

## **Sintesi**

### **Review scientifica sugli Integratori Alimentari**

*I riferimenti bibliografici sono riportati nel Dossier completo*

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

*Dr.a Franca Marangoni, Responsabile Ricerca Nutrition Foundation of Italy*

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'Italia è uno dei Paesi con il tasso di invecchiamento della popolazione più intenso e veloce a livello mondiale, come dimostra l'incremento costante della vita media che ha portato nel 2013 l'aspettativa di vita alla nascita a 82,9 anni in media (80,3 per gli uomini e 85,2 anni per le donne), superiore quindi rispettivamente di 2,5 anni e 1,9 anni alla media europea. Tutto ciò comporta una crescita progressiva della popolazione con più di 60 anni, che dal 12,2% della popolazione complessiva nel 1950 è passata al 27,2% nel 2013. Tra i paesi europei l'Italia si distingue tra l'altro per la più alta percentuale della popolazione con più di 65 anni: 21,4% contro una media europea del 18,5%.

Il progressivo invecchiamento della popolazione comporta, con frequenza crescente, la comparsa di malattie cronico degenerative, attribuibili in primo luogo al fatto che l'evoluzione non ha "progettato" l'organismo umano per vivere così a lungo. E' un problema che riguarda da vicino l'Italia, nella quale l'aspettativa di vita in buona salute all'età di 65 anni è tra le più basse d'Europa.

In questo contesto rivestono particolare importanza gli interventi di carattere preventivo basati sulla conoscenza e sul controllo dei fattori di rischio delle patologie più diffuse, soprattutto se rivolti ad una popolazione generale che dimostra sempre maggiore attenzione ai benefici derivanti da stili di vita e alimentari corretti ed è alla ricerca costante di informazioni sempre più dettagliate sulle caratteristiche funzionali di alimenti e nutrienti.

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

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

Il mantenimento di un adeguato "turnover" delle proteine, indispensabile per la formazione e il mantenimento di organi e tessuti, è stato riconosciuto essere 2-3 volte maggiore rispetto alla quota proteica assunta con la dieta; la biodisponibilità, ovvero il buon utilizzo da parte dell'organismo delle varie sostanze, e soprattutto di vitamine e minerali viene considerata determinante per le funzioni ad essi associate; la protezione di cellule (DNA, proteine, lipidi) e delle lipoproteine LDL dallo stress ossidativo è stata riconosciuta come effetto fisiologico benefico; per la fluidità delle membrane di cellule e vasi sono stati accertati gli effetti positivi; gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-6 e della serie omega-3 sono definiti essenziali per l'organismo che non è in grado di sintetizzare *de novo* i precursori (acido linoleico e alfa-linolenico) e che deve quindi introdurli con la dieta in quantità definite.

Da un punto di vista fisiologico vi sono poi alcuni aspetti di particolare interesse, emersi dagli studi più recenti ma non per questo meno solidi. E' il caso del microbiota (il complesso dei microrganismi intestinali) e dei geni relativi (microbioma): sempre più evidenze infatti supportano il ruolo importante nella modulazione della salute a diversi livelli, compreso il controllo della funzione immunitaria e della risposta infiammatoria, già definiti da EFSA effetti fisiologici positivi.

Sebbene l'adozione di uno stile alimentare vario ed equilibrato, specie in persone fisicamente attive, sia ritenuto sufficiente per garantire alla popolazione generale sana tutti i nutrienti necessari, sempre più osservazioni epidemiologiche supportano la necessità di una maggiore attenzione alla copertura del

fabbisogno nutrizionale e al sostegno delle funzioni fisiologiche dell'organismo anche nei paesi maggiormente industrializzati.

Nelle condizioni di aumentato fabbisogno o di apporto inadeguato di nutrienti con la dieta, gli integratori rappresentano una valida e sicura opportunità per favorire l'assunzione ottimale di uno o più sostanze e/o il sostegno di funzioni fisiologiche. Contribuendo in alcuni casi anche alla prevenzione di fattori di rischio di malattia, come ormai dimostrano numerose osservazioni epidemiologiche condotte in popolazioni numerose.

Nell'integrazione finalizzata al mantenimento dei livelli fisiologici di micronutrienti, trovano anche largo impiego i prodotti a base di mix di più vitamine e/o minerali. La sicurezza d'uso di tali prodotti è confermata dai risultati di una metanalisi di 21 studi clinici randomizzati, che ha evidenziato come il consumo di multivitaminici-multiminerali corrisponda all'assunzione dei vari micronutrienti a livelli adeguati ma ben al di sotto dei valori soglia, per periodi di tempo più prolungati rispetto ai corrispondenti singoli componenti, in associazione con una migliore qualità della vita in generale e l'adozione di alimentazione e stili di vita più sani. Lo studio più importante tra quelli inclusi nella metanalisi è sicuramente il Physicians' Health Study II, un trial clinico controllato, condotto in una popolazione di più di 14.000 medici americani, di 50 anni o più al momento del reclutamento, seguiti per circa 11 anni. Al termine del periodo di osservazione, la supplementazione con un multivitaminico è risultata associata alla riduzione modesta, ma significativa, del rischio di tumori, soprattutto tra i soggetti in età più avanzata (70 anni e oltre), confermando ancora una volta il ruolo dell'integrazione con vitamine e minerali in età geriatrica (Gaziano et al., 2012). Gli autori dello studio sottolineano l'importanza di questi dati, che supportano i benefici della supplementazione anche in una popolazione come quella dei medici, che già si caratterizza per l'attenzione e l'adesione a corretti stili alimentari e di vita.

### **Qualità e sicurezza degli integratori alimentari**

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

In Europa, la direttiva 2002/46 / CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 10 giugno 2002 stabilì norme che armonizzassero l'etichettatura e composizione degli integratori alimentari con le norme specifiche per le vitamine e i minerali. Ciò ha permesso la circolazione di prodotti sicuri e adeguatamente etichettati all'interno del mercato dell'UE, affinché i consumatori potessero fare scelte consapevoli.

In Italia la normativa è stata recepita e attuata con il decreto legislativo n. 169 del 21 maggio 2004, che ha normalizzato il ruolo e la finalizzazione degli integratori alimentari.

Al fine di tutelare la sicurezza del consumatore nell'assunzione di vitamine, minerali e sostanze diverse, sono state definite le dosi massime giornaliere da parte del Ministero della Salute, per garantirne un'assunzione corretta e sicura. Nel caso di piante ed estratti, il Ministero della Salute ha definito liste positive ed eventuali avvertenze, sempre tenendo fermo l'obiettivo di garantirne la sicurezza d'uso ed evitare eventuali effetti indesiderati.

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

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

Dal 2002 l'EFSA è l'istituzione di riferimento per la valutazione del rischio per la sicurezza di alimenti e mangimi nell'UE. EFSA, con un considerevole impegno scientifico e di verifica, garantisce ai consumatori europei un elevato livello di protezione, anche per quel che concerne gli integratori alimentari. L'inclusione di sostanze vitaminiche e minerali negli elenchi può essere presa in considerazione solo dopo che l'EFSA ha effettuato la valutazione di un adeguato fascicolo scientifico contenente informazioni sulla sicurezza e sulla biodisponibilità della singola sostanza. Le aziende che desiderano commercializzare una sostanza non inclusa nell'elenco consentito devono presentare apposita domanda alla Commissione europea.

La Commissione europea ha chiesto all'EFSA di valutare la sicurezza e la biodisponibilità delle fonti di nutrienti proposte, in aggiunta all'elenco delle sostanze consentite nell'allegato II della direttiva sugli

integratori alimentari. A luglio 2009, l'EFSA ha completato la prima valutazione esaustiva delle sostanze usate come fonti di vitamine e minerali negli integratori alimentari attualmente venduti nell'UE. Basandosi sul lavoro svolto dall'EFSA, la Commissione europea ha riveduto l'elenco delle sostanze vitaminiche o minerali consentiti che possono essere aggiunte agli integratori alimentari.

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

Il gruppo di esperti scientifici dell'EFSA sui prodotti dietetici, l'alimentazione e le allergie (NDA) ha compiuto un'approfondita valutazione dei possibili effetti indesiderati di singoli nutrienti a dosi che superano il fabbisogno alimentare e, laddove possibile, ha identificato gli apporti massimi consigliabili.

Gli integratori alimentari contenenti estratti o derivati vegetali destinati alla vendita nell'Unione Europea devono essere conformi ai requisiti previsti dalla legislazione alimentare dell'UE per quanto riguarda composizione, etichettatura, qualità e sicurezza. Per formulazioni che contengono estratti vegetali è richiesta corrispondenza fra etichetta e preparazione sia in termini quantitativi sia qualitativi per i suoi componenti biologicamente attivi. Per valutare la sicurezza di un integratore alimentare contenente estratti vegetali o preparazioni botaniche devono essere considerati sia i rischi di sicurezza intrinseci della pianta sia il suo processo di fabbricazione (selezione della materia prima e buone pratiche di produzione, rintracciabilità del materiale vegetale, utilizzo di organismi geneticamente modificati, adulterazioni, contaminazioni e integrità della parte di pianta impiegata, presenza di contaminanti e prodotti fitosanitari, estratti titolati e standardizzati, additivi, tempo di conservazione degli integratori).

La forza del sistema di sicurezza italiano per alimenti ed integratori è diventato un punto di riferimento per molti Paesi, non solo europei, che lo stanno adottando. Il nostro sistema è strutturato secondo un modello "one health" dove la visione è unitaria, quindi una sola salute che include tutta la catena alimentare, con il ciclo di vita di vegetali e animali arrivando all'uomo. E' un processo pianificato e controllato dai campi alla tavola, attuato sulla base delle direttive e regolamenti UE. I produttori di integratori alimentari vantano un elevato standard produttivo ed un efficiente sistema di assicurazione della qualità che li colloca ai primi posti in Europa.

## **Integratori a base di erbe**

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

I prodotti contenenti ingredienti botanici trovano un largo consenso nella popolazione generale e sempre più entrano a far parte delle abitudini quotidiane. I prodotti con ingredienti vegetali o loro derivati rientrano in varie categorie, che possono essere regolamentate diversamente in vari paesi, inclusi quelli della Comunità Europea. Principalmente sono prodotti regolamentati dalla legislazione del farmaco (principi attivi di origine vegetale da lungo tempo conosciuti ed utilizzati nella medicina convenzionale), prodotti regolamentati dalla legislazione alimentare (alimenti vegetali come tali, gli alimenti funzionali e gli integratori alimentari) e dispositivi medici (es soluzioni oftalmiche idratanti che contengono per lo più camomilla, calendula, fiordaliso ma anche eufrasia e mirtillo; liquidi utilizzati nella cura delle lenti a contatto; colluttori utilizzati per il trattamento delle infiammazioni gengivali e delle afte).

Esistono diverse problematiche relative agli integratori contenenti *botanicals*; certamente una delle più critiche è rappresentata dalle diverse liste di ingredienti ammessi. Un importante sforzo fatto da tre paesi europei nel tentativo di uniformare le proprie liste - Belgio, Francia e Italia - ha portato alla definizione dell'acronimo BELFRIT che sta ad indicare la lista condivisa di *botanicals* ammessi nella categoria degli integratori alimentari. Il Ministero della Salute con il Decreto del 27 Marzo 2014 ha modificato il precedente decreto del 9 Luglio 2012 per includere anche la lista BELFRIT, che specifica il nome botanico delle piante autorizzate, la famiglia di appartenenza, i sinonimi e le parti impiegate secondo la tradizione d'uso.

Per inquadrare il mercato degli integratori a base di piante a livello europeo e italiano, è utile considerare i risultati dell'indagine effettuata nell'ambito del Progetto PlantLIBRA che ha consentito di ottenere numerosissime informazioni relativamente ai consumatori. Lo studio ha coinvolto 2400 consumatori reclutati in 6 paesi europei (Finlandia, Germania, Italia, Romania, Spagna, UK), a partire da circa 12.000 persone adulte contattate. L'indagine ha coinvolto 4 città per ogni paese scelte in base alla localizzazione geografica; in Italia: Milano, Venezia, Roma e Catania.

Ne è risultato che il profilo del consumatore di integratori a base di erbe è mediamente colto e ha uno sano stile di vita: il 71% ha un livello di istruzione medio o alto (59 e 22%, rispettivamente); il 63% fa attività

fisica moderata (51%) o elevata (12%); il 65% è normopeso, il 26% sovrappeso e il 6% obeso; il 48% non fuma, il 22% è costituito da ex-fumatori e il 30% da fumatori. Per quanto riguarda le piante più richieste troviamo: Aloe, Finocchio, Valeriana, Ginseng, Mirtillo, Passiflora, Melissa, Guaranà, Tarassaco, Carciofo. Importante segnalare che le rivendite principali di integratori alimentari con piante in Italia è rappresentata dalle erboristerie e negozi simili (64% contro il 54.8% dell'intero studio), a conferma della fiducia del consumatore nei responsabili di questi esercizi commerciali.

In parallelo, in Italia l'erborista è il professionista a cui più frequentemente il consumatore chiede consigli sull'uso di questi prodotti. Interrogati sulla soddisfazione derivante dall'uso degli integratori alimentari segnalati, i consumatori italiani dell'indagine PlantLIBRA hanno dichiarato di aver tratto beneficio: sempre 31%; qualche volta 56%; raramente 9%; mai 1%; non so 3%. ([www.plantlibra.eu](http://www.plantlibra.eu)) e [http://www.eurofir.org/plantlibra/wp-content/uploads/sites/2/2014/09/SURVEY-brochure-book-final\\_230514-FIN1.pdf](http://www.eurofir.org/plantlibra/wp-content/uploads/sites/2/2014/09/SURVEY-brochure-book-final_230514-FIN1.pdf)

A titolo di esempio, di seguito viene riportato un breve focus sulle caratteristiche di quattro piante che hanno lunga tradizione d'uso e sono risultate tra le più frequentemente presenti nei prodotti segnalati dai consumatori Italiani nell'indagine di PlantLIBRA.

#### La *Cassia angustifolia* (senna)

Le foglie e i frutti della senna erano utilizzati per la regolarità del transito intestinale già nel 9-10° secolo DC dagli Arabi. E' attualmente inclusa dal Ministero della Salute Italiano nella lista delle piante utilizzabili negli integratori alimentari e il suo utilizzo viene associato (foglie e frutto) ad un miglioramento della "regolarità del transito intestinale".

#### L'*Echinacea purpurea* e l'*E. angustifolia*

Comunemente note come echinacea, sono incluse nella lista delle piante ammesse dal Ministero della Salute Italiano negli integratori alimentari. Le parti utilizzabili sono i derivati delle parti aeree e delle radici ai quali si possono associare le seguenti attività fisiologiche: "Naturali difese dell'organismo. Funzionalità delle vie urinarie. Funzionalità delle prime vie respiratorie". Le piante sono incluse anche nella lista BELFRIT. Originaria delle zone temperate del Nord America, dove veniva originariamente impiegata dagli indigeni per favorire la cicatrizzazione e curare le ferite da morsi di serpente, è una pianta che ha riscosso molto interesse da parte dei ricercatori e sono stati pubblicati tantissimi lavori che illustrano risultati di studi sia in vitro sia in vivo, con risultati promettenti sulle affezioni respiratorie e sul sistema immunitario.

#### Il *Panax ginseng*

Noto come ginseng, è stato incluso dal Ministero della Salute Italiano nella lista delle piante utilizzabili negli integratori alimentari. Le parti ammesse sono le foglie e le radici. L'utilizzo delle radici viene associato alle seguenti attività salutistiche: tonico-adattogeno, antiossidante, tonico (stanchezza fisica, mentale), metabolismo dei carboidrati. La pianta è inclusa nella lista BELFRIT, e sono ammesse radici, foglie, e bacche. Originario della Corea e della Cina, la sua coltivazione si è enormemente estesa raggiungendo anche gli Stati Uniti. Le radici sono usate da più di 2000 anni e le potenziali applicazioni sono numerosissime come dimostra lo stesso nome che significa "panacea per tutti i mali". Sebbene i dati derivanti da studi nell'uomo non siano sempre concordi, si ritiene che il ginseng possa migliorare la resistenza alla fatica e promuovere i processi cognitivi, intervenendo sull'astenia. È ampiamente utilizzato nelle medicine tradizionali e in particolare in quella cinese, giapponese e coreana.

#### La *Valeriana officinalis*

Comunemente consociata come valeriana, è inclusa nella lista delle piante ammesse dal Ministero della Salute Italiano negli integratori alimentari. Le parti utilizzabili sono i derivati delle radici e del rizoma, ai quali si possono associare le seguenti attività fisiologiche: "Rilassamento (sonno; in caso di stress)". La pianta è ugualmente inclusa nella lista BELFRIT. La valeriana ha trovato impiego in molte aree geografiche e in particolare in Europa, nel Nord America e in Asia (soprattutto in Giappone); conosciuta da più di 2000 anni, come dimostrano le citazioni di Dioscoride e Galeno, la valeriana viene tradizionalmente impiegata per la riduzione degli stati ansiogeni e per combattere l'insonnia.

## **Integratori con probiotici**

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

Oggi si può considerare condivisa dalla comunità scientifica internazionale la definizione di probiotici come microrganismi vivi e vitali al momento dell'uso, la cui efficacia è legata al consumo di una "adeguata quantità" e il cui uso deve portare un beneficio per la salute o il benessere (FAO/OMS, 2001).

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

Per quanto riguarda la possibilità di comunicare al consumatore europeo le proprietà benefiche dei probiotici, il Reg 1924/2006 aveva suscitato molte speranze, stante la grande attività di ricerca svolta in Europa, lo sviluppo e la messa in commercio di molti prodotti, alimenti e integratori, a base di probiotici. Sorprendentemente però, di oltre 200 domande fino ad oggi presentate per l'ottenimento di claims per prodotti contenenti probiotici, nessuna è riuscita a superare il vaglio di EFSA. Circa il 75% delle valutazioni negative motiva il rigetto con non sufficiente o non corretta caratterizzazione dei microrganismi usati.

L'unica Opinione di EFSA positiva per le colture batteriche benefiche è quella relativa all'azione idrolitica sul lattosio delle colture batteriche usate per produrre lo yogurt, recepita e tradotta nel claim: *"Live cultures in yoghurt or fermented milk improve lactose digestion of the product in individuals who have difficulty digesting"*.

Risulta paradossale che, a fronte dell'imponente quantità di ricerca e di sviluppo svolta prevalentemente in Europa, l'unico claim ammesso sia quello relativo a una proprietà benefica nota fin dagli anni '50 del secolo scorso. Attualmente lo stato della ricerca, per quanto riguarda alcuni dei claims ammissibili per i probiotici, alla luce delle nuove Linee Guida EFSA, è focalizzato su:

### "Claims sul discomfort gastro-intestinale"

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

- adulti: le persone affette da Sindrome da Colon Irritabile (IBS -Irritable Bowel Syndrome)
- età pediatrica: neonati con coliche gassose.

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

### "Claims sulle difese immunitarie contro gli agenti patogeni"

Le linee di ricerca che, secondo EFSA, possono servire a supportare la richiesta di un claim relativo alla difesa contro agenti patogeni sono indirizzate su infezioni, vaccinazione e attività antibatterica nell'uomo.

In questi ambiti, i probiotici si sono rivelati utili nella riduzione delle infezioni delle vie respiratorie superiori e nell'incidenza delle infezioni da Clostridium difficile (CDAD).

### "Claims relativi al benefico cambiamento nella risposta agli allergeni"

L'indicazione di una azione benefica dei probiotici esiste ma la sua trasformazione in una chiara e netta indicazione d'uso deve ricevere un più forte supporto scientifico, meglio finalizzato alle richieste degli enti regolatori. In conclusione, si delinea una profonda divisione fra le convinzioni del mondo accademico e della ricerca e gli esiti della valutazione ai fini regolatori. Dall'altra parte le autorità regolatorie applicano una elevata dose di prudenza nel valutare l'uso di indicazioni sulla salute da parte degli alimenti; poiché contrariamente al farmaco, l'alimento è di libero accesso al consumatore, senza nessun controllo medico.

Inoltre il settore degli alimenti basa la valutazione della sicurezza principalmente sulla "lunga storia d'uso sicuro" e le innovazioni hanno sempre avuto vita difficile. Vi è la necessità di una nuova fase della ricerca applicata al settore degli alimenti che aspirino a utilizzare indicazioni sulla salute.

Gli effetti sul mantenimento del benessere individuale a lungo termine e, più ancora, le possibili azioni di tipo quasi farmacologico in molteplici settori, promettono di aprire scenari di notevole impatto sulla salute, a costi tra l'altro notevolmente contenuti.

In conclusione, le principali evidenze su cui c'è maggiore consenso scientifico, alla luce attuale delle conoscenze:

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

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

*Prof. Vincenzo de Leo, dr.a Valentina Cappelli, dr.a Alessandra Di Sabatino, Dipartimento di Medicina Molecolare e Dello Sviluppo, Sezione di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Siena*

In Italia le donne rappresentano il 51% della popolazione, pari a 30 milioni. La donna di oggi ha uno stile di vita che la espone a fattori di rischio importanti: stress, alimentazione irregolare, scarsa attività fisica e fumo rappresentano i principali elementi che incidono negativamente sulla salute. Il benessere psicofisico di una persona passa attraverso un equilibrio nell'alimentazione accompagnato da una regolare attività fisica.

Nella vita di una donna vi sono diversi periodi in cui il cambiamento fisiologico è particolarmente delicato; è pertanto necessario prestare particolare attenzione a soddisfare le necessità nutrizionali, in modo da mantenere una condizione di benessere generale. Gli studi sugli apporti nutrizionali evidenziano spesso nelle donne una carenza cronica di alcuni elementi come ferro, acido folico, calcio, magnesio e vitamine, sia durante il periodo adolescenziale che in età adulta.

La donna che desidera una gravidanza dovrebbe, quindi, prepararsi per tempo a questo importante evento dal momento che l'apporto di integratori alimentari contenenti vitamine e sali minerali è molto più utile per la salute della madre e del nascituro se assunti prima dell'inizio del periodo gestazionale.

Integratori alimentari contenenti specifiche sostanze naturali vengono utilizzati anche per trattare alcuni sintomi quali la dismenorrea e la sindrome premestruale durante la vita fertile ed ancora di più in menopausa, in particolare da quando la terapia ormonale sostitutiva è stata quasi del tutto abbandonata. La somministrazione di sostanze naturali contenenti fitoestrogeni di differente origine vegetale in associazione a sostanze come calcio, vit. D, agnocasto, iperico, per citarne alcune, sono in grado di contrastare in un'alta percentuale di casi i principali sintomi neurovegetativi che colpiscono la donna in questa delicata fase della loro vita.

#### Pubertà e adolescenza

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

sessualità, depressione e minore calcificazione della massa ossea.

La Vit. D, giocando un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo del calcio e del fosforo, ha un ruolo fondamentale nel metabolismo osseo. Esistono solo pochi alimenti che possono rappresentare una fonte di assunzione di Vit. D e tra questi il pesce azzurro, il tuorlo d'uovo, le noccioline e alcuni funghi.

Anche il calcio è necessario per l'accrescimento osseo e la sua assunzione durante l'infanzia e l'adolescenza influenza il raggiungimento del picco di massa ossea. Circa il 99% del calcio si trova nello scheletro e l'assorbimento avviene sia passivamente che attivamente attraverso la vitamina D. La dose raccomandata di calcio per i preadolescenti e gli adolescenti dai 9 ai 18 anni è di 1300 mg/die: 240 ml di latte forniscono circa 300 mg di calcio. Altre fonti sono rappresentate dalle verdure a foglia verde, dai legumi, dalle noccioline e dai succhi di frutta. Il magnesio è un altro componente importante della massa ossea. Oltre all'accrescimento osseo e alla salute dello scheletro è importante che le ragazze abbiano una percentuale di grasso sufficiente a garantire una regolarità mestruale. Avere un ciclo regolare vuol dire produrre concentrazioni ormonali ed in particolare di estrogeni in grado di garantire un buon equilibrio psico-fisico. In questa fase è utile un'integrazione di aminoacidi e vitamine del complesso B oltre ai sali minerali.

#### Dismenorrea

Per contrastare il disturbo della dismenorrea (il dolore mestruale senza la presenza di una patologia pelvica) e gli effetti collaterali legati all'uso di FANS, è aumentato esponenzialmente negli ultimi anni l'utilizzo di sostanze naturali alternative. Ne è un esempio la cannella, che in recenti studi su studentesse con dismenorrea primaria ha fatto rilevare una riduzione significativa dell'intensità del sanguinamento e del dolore pelvico. Altre sostanze naturali utilizzabile sono il finocchio e l'aneto, che stimolano l'appetito, hanno proprietà digestive, lassative ed anti-spastiche.

Recenti studi hanno evidenziato che anche la vitamina E può essere utilizzata nel trattamento della dismenorrea primaria, grazie alle sua attività anti-ossidante.

#### La sindrome premestruale (PMS)

Affligge milioni di donne; è stato infatti stimato che l'80-90% delle donne in età riproduttiva ne sia affetta e che il 3-8% di queste lamenti una sintomatologia severa. Questo disturbo consiste in una serie di sintomi fisici, emotivi e comportamentali come fatica, irritabilità, edema, ansia, tensione mammaria, sbalzi d'umore, depressione, acne, aumentato appetito, cefalea, scarsa concentrazione, sintomi gastrointestinali, vampate.

Oltre al trattamento farmacologico tradizionale, sono stati proposti trattamenti a base di vitamine, che sono risultati essere sicuri, ed efficaci. In uno studio randomizzato doppio cieco è stato visto che la somministrazione di vit. B1 riduce i sintomi fisici e psichici della PMS rispetto al placebo.

Anche la vit. B6, aumentando i livelli di serotonina e dopamina, può avere un ruolo centrale nel trattamento della PMS.

#### Prevenzione e trattamento della cellulite

Il termine cellulite ci si riferisce ad una locale alterazione del rilievo cutaneo che acquisisce un aspetto a buccia d'arancia. Questa alterazione si forma poiché i lobuli di grasso sporgono fuori dalla struttura di collagene e penetrano nel derma. Il problema, che inizia solitamente nel periodo dell'adolescenza, è presente a vari gradi in circa il 90% delle donne. Come prevenzione e trattamento della cellulite si utilizzano preparazioni fitoterapiche che hanno un effetto sul tessuto adiposo, sul tessuto connettivo e migliorano la microcircolazione. Possono essere usati per via orale, a livello topico o per via transdermica. Gli ingredienti possono essere la caffeina, il retinolo, la forskolina (*Coleus forskohlii*), il loto (*Nelumbo nucifera*), la carnitina e l'escina.

#### Uso dei contraccettivi orali

L'uso di contraccettivi orali può causare sintomi di ritenzione idrica, edema ed aumento di peso corporeo: la centella asiatica, attiva sul microcircolo, può migliorare segni e sintomi di ipertensione venosa ed edema e svolgere effetti benefici sul sistema venoso e sul tessuto connettivo.

#### Pre gravidanza

Il giusto apporto di micro e macronutrienti preserva da patologie quali il parto pretermine, il basso peso alla nascita e supporta la salute della donna durante la gestazione. I micronutrienti sembrano avere effetto sulla gravidanza tramite la loro influenza su enzimi, trascrizione e trasduzione del segnale. Negli anni passati studi clinici hanno dimostrato come l'uso di multivitaminici in epoca preconcezionale fossero protettivi nei confronti di patologie gravidiche quali la preeclampsia, i rallentamenti di crescita ed il parto pretermine

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.

E' stimato inoltre che il 41,8% delle gravide di tutto il mondo sia anemico. Di queste circa la metà hanno un'anemia da carenza di ferro, mentre nell'altro 50% le cause di anemia sono da ricercarsi in stati carenziali di folato, vitamina B12 o vitamina A, infezioni croniche e disturbi ad esse correlati. Tra le varie vitamine assumono particolare rilievo quelle del complesso B, la vit. A e D, l'acido folico o vit. B9. Il contenuto in minerali di un integratore da somministrare in gravidanza rappresenta un punto di forza in quanto minerali come il calcio, magnesio, fosforo e zinco rappresentano elementi indispensabili per la formazione dello scheletro fetale e per il mantenimento dell'integrità di quello materno; non va trascurato l'apporto del ferro e in concentrazioni adeguate.

### Menopausa

Il decremento dei livelli di estrogeni a partire dal periodo peri-menopausale fino alla menopausa conclamata si accompagna ad un'alterata funzione di molti sistemi della donna, in particolare la termoregolazione e la stabilità vasomotoria. Alcuni fattori legati alla menopausa influenzano inoltre la percezione di qualità della vita da parte delle donne. Alcuni sono sintomi tipici della carenza estrogenica, come i sintomi vasomotori o e i disturbi del sonno, i disturbi del trofismo urogenitale quali irritazione, secchezza vaginale, disturbi della minzione; altri disturbi psicologici ed emotivi. Le modificazioni dell'immagine corporea, con l'atrofia cutanea, l'aumento ponderale e la distribuzione addominale del grasso corporeo sono in parte legati alla carenza di estrogeni e possono avere ripercussioni negative nella vita sociale e interpersonale delle donne.

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

Un sintomo fastidioso che spesso si associa alle vampate in un gran numero di donne è rappresentato da uno stato d'ansia che spesso induce un profondo stato di prostrazione psicologica. Per quanto riguarda questo sintomo sono ben conosciute le spiccate proprietà anti-ansio gene dell'estratto di magnolia, che ha proprietà tranquillanti e rasserenanti senza però provocare sonnolenza nelle ore diurne, effetti collaterali che invece caratterizzano gli ansiolitici. Durante la menopausa il decremento cronico dei livelli estrogenici riduce il trofismo e peggiora la qualità della vita di relazione: a questo scopo la terapia locale a base di estrogeni è funzionale per recuperare il trofismo vaginale, ma sono state messe a punto ulteriori soluzioni più naturali. È stato studiato l'utilizzo della vit. D in numerose ricerche che evidenziano come tale vitamina, in preparati con lubrificanti vaginali, abbia un effetto protettivo sulla atrofia in post-menopausa.

Inoltre, recentemente, sono stati messi a punto preparati a base di lattobacilli da soli, come il Lactobacillo Plantarum, o in associazione con Lattoferrina, in grado di ripristinare un equilibrio in termini di flora vaginale.

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

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

L'invecchiamento è un processo irreversibile correlato all'assetto genetico che comporta un incremento alla suscettibilità individuale di malattia; è un processo fisiologico ben distinto e spesso contrapposto alla malattia acquisita. I processi involutivi dell'invecchiamento molto spesso si instaurano sin dalla nascita. Un esempio fra i più eclatanti: il sistema nervoso centrale è composto all'origine da circa cento miliardi di neuroni, che si riducono al 50% alla morte di un individuo di 75-80 anni non affetto da patologie cerebrali. Il dato, però, più significativo è che la perdita avviene in modo pressoché costante sin dai primi periodi di vita.

Da un punto di vista biochimico le evidenze sulle quali si sono concentrati gli studi sono l'aumento dei processi perossidativi e dell'infiammazione silente nel corso degli anni e questo, in tutte le cellule dei nostri tessuti, verrebbe a determinare una sorta di spirale di eventi metabolici tra loro concatenati che ci portano ad invecchiare.

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

Si parla di stress ossidativo quando si viene a creare uno squilibrio tra sostanze ossidanti e sostanze antiossidanti di protezione presenti nel nostro organismo, con eccesso delle sostanze ossidanti. Lo stress ossidativo può essere dovuto ad un aumento della velocità con cui vengono prodotti i ROS (radicali liberi dell'ossigeno) e/o ad un declino dei sistemi di difesa antiossidante; tale processo è accelerato da diversi fattori: inquinamento atmosferico, scorretta alimentazione, fumo, esposizione a radiazioni ionizzanti e a prodotti chimici, attività fisica intensa, sedentarietà, traumatismi, infezioni, intossicazioni. Nel corso degli anni, e questo in tutte le cellule dei nostri tessuti, si assiste all'aumento dei processi perossidativi e della così detta "infiammazione silente". Questo fenomeno è stato riconosciuto di recente dal mondo scientifico come primo mezzo di difesa che l'organismo mette in atto per inattivare un agente esterno (virus, batteri, allergeni ambientali, ecc.) e limitare il danno tissutale; ciò tramite l'attivazione del sistema immunitario.

L'infiammazione silente è un particolare stato infiammatorio di bassa intensità ma cronico, prolungato nel tempo, che rimane asintomatico anche per decenni e che può portare ad un esaurimento del sistema immunitario. Nell'infiammazione silente vi sono reazioni biochimiche caotiche che determinano, nei tessuti interessati, il rilascio di nuovi radicali liberi che, a loro volta, promuovono nuovamente il processo infiammatorio, innescandosi, così, una propagazione dell'infiammazione e dello stress ossidativo, associato ad un costante aumento di molecole pro-infiammatorie nel nostro organismo. Alla base ci sono abitudini alimentari, stili di vita inadeguati, inquinamento ambientale, pesticidi, erbicidi, stress, fattori che conducono, anche, ad uno squilibrio ormonale.

Il maggior produttore di ROS è il mitocondrio, organello intracellulare che rappresenta il vero e proprio motore della cellula: con il passare degli anni, i mitocondri diventano meno efficienti e meno numerosi. Essi, a seguito dei ripetuti danni ossidativi indotti dai radicali liberi, producono ulteriori ROS portando ad una progressiva distruzione cellulare. La minor efficienza mitocondriale porta anche un rallentamento delle biosintesi delle macromolecole strutturali e funzionali delle nostre cellule e tale ridotta disponibilità fa sì che non ci sia più una "manutenzione" accurata della "macchina-uomo". Un tipico esempio di manutenzione inefficiente è rappresentato anche dalla alterazione della composizione strutturale della membrana cellulare con un progressivo suo "irrigidimento". La "fluidità" (irrigidimento) delle membrane è, quindi, un vero e proprio "orologio biologico" che determina il reale grado di invecchiamento metabolico-funzionale e non solo anagrafico del nostro organismo.

Di recente, l'attenzione di moltissimi ricercatori è stata attratta dall'importante ruolo del microbiota intestinale (insieme dei microrganismi che fisiologicamente vivono nel nostro intestino) e degli agenti patogeni microbici nel concorrere alla suscettibilità alla malattia e all'invecchiamento. Anche la componente genetica del microbiota (microbioma), che questo complesso di coinquilini aggiunge al nostro corpo, influirebbe in maniera determinante sullo stato di salute, o viceversa sullo stato di infiammazione e di malattia, anche al di fuori del tratto gastrointestinale.

Le caratteristiche individuali del microbiota si instaurano molto precocemente durante la vita. Infatti, entro i 3 anni di vita, in funzione dell'alimentazione attuata, dei farmaci assunti e di altri fattori che possono modulare il microbiota, esso si stabilizza (e risulta essere simile a quello dell'adulto) determinando una specie di imprinting metabolico che può essere responsabile, ad esempio, di una maggiore suscettibilità all'obesità, alla resistenza periferica all'insulina e a danni del sistema nervoso centrale.

La buona salute del microbiota è indispensabile al controllo della permeabilità intestinale (P.I.) responsabile sia all'assorbimento di acqua, minerali, nutrienti, sia della difesa nei confronti di patogeni (microrganismi, tossine, antigeni potenziali). L'aumento della P.I., oltre ad alterare l'assorbimento di acqua e nutrienti, permetterebbe ad agenti patogeni, antigeni e a tossine esogene che arrivano nel lume intestinale, di superare la barriera intestinale permettendo la propagazione dell'infiammazione silente e dello stress ossidativo dalla mucosa intestinale a livello sistemico.

Recenti ricerche hanno messo in evidenza l'importanza del microbiota nelle interazioni tra l'intestino ed il Sistema Nervoso. Il microbiota interagirebbe con il Sistema Nervoso Centrale (S.N.C.) in modo bidirezionale, con segnali neuronali, endocrini, immunitari, umorali. Si viene così, a creare un asse Brain-Gut-Microbiota in grado di legare i centri cognitivi ed emozionali del cervello con l'intestino. Nella pratica clinica, infatti, ci sono evidenze di associazione tra disordini del S.N.C. (quali ad esempio autismo, ansietà, depressione) e disordini funzionali gastrointestinali. Infine qualche utile consiglio sullo stile di vita, le abitudini alimentari e una adeguata supplementazione che possono contribuire a mantenere uno stato di buona salute e a realizzare un invecchiamento fisiologico.

#### Ridurre l'infiammazione silente ed i processi perossidativi

Una dieta antiinfiammatoria prevede una riduzione dell'assunzione di alimenti pro-infiammatori quali gli acidi grassi idrogenati (prodotti da forno, di pasticceria, prodotti da fast food, margarina, ecc.), gli acidi grassi

saturi (le carni, in particolare quelle rosse, il latte e suoi derivati: burro e formaggi) e gli acidi grassi omega-6 (da cui deriva l'acido arachidonico). Vanno privilegiati quelli monoinsaturi (es. olio di oliva) e soprattutto gli acidi grassi polinsaturi omega-3. Va perseguita una dieta antiglicante con ridotta assunzione di zuccheri semplici ad alto indice glicemico ed incremento di carboidrati integrali. Anche l'utilizzo di spezie, ricche di sostanze antiglicanti (curcuma, rosmarino, origano, zenzero) può essere utile, così come la cottura dei cibi a bassa temperatura.

#### Mantenere l'efficienza mitocondriale

Un adeguato apporto nutrizionale di nuovi integratori che apportino acido linolenico, cardiopline e/o specifici fosfolipidi precursori delle cardiopline si sta rivelando di estrema utilità a prevenire e/o riparare questi danni mitocondriali. Indispensabile anche un adeguato turnover delle proteine. Sicuramente è di utilità ricorrere ad alimenti (e/o integratori) ricchi in proteine pre-idrolizzate a basso peso molecolare di più facile digeribilità: latte e prodotti lattiero-caseari fermentati, bolliti di carni, pollame, pesce. Infine, per il corretto funzionamento dei metabolismi mitocondriali è fondamentale anche un'ottimale biodisponibilità sia delle principali vitamine del gruppo B che di quelle antiossidanti che a vario titolo sono coinvolte e che proprio dal mitocondrio vengono rigenerate e rese nuovamente disponibili.

#### **Integratori e loro ruolo nella fisiologia dell'invecchiamento cerebrale**

*Prof. Giovanni Scapagnini, Associato di Biochimica Clinica, Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso; Dr. Sergio Davinelli, Ricercatore, Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute, Università degli Studi del Molise*

Il cervello è l'organo del corpo che invecchia più velocemente e in maniera più significativa rispetto a tutti gli altri tessuti dell'organismo. Il motivo di questo fenomeno è intrinsecamente legato alla biochimica e alla funzione cerebrale. Infatti, i neuroni, le cellule principali di cui è composto il cervello, sono post-mitotiche, cioè non si duplicano né si rigenerano. Inoltre, occorre ricordare che il cervello è una struttura ad alto metabolismo cellulare: il cervello è uno degli organi del corpo che usa grandi quantitativi di ossigeno (1/3 dell'ossigeno che respiriamo è usato dal cervello) e, quindi, che produce molti radicali liberi, sostanze altamente reattive, in grado di procurare danni irreversibili a livello cellulare. Di fatto, quindi, il cervello è per sua natura estremamente esposto allo stress ossidativo e di conseguenza invecchia più precocemente di altri tessuti.

Negli ultimi anni le patologie neurodegenerative, e in particolare la malattia di Alzheimer, stanno aumentando in maniera esponenziale nei paesi industrializzati, e anche in quelli in via di sviluppo. Gli ultimi dati presentati dall'Alzheimer Association parlano di una triplicazione dei casi di Alzheimer da oggi al 2050, e per quella data si prospetta che nel mondo occidentale, un anziano su tre sia affetto da Alzheimer. Si tratta di numeri enormi, insostenibili per qualsiasi sistema sanitario. In quest'ottica, trovare delle sostanze che aumentano le difese naturali del cervello, rallentando la morte dei neuroni e prevenendo l'insorgenza di patologie cognitive, rappresenta sempre più una emergenza socio-sanitaria.

Tra le variabili ambientali, la dieta rappresenta sicuramente quella maggiormente in grado di influenzare il nostro stato di salute e la qualità dell'invecchiamento, e questo sembra essere vero anche per il cervello. L'Alzheimer Association sottolinea che, oltre alla regolare attività fisica, al controllo dei fattori di rischio cardiovascolari e al continuo "allenamento" mentale, un elemento critico nel ridurre il rischio di sviluppare deficit cognitivi e demenza durante l'invecchiamento, è giocato dalla dieta, identificando nello specifico la dieta mediterranea come la migliore strategia nutrizionale per mantenere una corretta funzione cerebrale.

Oltre al glucosio, benzina da cui dipendono le funzioni cerebrali, molti altri nutrienti essenziali, risultano fondamentali per una corretta fisiologia neuronale, come ad esempio la maggior parte delle vitamine, e in particolare quelle del gruppo B.

Il cervello è particolarmente sensibile a carenze vitaminiche, ed in particolare alcune vitamine del gruppo B, svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento della fisiologia cerebrale. La vitamina B6 aiuta a modulare la sintesi di neurotrasmettitori come serotonina e norepinefrina ed è anche coinvolta nella formazione della guaina che riveste le fibre nervose. La vitamina B12 interviene nella regolazione delle funzioni e del trofismo neuronale ed un suo deficit è causa di perdita di memoria e concentrazione, disturbi dell'umore e demenza. Le Vitamine B6 e B12 svolgono, inoltre, azioni protettive contrastando la formazione di radicali liberi, mentre l'acido Pantotenico (vit. B5) ha ottenuto dall'EFSA l'indicazione legata al mantenimento delle normali prestazioni mentali.

### Acidi grassi polinsaturi

L'acido Docosoesanoico (DHA), un omega 3 a catena lunga, è l'acido grasso insaturo più abbondante tra quelli presenti nelle membrane cellulari dei neuroni (circa il 40 % dei fosfolipidi neuronali contiene DHA). Livelli adeguati di DHA sono associati a un corretto sviluppo cerebrale nella vita fetale, e il DHA svolge, anche in età adulta, un ruolo fondamentale nella trasmissione dell'impulso nervoso. La biochimica umana non è in grado di sintetizzare questo nutriente e, quindi, la corretta composizione lipidica del nostro cervello dipende dall'assunzione con la dieta di DHA, o dei suoi precursori omega 3 a catena più corta.

Nell'uomo una dieta deficitaria in omega3 è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare declino cognitivo e numerosi disordini mentali, incluso ADHD, dislessia, demenza, depressione, disturbi bipolari e schizofrenia. Una supplementazione alimentare di DHA è stata dimostrata essere in grado di elevare i livelli cerebrali di un fondamentale fattore di crescita neuronale, il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), che svolge un ruolo importante nella plasticità neuronale, nella formazione di sinapsi, e nell'attecchimento di nuovi neuroni derivanti dalla neurogenesi. Gli omega 3 sono inoltre in grado di favorire la trasmissione nervosa e supportare il fenomeno della *long term potentiation*, meccanismo sinaptico direttamente collegato ai fenomeni di memoria e apprendimento.

### I fosfolipidi

Sono i mattoni molecolari alla base della struttura delle membrane cellulari e rappresentano siti dinamici delle funzioni di segnale e della maggior parte dei processi vitali delle cellule. Tra questi la *colina* ha una serie di importanti funzioni nella regolazione della struttura e della funzione delle membrane neuronali. L'assunzione di colina con la dieta è stata stimata tra i 300 i 1000 mg die. I cibi con la maggior presenza di colina sono le uova, il fegato, la soia, la carne di maiale. Sebbene non ci siano evidenze che associno una carenza alimentare di colina allo sviluppo di deficit cognitivi, è invece possibile che i livelli di assunzione con la dieta possano favorire la fisiologia dei processi cognitivi. La *fosfatidilserina* (PS) invece è il principale fosfolipide acido dell'organismo, e si trova particolarmente concentrato nel cervello, costituendo circa il 15% dei fosfolipidi della corteccia celebrale. La PS supporta numerose funzioni cellulari particolarmente importanti per il cervello, tra cui l'integrità della membrana mitocondriale per la produzione di energia. Nell'uomo una integrazione con PS di soia è risultata favorire le funzioni cognitive in soggetti anziani e affetti da lieve grado di demenza, ridurre gli effetti deleteri di stress psicogeno e migliorare le performance mentali durante test di calcolo in giovani atleti dopo esercizio fisico.

### L-acetil carnitina (LAC)

E' tra i composti endogeni non essenziali, in grado di influenzare le funzioni cognitive e la fisiologia cerebrale. La LAC è assimilabile anche attraverso il cibo e la supplementazione, ed è stata proposta negli ultimi anni come un nutraceutico ad azione neuroprotettiva, grazie alla sua capacità di migliorare, a livello cerebrale, il metabolismo e la funzione mitocondriale.

Tra le più interessanti sostanze "non nutrienti", contenute in alimenti comuni o cibi particolari, oggetto di ricerche sperimentali e cliniche, in quanto potenzialmente efficaci nel promuovere aspetti della fisiologia e della funzione cerebrale, vi sono alcune appartenenti alla famiglia dei polifenoli quali le antocianine e le procianidine del mirtillo, le catechine del tè, i flavanoli del cacao, il resveratrolo e la curcumina, il pigmento giallo che dà il colore al curry.

### Curcumina

E' una delle sostanze che è stata maggiormente studiata in termini di neuroprotezione, in quanto a livello scientifico, sono note da anni le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti di questa molecola. Sia il danno ossidativo che i processi infiammatori sono particolarmente elevati nei cervelli dei pazienti affetti da Alzheimer, suggerendo un possibile utilità di una terapia a lungo termine con un composto in grado di modulare efficacemente questi fenomeni. Recenti studi epidemiologici che dimostrano che in India, dove si fa ampio uso di curry e la curcumina è quotidianamente utilizzata nella dieta come spezia predominante, sia l'Alzheimer che il Parkinson hanno un'incidenza bassissima rispetto ad altre parti del mondo (circa 7 volte in meno degli USA).

### Le epicatechine

Altri polifenoli sono oggetto di studio per le loro capacità di interferire positivamente sulla fisiologia cerebrale. Le epicatechine del cacao hanno già ottenuto una indicazione salutistica approvata da EFSA, riguardo l'effetto benefico sulla circolazione sanguigna. Dati sperimentali hanno evidenziato la capacità di

questi composti di ridurre il danno ossidativo, sostenere il normale tono dell'umore, e migliorare le capacità mnemoniche. Un recente studio clinico randomizzato, condotto su anziani sani ha dimostrato che l'assunzione per tre mesi di cacao contenente alti livelli di epicatechine, non solo migliora le performance mnemonico-cognitive, ma attiva in maniera specifica le funzioni metaboliche dell'area cerebrale deputata all'acquisizione di nuove informazioni.

#### L'omotaurina

E' un altro nutraceutico particolarmente interessante nel trattamento e nella prevenzione delle patologie neurodegenerative, presente in alcune specie di alghe marine. Un recente studio condotto negli USA ed in Canada (ALPHASE) con 1.052 pazienti con diagnosi di Alzheimer di severità lieve-moderata ha mostrato trend di riduzione del declino cognitivo ed una significativa diminuzione, dose dipendente, della perdita di volume ippocampale.

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

*Andrea Poli, Presidente Nutrition Foundation of Italy, Milano*

La prevenzione delle malattie cardiovascolari, tipiche dell'età avanzata (la grande maggioranza degli eventi sia cardio che cerebrovascolari colpisce infatti ben oltre i sessant'anni di età, e nella popolazione femminile in genere oltre i settant'anni) pone la specifica necessità di controllare, mediante interventi appropriati, i fattori di rischio nel corso dell'età adulta.

In questo contesto, le osservazioni epidemiologiche ed i grandi studi di intervento hanno ben documentato l'importanza della frazione della colesterolemia legata alle lipoproteine a bassa densità (LDL) nel determinare il rischio di eventi coronarici. Numerosi integratori alimentari sono dotati di una documentata efficacia su tale parametro, ed è quindi ragionevole assumere (pur in assenza, per la maggior parte di questi prodotti, di studi di intervento controllati) che un loro uso protratto nel tempo consentirà di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti che li assumono. Tra questi, particolarmente promettenti: fitosteroli, integratori a base di "riso rosso fermentato", beta-glucano e berberina.

**Fitosteroli:** l'azione dei fitosteroli sull'assorbimento del colesterolo è correlata alla quantità dei fitosteroli stessi presente nel lume intestinale. L'inserimento nella dieta di prodotti arricchiti in fitosteroli o integratori a base di queste molecole può quindi consentire di risolvere l'eccesso di rischio associato a modesti aumenti della colesterolemia LDL.

**Il riso rosso fermentato:** ormai molto popolare sul nostro mercato nazionale, rappresenta il prodotto, purificato, di un fungo (*Monascus Purpureus*) che produce una molecola ad attività inibitoria sulla sintesi epatica del colesterolo, la Monacolina K. L'elevata biodisponibilità del prodotto, e quindi la possibilità di ottenere un effetto farmacologico significativo con dosi più basse rispetto a quelle del farmaco corrispondente, può forse contribuire a spiegare il migliore profilo di sicurezza, osservato in alcuni studi (China Coronary Secondary Prevention Study); questo profilo di sicurezza e tollerabilità si tradurrebbe anche in una maggiore adesione del paziente allo schema terapeutico prescritto.

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

In numerosi studi controllati il beta-glucano ha documentato la propria capacità, per quantità di consumo dell'ordine di 3 g al giorno, di ridurre la colesterolemia LDL di circa 5/6 punti percentuali.

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

**La berberina:** è l'ultima apparsa (in ordine di tempo) sul mercato degli integratori finalizzati al miglioramento del profilo lipidico. E' caratterizzata da una significativa capacità di ridurre il colesterolo legato alle lipoproteine aterogene LDL, ma anche da effetti favorevoli sul profilo glicemico.

I grassi polinsaturi della famiglia degli omega-3: nel loro complesso, svolgono azioni varie ed integrate, essenziali sia per il normale sviluppo di organi e tessuti (soprattutto retina, cervello, cuore) e sia per una loro corretta funzionalità. Si rivelano essere efficaci nella prevenzione cardiovascolare e di alcune condizioni patologiche molto diffuse.

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

L'ambito della prevenzione cardiovascolare, in conclusione, probabilmente per motivi di natura evolutivistica, si caratterizza per la necessità di controllare fattori di rischio specifici, per tutta la durata della vita umana, alla cui presenza si associa un aumento del rischio di eventi clinici come l'infarto miocardico o l'ictus cerebrale. La gestione del profilo lipidico, probabilmente il principale fattore di rischio per le malattie coronariche, può contare su un'articolata serie di efficaci principi attivi, in grado di controllare le alterazioni della colesterolemia in un'ampia gamma di valori.