimostrato che questi segnali erano riferibili a condizioni pre-esistenti dei soggetti che le manifestarono e che non erano attribuibili al vaccino [72]. Per il vaccino 9-valente è stata riportata la morte di cinque soggetti durante l'intero periodo di studio e due ulteriori casi di decesso sono stati riportati successivamente alla data di pubblicazione del report di valutazione originale del vaccino 9HPV redatto dall'EMA. Dopo le dovute investigazioni, nessuna di queste morti è stata attribuita alla somministrazione del vaccino 9HPV [40].

Conclusione

I dati presentati hanno fornito informazioni sul profilo di sicurezza dei vaccini attualmente disponibili per la prevenzione dell'HPV. La maggior parte di questi studi ha dato la conferma dei precedenti dati raccolti tramite studi pre- e post-autorizzativi, grazie ai quali si evince che i vaccini contro l'HPV sono sicuri e ben tollerati. I sintomi al sito di iniezione rappresentano gli AE più riportati, tra i quali ricordiamo il dolore come sintomo locale più frequentemente riferito dopo ciascuna dose, raggiungendo un'incidenza dell'80%. Questi sintomi solitamente scompaiono in poco tempo dopo la vaccinazione e l'incidenza diminuisce con la seconda e la terza dose somministrata. Sintomi generali come il mal di testa, la sincope e la febbre sono riportati dal 10 al 30% dei casi, nonostante non ci siano significative differenze tra i valori osservati nel gruppo vaccino e nel gruppo controllo. L'incidenza di SAE è variabile ma nella maggior parte dei casi l'associazione causale non è dimostrata. In più, la frequenza di manifestazione di questi eventi è simile sia nel gruppo vaccino, sia nel gruppo controllo. Per specifiche categorie di SAE (malattie autoimmuni, tromboembolismo venoso, sindromi neurologiche) per le quali l'assenza di correlazione con il vaccino è stata già dimostrata, è importante continuare a studiare nuovi casi, col fine di capire la patogenesi di queste malattie, specialmente quando i report derivanti da studi di sorveglianza passiva mancano delle informazioni necessarie per stabilire delle connessioni causa-effetto. É anche di massima importanza confermare con indagini approfondite l'assenza di associazioni tra la somministrazione del vaccino e le segnalazioni di morte al fine di evitare di lasciare la porta aperta a possibili speculazioni che potrebbero arrecare danni ai programmi di immunizzazione [73]. La prevenzione del cancro alla cervice e di tutte le patologie associate all'infezione provocata dall'HPV è di fondamentale importanza per la salute pubblica. L'impatto positivo della vaccinazione contro l'HPV dipende dall'accettazione di tale vaccino al fine di garantire e raggiungere un'elevata protezione attraverso l'immunizzazione. Questa è la ragione per cui è importante gestire correttamente qualsiasi informazione riguardante la sicurezza dei vaccini. I sistemi di routine per la sorveglianza passiva devono essere rafforzati per rendere possibile l'identificazione di qualsiasi segnale, in più è necessario un elevato impegno per migliorare la qualità di investigazione degli AE per trovare eventuali nessi di casualità e garantire una migliore informazione tramite le autorità che tutelano la salute pubblica. La sicurezza dei vaccini, così come quella degli altri medicinali, continuerà ad essere attentamente monitorata e terrà in considerazione qualsiasi nuova manifestazione di effetti collaterali che si potrebbe verificare.

Bibliografia

[1] Bonhoeffer J, Black S, Izurieta H, Zuber P, Sturkenboom M. Current status and future directions of post-marketing vaccine safety monitoring with focus on USA and Europe. Biologicals. 2012; 40: 393-7.
[2] Chen RT, Glanz JM, Vellozzi C. Pharmacoepidemiologic studies of vaccine safety. In Pharmacoepidemiology. Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S (eds). Wiley-Backwell: Chicester. 2011; 423-68.
[3] Duclos P, Okwo-Bele JM, Gacic-Dobo M, Cherian T. Global immunization: status, progress, challenges and future. BMC Int Health Hum Rights. 2009; 9 (Suppl. 1): S2.
[4] O'Hagan DT, Rappuoli R. The safety of vaccines. Drug Discov Today 2004; 9: 846-54.
[5] McPhillips H, Marcuse EK. Vaccine safety. Curr Probl Pediatr. 2001; 31: 95-121.
[6] Lopalco PL, Johansen K, Ciancio B, Gomes HC, Kramarz P, Giesecke J. Monitoring and assessing vaccine safety: a European perspective. Expert Rev Vaccines. 2010; 9: 371-80.
[7] Dal Pan GJ, Lindquist M, Gelperin K. Postmarketing spontaneous pharmacovigilance reporting systems. In Pharmacoepidemiology. Strom BL, Kimmel SE and Hennessy S (eds). Wiley-Backwell: Chicester. 2011; 137-57.
[8] Chen RT. Vaccine risks: real, perceived and unknown. Vaccine. 1999; 17 (Suppl. 3): S41-S6.
[9] Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, et al. Surveillance for Safety after Immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1991-2001. MMWR 2003/52 (ss01); 1-24.
[10] Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world-wide web. Arch Dis Childhood 2002; 87: 22-5.
[11] Lawrence GL, Boyd I, McIntyre PB, Isaacs D. Annual report: surveillance of adverse events following immunization in Australia, 2004. Commun Dis Intell. 2005; 29(3):248–62.
[12] FDA safety. Disponibile sul sito: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm053087.htm. Ultimo accesso il 02/01/2016.
[13] European parliament and the council. Dir 2001/83/EC art. 1 (12) 2001.
[14] Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Juntila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barre syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. J Pediatr. 2001; 138: 250-4.
[15] Eaton L. New research on autism and measles "proves nothing". BMJ. 2002; 324: 315.
[16] Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2001; 344: 319-26.
[17] Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J et al. Measles-mumps-rubella and other measles containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001; 155: 354-9.
[18] Mäkelä KM, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics. 2002; 110: 957- 63.
[19] Kuehni CE, Brooke AM, Davis A, Silverman M. Vaccination as risk factors for wheezing disorders. Lancet. 2001; 358: 1186.
[20] Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunization program and sudden unexpected death in infancy: case-control study. BMJ. 2001; 322: 822.
[21] Zent O, Arras-Reiter C, Broeker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations - a postmarketing surveillance review. Eur J Pediatr. 2002; 161: 21-5.
[22] Lopukhov PD, Briko NI, Khaldin AA, Tsapkova NN, Lupashko OV. Papillomavirus infection: principle characteristics, clinical manifestations, vaccine prophylaxis, Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2016; 1: 71-8.
[23] HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS, EMA/788882/2015, 12/01/2016.
[24] WHO 2012, Datii disponibili sul sito: http://globocan.iarc.fr/Pages/bar_sex_site_sel.aspx [Cited 17 December 2014] European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in European Union countries - an update. 2012.
[25] Product Information human Cervarix®, WC500024632. Documento disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu.
[26] Product Information human Gardasil®, WC500021142, Documento disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu.
[27] Product Information human Gardasil9®, WC50018911, Documento disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu.
[28] Angelo MG, David MP, Zima J et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014; 23: 466-79.
[29] Khatun S, Akram Hussain SM, Chowdhury S et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine: a randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh. Jpn J Clin Oncol. 2012; 42: 36-41.
[30] Weber SK, Schlagenhauf P. Childhood vaccination associated adverse events by sex: A literature review. Travel Med Infect Dis. 2014; 12: 459-80.
[31] Gasparini R, Bonanni P, Levi M, et al. Safety and tolerability of bivalent HPV vaccine: an Italian post-licensure study. Hum Vaccin. 2011; 7 (Suppl.): 136-46.
[32] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination. MMWR Recomm Rep. 2014; 63(RR-05): 1-30.
[33] Medina DM, Valencia A, de Velasquez A et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. J Adolescent Health. 2010; 46: 414-21.
[34] Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. The Lancet. 2014; 384: 2213-27.
[35] Block SL, Brown DR, Chatterjee A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) l1 virus-like particle vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 95-101.
[36] Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26: 201-9.
[37] Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. BMC Infect Dis. 2011; 11: 13.
[38] Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. Vaccine. 2009; 27: 7270-81.
[39] Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. Drug Saf. 2013; 36: 393-412.
[40] Assessment report: Gardasil 9, EMA/CHMP/76591/2015, 26/03/2015.
[41] Van Klooster TM, Kemmeren JM, Van Der Maas NA, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. Vaccine. 2011; 29: 4601-7.
[42] Levi M, Bonanni P, Burroni E et al. Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25-year-old Tuscan women. Hum Vaccin Immunother. 2013; 9: 1407-12.

[43] Klein NP, Hansen J, Chao C et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166 : 1140-8.
[44] Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Post licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. Jama. 2009; 302: 750-7.
[45] Labadie J. Post licensure safety evaluation of human papilloma virus vaccines. Int J Risk Saf Med. 2011; 23: 103-12.
[46] HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS, EMA/749763/2015, 20/11/2015.
[47] Assessment report, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), EMA/762033/2015, 11/11/2015.
[48] Dati disponibili sul sito: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+78518.
[49] Dati disponibili sul sito: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+45651.
[50] Dati disponibili sul sito: https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FDAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+12079786.
[51] Schwarz TF, Huang LM, Lin TY et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10-14 year old girls: Open six-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33: 1255-61.
[52] Klein NP, Hansen J, Chao C et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166: 1140-8.
[53] Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine. 2011; 29: 8279-84.
[54] Harris T, Williams DM, Fediurek J et al. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. Vaccine. 2014; 32: 1061-6.
[55] Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013; 347: f5906.
[56] Scheller NM, Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and the risk of venous thromboembolism. Jama. 2014; 312: 187-8.
[57] Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2014; 13: 736-41.
[58] Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from vaccine adverse event reporting system. 2006-2009. Vaccine. 2011; 29: 886-973.
[59] Ojha RP, Jackson BE, Tota JE et al. Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States. Hum Vaccin Immunother. 2014; 10: 232-7.
[60] Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014; 23: 456-65.
[61] Slade BA, Gee J, Broder KR, Vellozzi C. Comment on the contribution by Souayah et al. Guillain-Barre syndrome after Gardasil vaccination: data from Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2009. Vaccine. 2011; 29: 865-6.
[62] Chao C, Klein NP, Velicer CM et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. J Intern Med. 2012; 271: 193-203.
[63] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine safety: centers for Disease Control and Prevention. Documento disponibile sul sito: http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/Index. html#data [Cited 17 December 2014].
[64] Gee J, Naleway A, Shui I et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. Vaccine. 2011; 29: 8279-84.
[65] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. J Intern Med. 2014; 275: 398-408.
[66] Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. Arthritis Rheum. 2004; 50: 3619-25.
[67] Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? Lupus. 2012; 21: 158-61.
[68] Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, et al. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2013; 32: 1301-7.
[69] Soybilgic A, Onel KB, Utset T et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female systemic lupus erythematosus patients aged 12 to 26 years. Pediatr Rheumatol Online J. 2013; 11: 29.
[70] Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. Acta Reumatol Port. 2016: 41: 184-190.
[71] Zhu FC, Chen W, Hu YM et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial. Int J Cancer. 2014; 135: 2612-22.
[72] Harris T, Williams DM, Fediurek J et al. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. Vaccine. 2014; 32: 1061-6.
[73] Michela Stillo, Paloma Carrillo Santisteve & Pier Luigi Lopalco. Safety of human papillomavirus vaccines: a review, Expert Opin. Drug Saf. 2015; 14.