



*Cosa è la nutraceutica? Nutrire la salute*  
*Rovigo, 16-17 Febbraio 2018*

*Dr. ssa Rita Fabbri*



✓ Definizione di salute

*“La salute è un completo stato di benessere fisico, mentale e sociale e non soltanto l’assenza di malattia”*

OMS

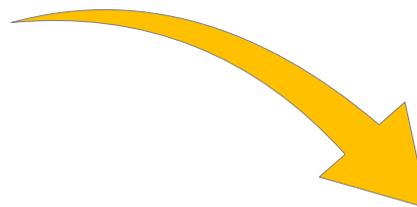


✓ Come prevenire una malattia

*Supporti medico chirurgici*



**Corredo genetico**



**Stato di salute**

*Ambiente  
Stile di vita  
Alimentazione*





✓ Farmaco

*Ripristina, corregge o modifica funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica.*

✓ Integratore alimentare

*Favorisce la condizione di benessere, coadiuvando le funzioni fisiologiche dell'organismo. **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...***



**Ministero  
della Salute**

parte scientifica



✓ Alimento funzionale

***Alimenti** caratterizzati da **effetti addizionali** dovuti alla presenza di componenti naturalmente **presenti o aggiunti** che interagiscono **più o meno** selettivamente con **una o più** funzioni fisiologiche dell'organismo portando ad effetti positivi sul **mantenimento** della salute e/o **prevenzione** delle malattie.*

✓ Nutrizione ottimale

*...Un adeguato **insieme di alimenti** che permettano di **ottimizzare** le funzioni fisiologiche di ogni individuo, per **assicurare** la salute e il benessere, ma allo stesso tempo **rendere minimo** il rischio **di malattia**...*



parte scientifica

# Sanità24



A fotografare lo scenario nazionale è QuintilesIMS Italia, grazie ai dati raccolti con il nuovo campione continuativo e certificato di 8mila farmacie distribuite su tutto il territorio nazionale.

Per quanto riguarda i farmaci etici, il mercato chiude l'anno a 15,1 miliardi di euro tornando a segnare trend positivi solo sul breve periodo (+1,9% sul mese e 1,2% sull'ultimo trimestre) che però non bastano a rovesciare il trend negativo 2017 vs 2016, che chiude a -1,1% a fronte di consumi sostanzialmente stabili. Benché in ripresa a seguito della morbilità influenzale di Dicembre (+11%), i farmaci di autocura restano in negativo sull'anno.



parte scientifica

# Sanità24



Secondo gli ultimi dati di QuintilesIMS Italia, risultati invece **ancora positivi** per gli **integratori** che chiudono il **2017** a **2,6 miliardi** di euro (**+6,6% rispetto al 2016**), con crescite superiori all'andamento generale **del segmento** per i prodotti per l'apparato circolatorio, i preparati calmanti e i rimedi per tosse e raffreddore: tutti mercati che mostrano evoluzione **a doppia cifra**.



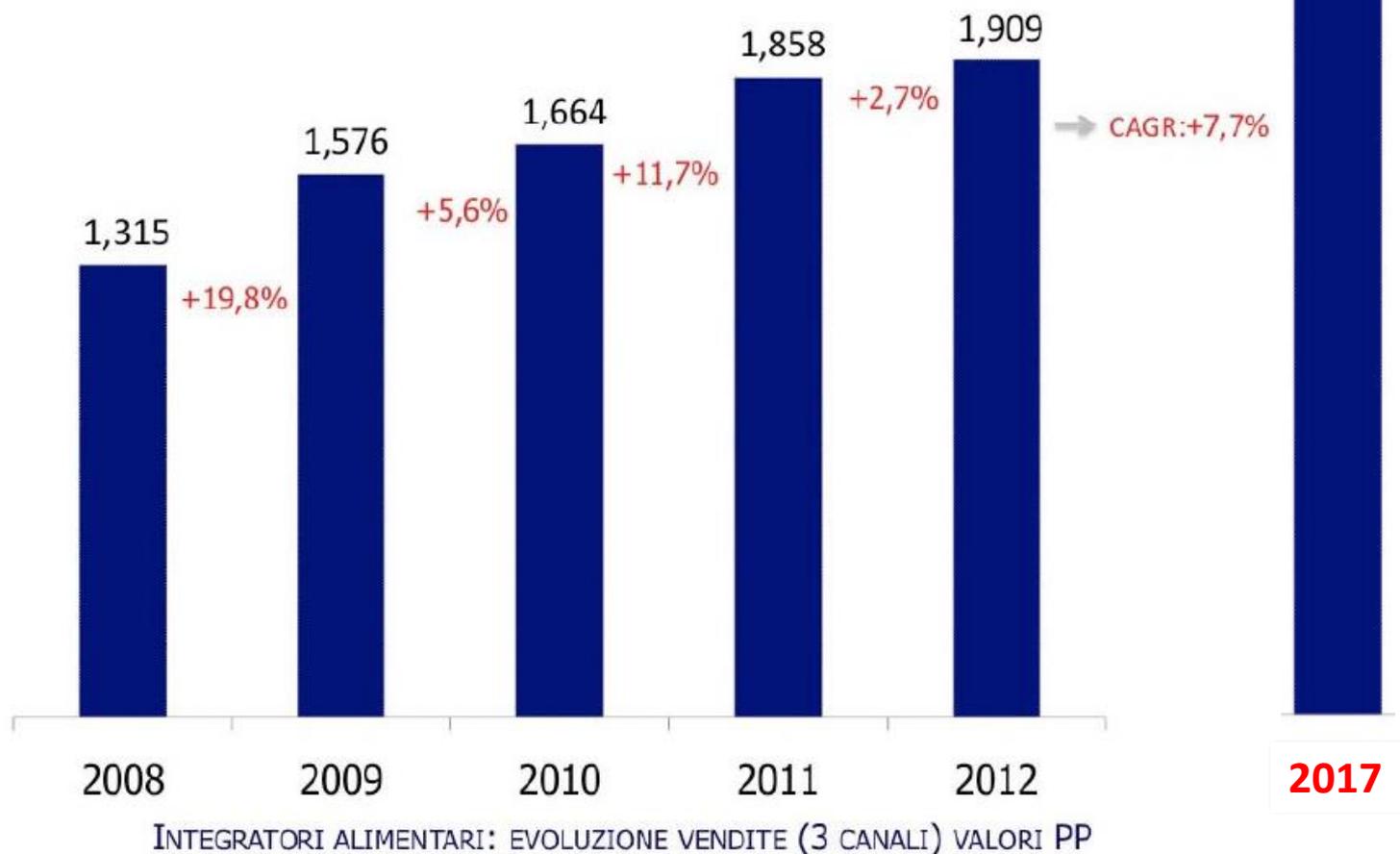
nel mondo degli  
**integratori alimentari**



parte scientifica



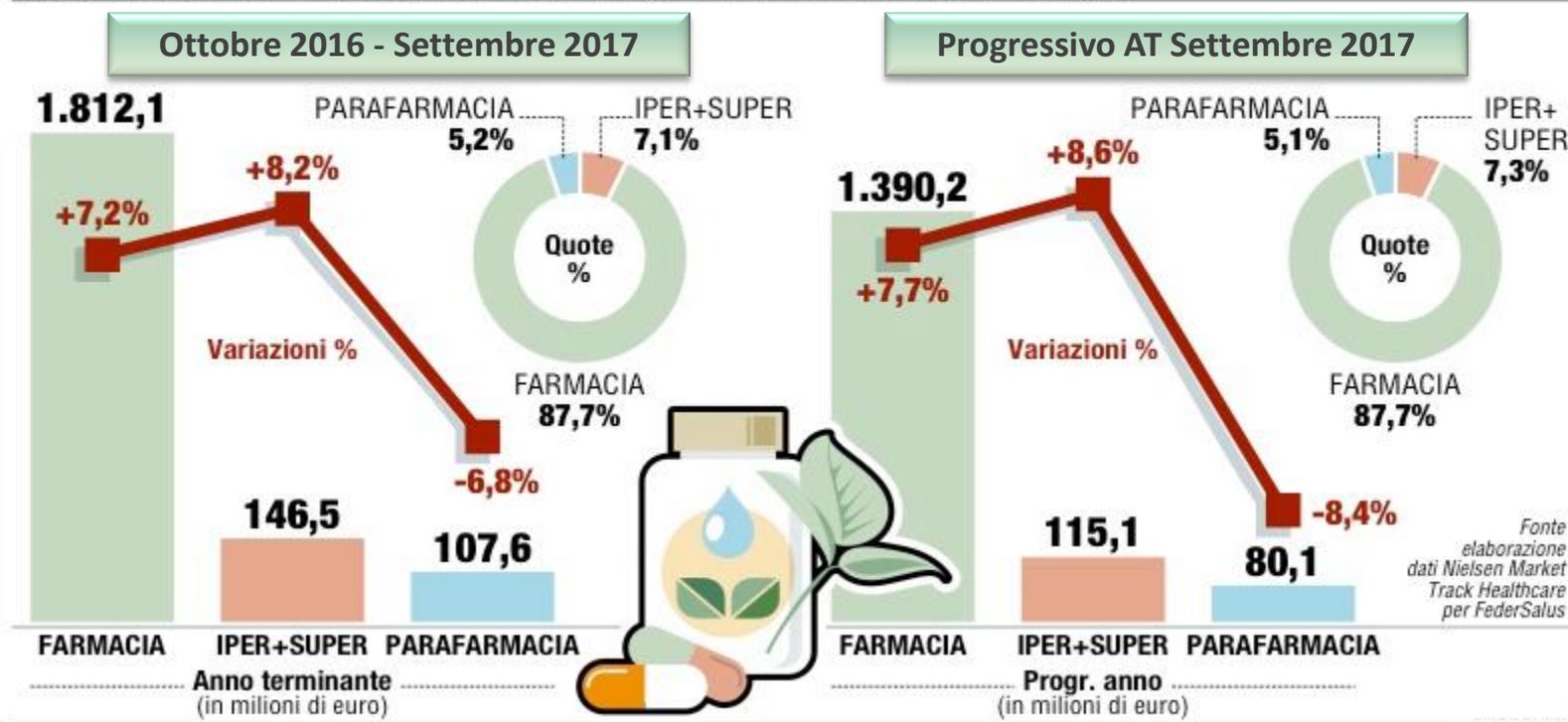
## IL MERCATO DEGLI INTEGRATORI È IN CONTROTENDENZA RISPETTO ALLA GENERALE FLESSIONE DEI CONSUMI





I consumi continuano a concentrarsi sul **canale farmacia**, dove la crescita, **sia** in termini di volume che di valore è **in linea** con l'andamento del **settore**.

## IL MERCATO DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI In valore



V. Olivieri, Repubblica.it, 2017

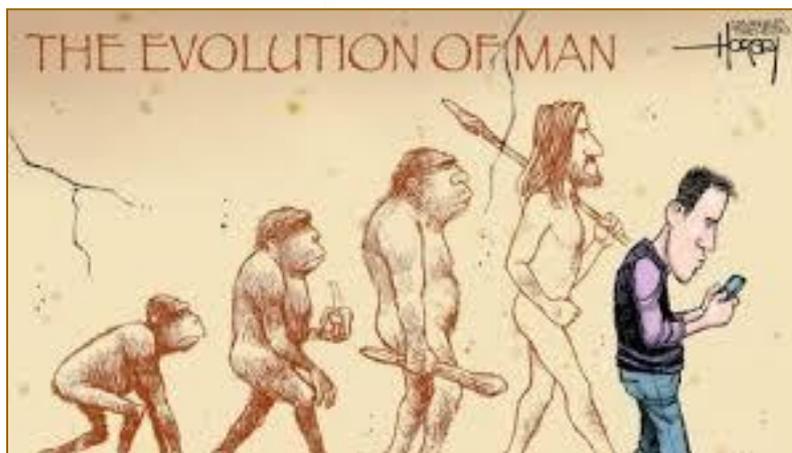


✓ Il grande balzo in avanti della longevità

Il **tasso di mortalità** nei paesi industrializzati è **sceso** drasticamente nel secolo scorso: **se nell'era preindustriale** si viveva **in media 30 anni**, oggi, un uomo ha una **speranza di vita di 80**.

In altre parole, spiegano gli **autori** di un **recente** studio, **oggi avere 72 anni** è come averne avuti **30** prima della Rivoluzione Industriale.

*Siamo sempre più longevi soprattutto grazie ai cambiamenti nei nostri stili di vita o a causa di mutazioni genetiche, in altre parole dell'evoluzione?*



parte scientifica



## ✓ Il grande balzo in avanti della longevità

La longevità umana è **aumentata** in modo significativo nel **recente passaggio** a stili di **vita moderni** piuttosto che durante i progressi evolutivi che si sono verificati nel corso di **migliaia di anni**: secondo lo **studio**, infatti, il **tasso di mortalità** è sceso soprattutto **tra il 1900 e oggi**, e ha riguardato solo **quattro delle 8.000 generazioni** umane che si sono susseguite.

Questi miglioramenti sono **riconducibili** molto probabilmente ai **cambiamenti** negli stili di vita (**alimentazione, cure mediche**) piuttosto che agli **adattamenti genetici** delle specie.

*I prossimi obiettivi della ricerca dovrebbero mirare a comprendere come i cambiamenti nell'ambiente e negli stili di vita abbiano condotto a un notevole aumento della durata della vita. D' altra parte un progresso scientifico che al momento non riusciamo a prevedere, potrebbe portare ad un ulteriore allungamento della durata della vita.*





# Human mortality improvement in evolutionary context

Oskar Burger<sup>a,1</sup>, Annette Baudisch<sup>a</sup>, and James W. Vaupel<sup>a,b,c,1</sup>

<sup>a</sup>Max Planck Institute for Demographic Research, D-18057 Rostock, Germany; <sup>b</sup>Institute of Public Health, University of Southern Denmark, DK-5000 Odense, Denmark; and <sup>c</sup>Duke Population Research Institute, Duke University, Durham, NC 27708

Contributed by James W. Vaupel, September 10, 2012 (sent for review July 17, 2012)

## Abstract

Life expectancy is increasing in most countries and has exceeded 80 in several, as low-mortality nations continue to make progress in averting deaths. The health and economic implications of mortality reduction have been given substantial attention, but the observed malleability of human mortality has not been placed in a broad evolutionary context. We quantify the rate and amount of mortality reduction by comparing a variety of human populations to the evolved human mortality profile, here estimated as the average mortality pattern for ethnographically observed hunter-gatherers. We show that human mortality has decreased so substantially that the difference between hunter-gatherers and today's lowest mortality populations is greater than the difference between hunter-gatherers and wild chimpanzees. The bulk of this mortality reduction has occurred since 1900 and has been experienced by only about 4 of the roughly 8,000 human generations that have ever lived. Moreover, mortality improvement in humans is on par with or greater than the reductions in mortality in other species achieved by laboratory selection experiments and endocrine pathway mutations. This observed plasticity in age-specific risk of death is at odds with conventional theories of aging.

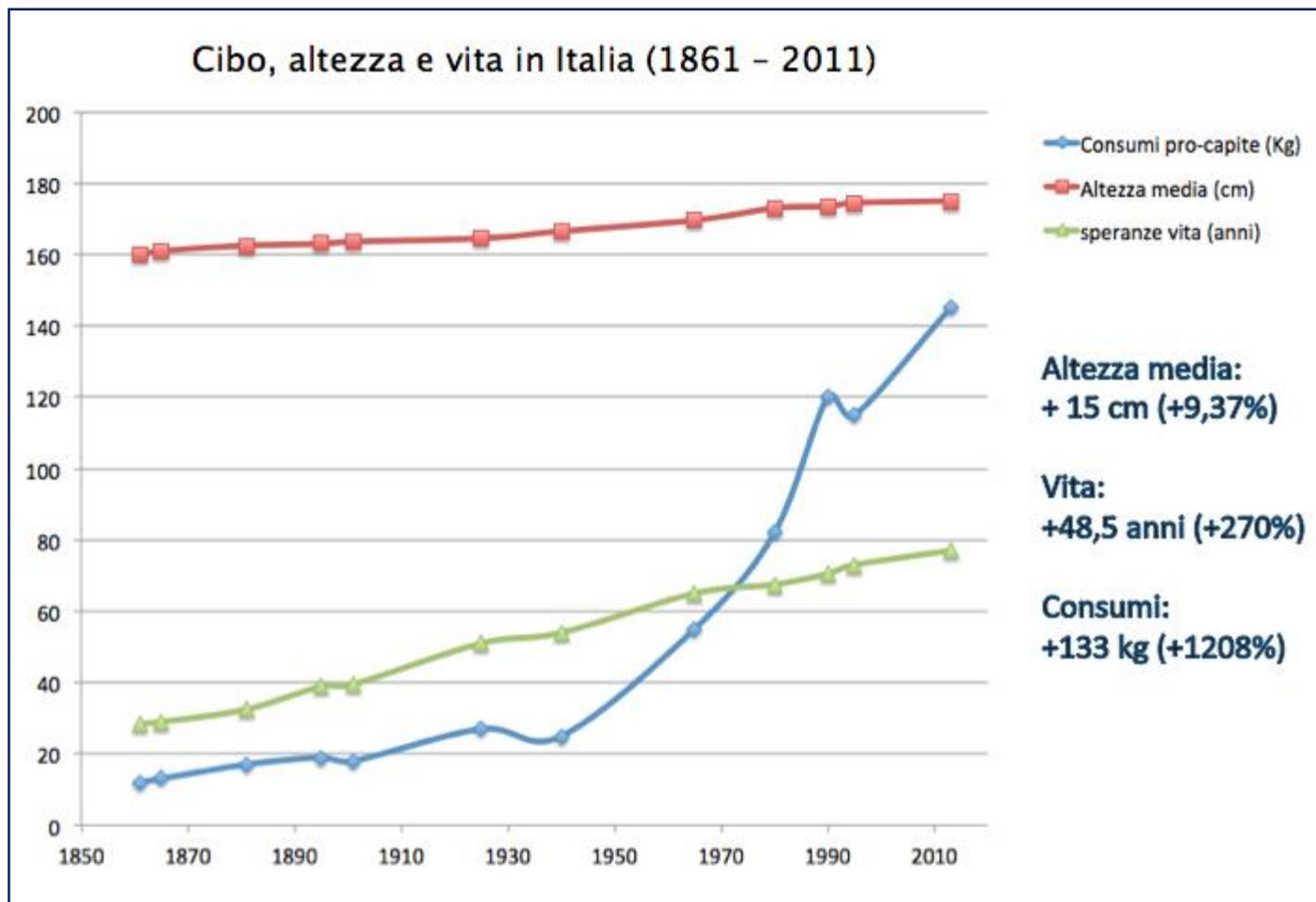


❑ Lo studio è stato pubblicato sulla rivista scientifica Proceedings of the National Academies of Science

❑ Dr. Oskar Burger, antropologo dell'evoluzione Istituto di ricerche demografiche del Max Planck, Germania



parte scientifica



Spaccato sanitario: nel **grafico** si mostrano i trend relativi alla statura media, alle aspettative di vita e ai consumi di cibi in Italia in 50 anni

parte scientifica



✓ Non è importante aggiungere anni alla vita, ma vita agli anni

Dice così il premio Nobel, **Rita Levi Montalcini**, quando parla degli **obiettivi** della medicina.

Dobbiamo **passare dalla medicina della malattia a quella della salute**, che inizia sin da quando si è **sani** e permette di mantenersi sani molto più a lungo.

**MEDICINA FUNZIONALE**

**Ottimizzare la performance fisiologica**

**Farmaci per chi è sano**

Indicati per il trattamento dei fattori di rischio che derivano da stili di vita impropri, o da condizioni, non esclusivamente di tipo patologico, che limitano il benessere di un individuo.

**FARMACO NUTRIZIONALE**

**Nutraceutico**

parte scientifica



## ✓ Nutraceutico

Termine composto da «**nutrizione**» e «**farmaceutico**», coniato nel 1989 dal nutrizionista e biochimico statunitense Stephen De Felice per indicare un **alimento**, o **parte** di un alimento, che ha **una funzione** benefica sulla **salute sia** fisica che psicologica dell'individuo, **inclusi** la prevenzione e il trattamento di una malattia.

I nutraceutici, definiti anche «**farmalimenti**», sono «**alimenti-farmaco**», ovvero alimenti salutari che **associano** a componenti nutrizionali, **selezionati** per caratteristiche quali alta digeribilità e ipoallergenicità, le **proprietà curative** di principi attivi naturali di **comprovata e riconosciuta** efficacia.



parte scientifica

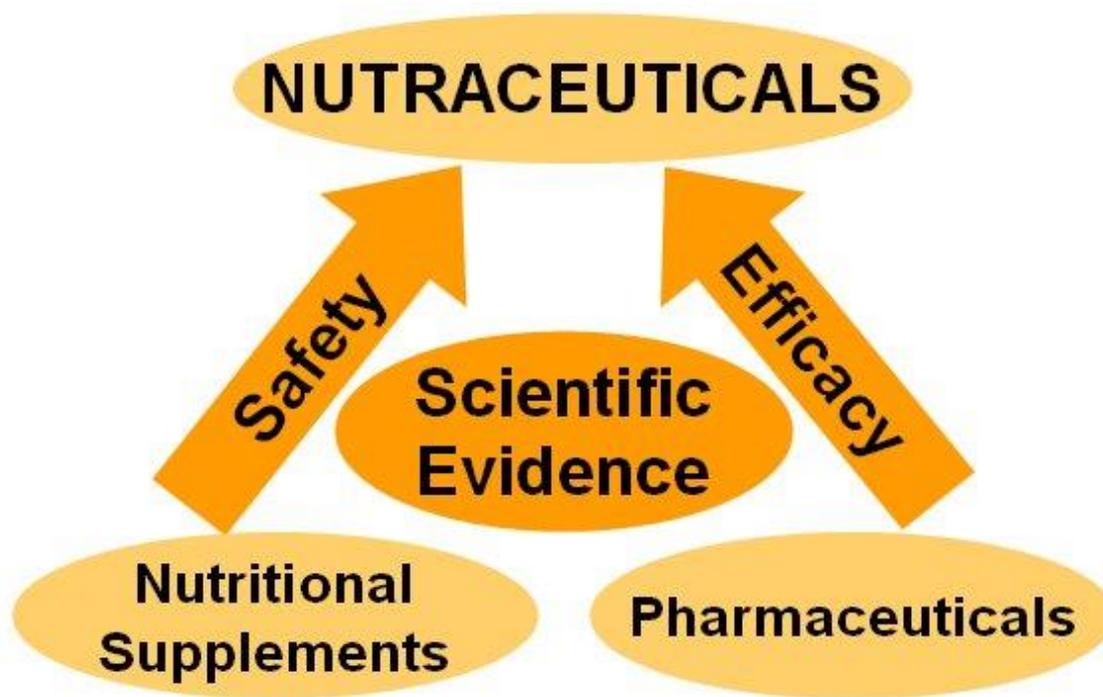


## ✓ Nutraceutico

*Il termine “**Nutraceutico**” non è attualmente definito dalla legislazione.*

*La “**Nutraceutica**” è legata principalmente allo studio degli Alimenti Funzionali.*

*La CE non parla di nutraceutici ma di **FUNCTIONAL FOOD**.*



parte scientifica



## ✓ Nutraceutico

*Esistono diverse categorie di nutraceutici, che includono:*

a) **supplementi della dieta o integratori alimentari** (cioè prodotti alimentari destinati ad integrare le normali diete in formulazioni liquide, compresse, capsule) compresi i **prodotti botanici** (botanicals) (es. vitamine, minerali, coenzima Q, carnitina, ginseng, Ginkgo Biloba, erba di San Giovanni)

b) **alimenti funzionali** (cioè alimenti arricchiti da componenti con specifiche funzioni terapeutiche o protettive)

c) **nutraceutici veri e propri** ovvero i principi attivi che presentano attività terapeutica o di prevenzione. Questi **ultimi derivano** da alimenti, da piante o da fonti microbiche. La **maggior parte** dei nutraceutici ha origine vegetale, ma esistono anche sostanze di derivazione animale (es. l'olio di pesce)



parte scientifica



## ✓ Nutraceutico vs Integratore

Queste sostanze vengono tipicamente utilizzate per **prevenire** le malattie croniche, **migliorare** lo stato di salute, **ridurre** lo stress psicofisico, **ritardare** il processo di invecchiamento e **augmentare** l'aspettativa di vita.

L'effetto **rivendicabile** può arrivare a riguardare anche la **riduzione** di un fattore di rischio di malattia.

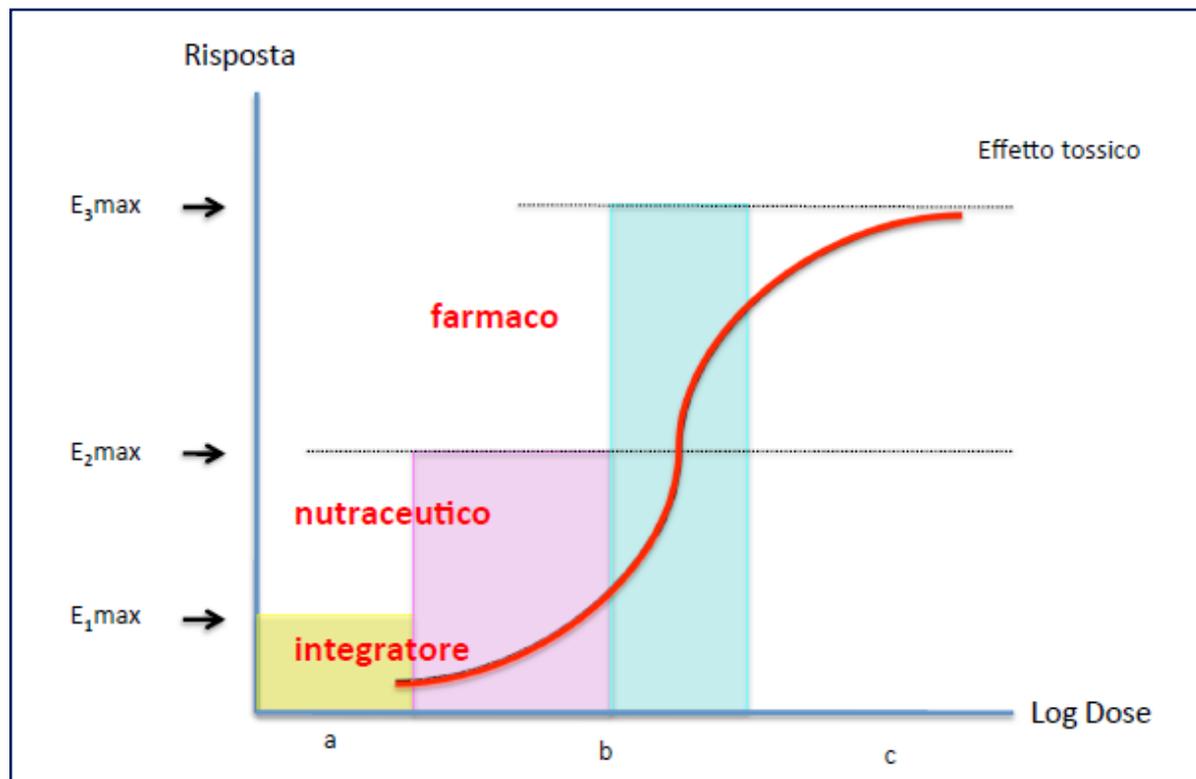
Per questo motivo esiste una **differenza** netta tra integrazione e prevenzione così come sarebbe indispensabile fare una **distinzione** tra integratore alimentare e prodotto nutraceutico a partire proprio dalla **definizione** che il Ministero della Salute dà di integratori alimentari.





## ✓ Nutraceutico & Prevenzione

Dal grafico si evince che il nutraceutico si pone come un **anello di congiunzione** tra integratore e farmaco ed è quindi quella **via di mezzo** necessaria tra integrazione e cura della patologia che si riassume perfettamente nella **parola prevenzione**.

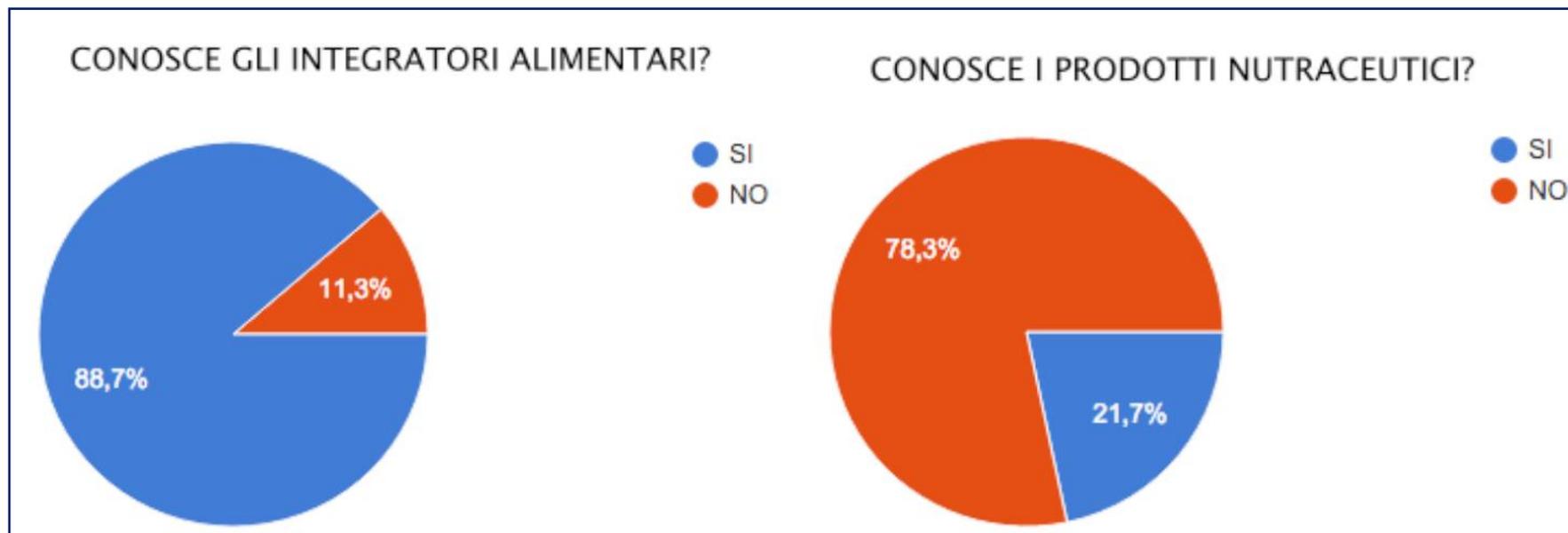


parte scientifica



## ✓ Sondaggio Consumatori

Condotto su **438** intervistati (**63%** donne e **37%** uomini) di età compresa tra i **14** e i **68 anni** e differente **estrazione sociale** e **grado di istruzione** (prevalentemente insegnanti, impiegati, operai, studenti, commercianti, ricercatori, liberi professionisti).



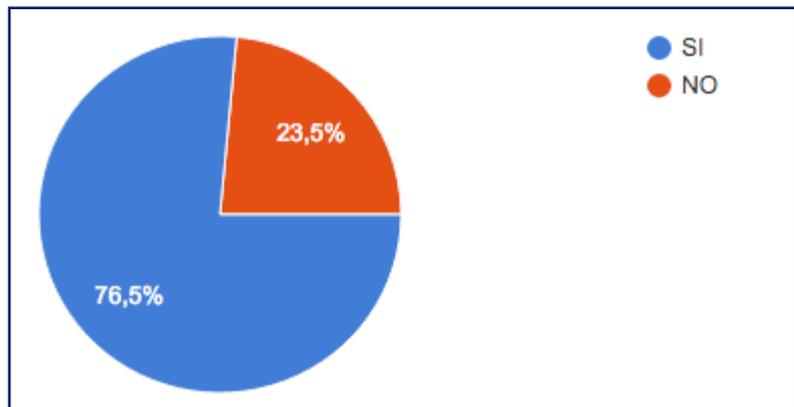
□ Gran parte degli intervistati tende **ad identificare** i prodotti nutraceutici come integratori alimentari. Una considerevole fetta **ha citato** infatti nomi di prodotti che sono a tutti gli effetti nutraceutici.

parte scientifica



## ✓ Nutraceutico in fascia A

Un **altro dato interessante** estrapolato dal nostro sondaggio è che una grande fetta di intervistati **ritiene** che un'eventuale rimborsabilità (in Fascia A) di tutti i prodotti nutraceutici ed integratori alimentari **sia utile**.



RITERREBBE UTILE LA PRESCRIZIONE SU RICETTA ROSSA CON RIMBORSABILITA' DI INTEGRATORI ALIMENTARI E NUTRACEUTICI? (FASCIA A)

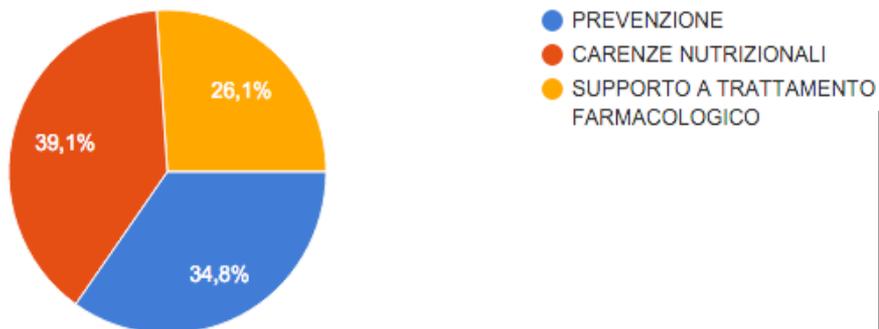
Per quanto riguarda la rimborsabilità in fascia A di integratori alimentari e nutraceutici, il **61,8%** dei medici **non ritiene utile** una rimborsabilità degli integratori alimentari, mentre il **56%** ritiene utile una collocazione dei nutraceutici in fascia A.



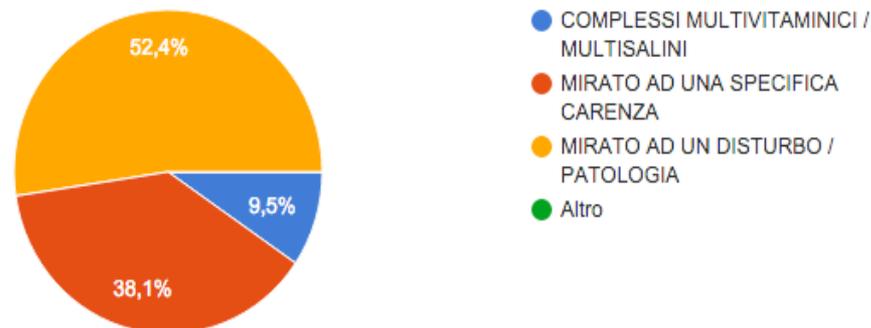
## ✓ Sondaggio Medici

Condotto su **56 medici** di tutta **Italia** che hanno compilato uno **specifico** questionario a loro rivolto.

### IN CHE CONDIZIONI PRESCRIVE NUTRACEUTICI?



### QUALI CLASSI DI NUTRACEUTICI CONSIGLIA?





## ✓ Farmaco nutrizionale

*L'importanza dell'alimentazione per il mantenimento di un buono stato di salute e nella prevenzione è oramai noto a tutti.*

*Gli alimenti i contengono infatti non solo i nutrienti che forniscono energia al nostro organismo, ma anche sostanze benefiche per il suo buon funzionamento.*

*E' in questo contesto che si inserisce la Nutraceutica...*

*In alcuni campi della medicina, la Nutraceutica rappresenta una alternativa valida (e talvolta migliore) alla Farmaceutica:*

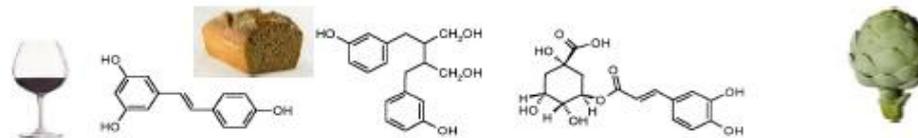
- ✓ *sistema cardiovascolare*
- ✓ *livello neurologico (Alzheimer)*
- ✓ *diabete di tipo II, obesità, colesterolo,*
- ✓ *trigliceridi, HDL/LDL, circonferenza add. glicemia, pressione (Sindrome Metabolica)*
- ✓ *disturbi gastro-enterici, stitichezza, memoria, artrosi, menopausa, IPB*





## ✓ Nutraceutici: alcuni esempi presenti in prodotti alimentari

### FENOLI MONOMERICI E OLIGOMERICI



#### ☐ Resveratrolo

- ✓ Azione antinfiammatoria e antiossidante
- ✓ Abbassa la quantità di colesterolo presente nel sangue
- ✓ Azione protettiva contro le patologie cardiovascolari
- ✓ Attività neuroprotettiva /anti-amiloidogena proteosoma-dipendente

Costanzo et al., 2011

Marambaud et al., 2005

Turner et al., 2015

#### ☐ Acido Clorogenico

- ✓ Proprietà "epatostimolanti" e epatoprotettive
  - ✓ Azione ipocolesterolemizzante
1. stimolazione della coleresi e quindi stimolazione della secrezione di bile da parte delle cellule epatiche e aumento dell'escrezione di colesterolo nella bile
  2. inibizione della biosintesi del colesterolo

#### ☐ Quercitina contenuta nel capperi e nella cipolla rossa

- ✓ Inibitore naturale di vari enzimi intracellulari, attività antinfiammatoria e antiossidante naturale

#### ☐ Flavonoidi

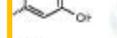
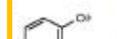
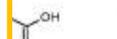
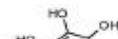
I flavonoidi sono polifenoli contenuti nei vegetali, nella frutta, nel tè e nel vino.

- ✓ Azione vasoprotettiva nelle coronaropatie

Knekt et al., 2012

genistein (isoflavone)

hesperetin (flavanone)





## ✓ Nutraceutici: alcuni esempi presenti in prodotti alimentari

### DERIVATI CATECOLICI



#### ☐ Carnosolo

- ✓ attività antimicrobica, antinfiammatoria, antiossidante, neuro-protettiva e proprietà antitumorali

Agisce **riattivando** la **proteina p53**, un **soppressore tumorale** considerato uno dei **più importanti** fattori per il **controllo** dello **sviluppo** e della **progressione** della malattia che risulta **inattivo nel 50%** dei tumori umani.

The International Journal of Biochemistry & Cell Biology Volume 74, May 2016, Pages 95-108.

carnosol

HO

HO

Vari studi, anche recentissimi, confermano una riduzione della pressione arteriosa in soggetti che seguono uno stile di alimentazione mediterraneo, ricco di acidi grassi **monoinsaturi** e di polifenoli dell'olio di oliva .

Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D D, Fitó M, Ros E; PREDIMED INVESTIGATORS. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED Study. Prog. Cardiovasc. Dis. pii: S0033-0620(15)00028-6 (2015).

**Come accade per il vino**, anche il contenuto fenolico dell'olio di oliva può variare considerevolmente nei vari tipi di oli per effetto di molte variabili, tra cui **varietà** dell'olivo, **clima**, **coltivazione**, grado di **maturazione** delle olive, tecniche di **produzione** e modalità di **conservazione**. Le concentrazioni più elevate si ritrovano nell'olio di oliva extravergine, dove tali sostanze possono raggiungere valori massimi di 600 - 800 mg/kg. Numerosi territori dell'area Mediterranea vantano produzioni di olio extravergine di oliva molto pregiate; tra queste alcune produzioni della Toscana, che raggiungono livelli **qualitativi** di eccellenza.

“Progetto Oliva Plus”

Obiettivi di questo progetto sono stati la **formulazione** e lo **sviluppo** di un olio di oliva a parametri nutraceutici e organolettici controllati, nonché la messa a punto di processi innovativi di separazione delle componenti **nutraceutiche (fenoliche)** dai **sottoprodotti** della frangitura delle olive (sanse, acque di vegetazione e altro).





## ✓ Nutraceutici: alcuni esempi presenti in prodotti alimentari

### POLIFENOLI OLIGOMERICI-TANNINI



#### ☐ Melograno

- ✓ Documentata attività antiossidante, antinfiammatorio, antibatterico

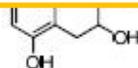
Il **potere antiossidante** del succo di melograno è **risultato 2-3** volte superiore a quella del resveratrolo.

L'attività antinfiammatoria è mediata dall'**inibizione** della **ciclossigenasi e lipossigenasi**.

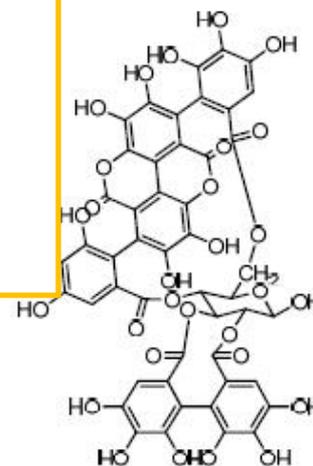
L'**acido ellagico** ha un **potere antimicrobica** nei confronti di stafilococchi, streptococchi, E.coli, Bacillus subtilis ed un effetto **fungicida** soprattutto nei confronti di Candida albicans.

#### ☐ Mela Annurca

- ✓ **Melannurca Campana o Rossa del Sud** fonte significativa di **fitocomponenti** conosciuti con il nome di **flavonoidi**, il cui principale componente è la **Quercetina** (5 - 15 mg /100 g).
- ✓ Contiene **polifenoli** di documentata efficacia **antiossidante**.
- ✓ Estratti di mela inibiscono l'**uptake** del colesterolo.
- ✓ L'effetto sull'organismo è analogo a quello delle **statine**.



**Pomegranate**

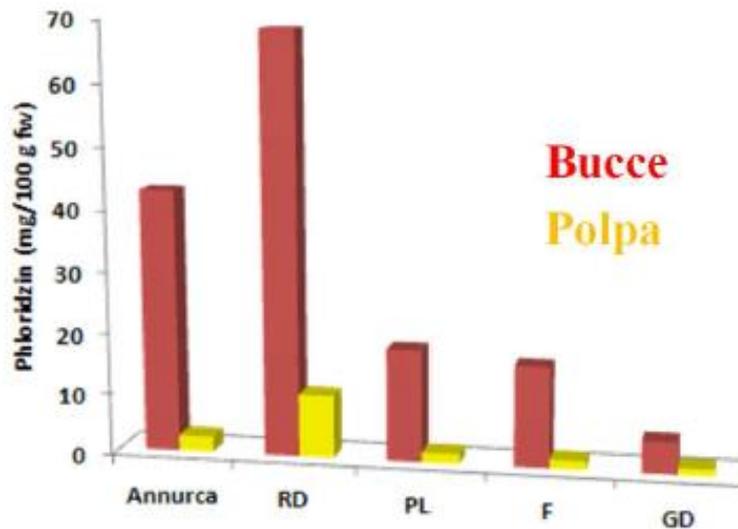




✓ Nutraceutici: alcuni esempi presenti in prodotti alimentari



### *METABOLITI IPOGLICEMIZZANTI*



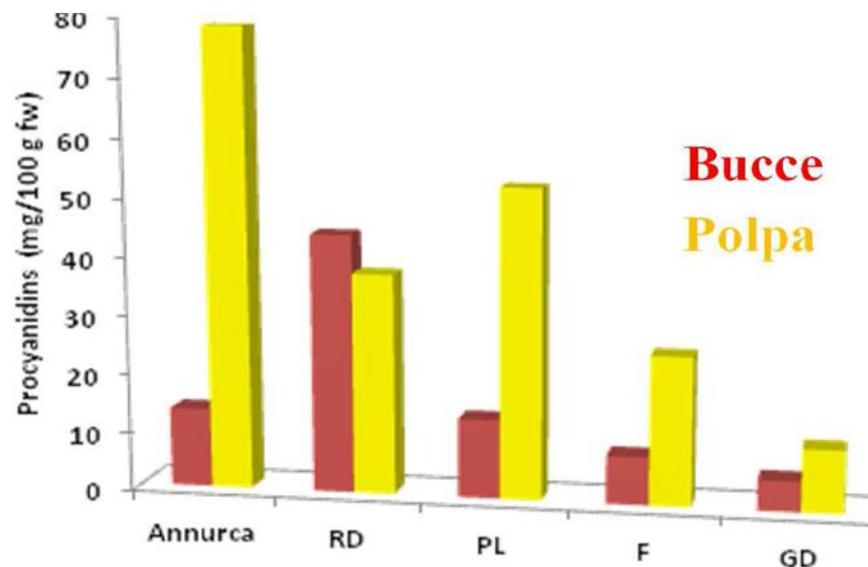
parte scientifica



- ✓ Nutraceutici: alcuni esempi presenti in prodotti alimentari

*Si è osservato come le **bucce della mela RD** abbiano degli **effetti ipoglicemici**, mentre la **polpa della mela Annurca** è più efficace nella riduzione **dell'uptake del colesterolo** cellulare rispetto ad altre cultivar testate.*

## **METABOLITI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI**



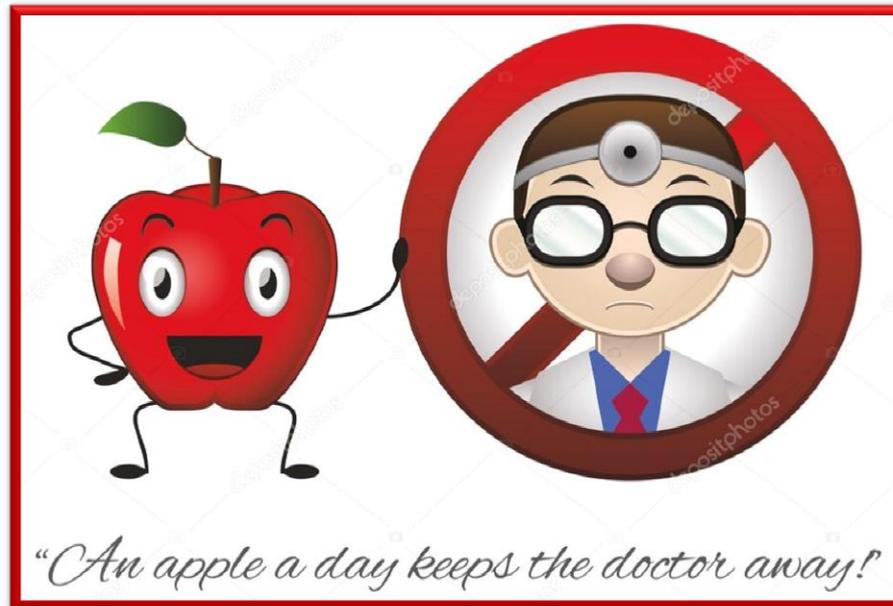


- ✓ **Nutraceutici: alcuni esempi presenti in prodotti alimentari**

*È stata valutata anche l'azione dell'estratto di mela sulla **proliferazione cellulare e sullo stress ossidativo.***

*Estratti di polpa di mela Annurca e RD aumentano la capacità proliferativa di tali cellule, azione antiossidante.*

***(Tenore et al., 2013).***



**parte scientifica**



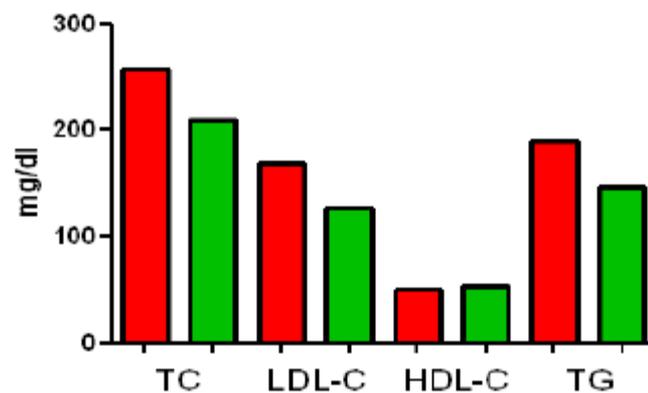
- ✓ Nutraceutici: alcuni esempi presenti in prodotti alimentari

## Nutraceutici e sindrome metabolica.

Mela "annurca"

Baseline

8 Week

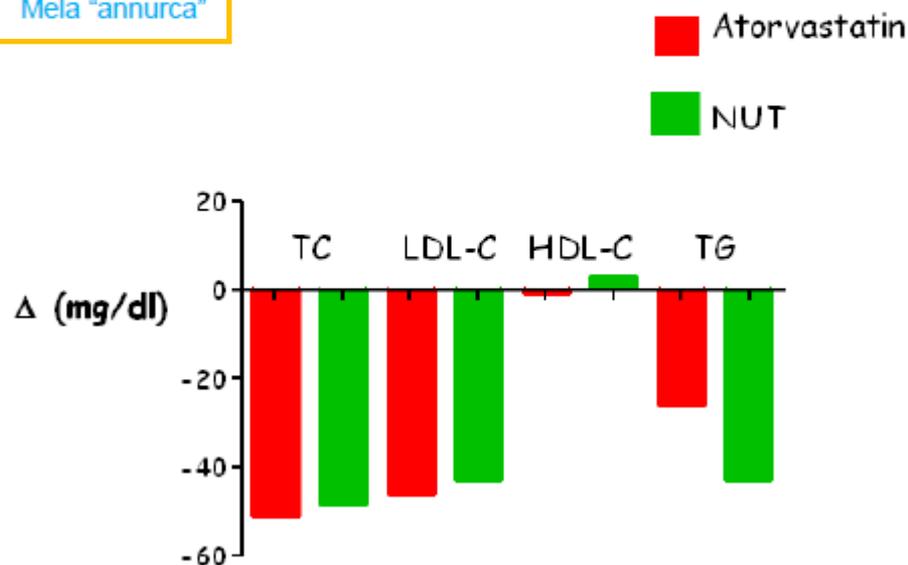




- ✓ Nutraceutici: alcuni esempi presenti in prodotti alimentari

## Profilo lipidico in soggetti trattati con Atorvastatina o con nutraceutico

Mela "annurca"





## ✓ Nutraceutici per il controllo delle dislipidemie

*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.*

*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.*

*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.*



parte scientifica



## ✓ Nutraceutici per il controllo delle dislipidemie

Sulla base delle **informazioni disponibili**, devono essere sottolineate alcune categorie di soggetti che possono **beneficiare particolarmente** del trattamento con nutraceutici.

L'indicazione migliore è rappresentata dai soggetti **a medio e basso rischio** cardiovascolare.

Altra indicazione è relativa ai soggetti che sviluppano **effetti collaterali** con i farmaci classici.

Un'ulteriore categoria di pazienti è rappresentata infine da quelli che non raggiungono i **target** con la terapia classica nei quali l'aggiunta di un nutraceutico può avere un effetto additivo.

*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.*



## FITOSTEROLI

I fitosteroli, o steroli vegetali, sono **composti** naturalmente presenti negli **alimenti** di origine **vegetale**, in quantità piuttosto **variabile**.

**Tabella 1** Livelli medi di fitosteroli in alcuni alimenti di origine vegetale

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





## **FITOSTEROLI**

Con una **struttura molecolare** molto simile a quella del **colesterolo**, ne riducono l'assorbimento **a livello intestinale**, sostituendosi al colesterolo stesso come componenti delle **micelle**.

Inibendo l'assorbimento intestinale del colesterolo, i fitosteroli ne influenzano anche la **sintesi epatica** (aumento della **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**.

Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health.  
*Pharmacol Res.* 2010; 61: 193-9.

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.



## **FITOSTEROLI**

L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è di tipo **dose-dipendente** ed è **significativo** a partire da **1,5 g/die** 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.

- ✓ **Se 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**
- ✓ **Nel caso di “riduzione della colesterolemia”, l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 1,5-3 g di steroli vegetali**

I risultati degli studi disponibili dimostrano che i maggiori benefici sono associati ad un'assunzione **protratta nel tempo** e che l'assunzione **insieme ai pasti** principali è determinante dell'efficacia.

- ✓ **L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in termini quantitativi è ben definito da EFSA**



## **FITOSTEROLI**

*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.*

*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.].*





## BETA-GLUCANI

Ricerche sperimentali e cliniche hanno consentito di attribuire l'efficacia in particolare ai beta-glucani, **polisaccaridi** presenti nella **crusca** delle **cariossidi** 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**. 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.

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.





## BETA-GLUCANI

L'effetto dei beta-glucani sulla colesterolemia **dipende** in parte dalla **dose** e in parte dai **valori basali** dei soggetti trattati.

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.

Il parere positivo dell'EFSA è stato espresso per i beta-glucani in merito a claim sia nutrizionali e sia di salute.

Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100: 1413-21.



## BETA-GLUCANI

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).

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.



parte scientifica



## 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).

**Numerosi studi** hanno confermato come alla **riduzione** della colesterolemia **LDL** si **associ** nel tempo (**4 anni**) una riduzione **statisticamente** significativa e **cl clinicamente** sensibile degli eventi **coronarici fatali e non fatali** e degli **ictus cerebrali**.

*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.*





## RISO ROSSO FERMENTATO

La monacolina K riduce la sintesi del colesterolo, **inibendo** l'enzima HMGCoA reduttasi.

La monacolina presenta una maggiore **biodisponibilità** rispetto alla forma farmaceutica tipica (lovastatina).

A parità di **dosaggio**, la monacolina K esercita un effetto ipocolesterolemizzante quindi, 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**.

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.

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.



## RISO ROSSO FERMENTATO

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.

Nel **2016** il Ministero della salute italiano ha comunque **ribadito l'inclusione** della monacolina K tra le sostanze con effetto nutritivo o fisiologico.



*Ministero della Salute*



parte scientifica



## BERBERINA

Questa sostanza, dal **sapore amaro** e di colore **giallo intenso**, è presente nella **corteccia**, nelle radici e nei fusti, inclusi quelli sotterranei (rizoma), di piante appartenenti al genere *Berberis*, come il **crespino** (*Berberis vulgaris* L.)



Per le **proprietà antimicrobiche** ed antisecretive, l'impiego tradizionale della berberina è rivolto al trattamento di **infezioni di vario genere**, come le **diarree batteriche** e le **infezioni recidivanti** da *Candida albicans*.



## BERBERINA

Da **qualche anno**, tuttavia, è stato dimostrato che la berberina riduce il colesterolo plasmatico del **29%**, i trigliceridi del **35%** ed il colesterolo LDL del **25%**.

Dati **particolarmente incoraggianti**, dunque, che in poco tempo hanno portato a dipingere la berberina come una possibile **alternativa** alle statine nella terapia ipocolesterolemizzante.

Il **meccanismo di azione** con cui questa sostanza riduce i livelli plasmatici di colesterolo differisce tuttavia da quello espletato dalle **statine** stesse.

Mentre questi farmaci diminuiscono la **sintesi** del colesterolo endogeno, la berberina **aumenta l'attività ed il numero dei recettori epatici** per le LDL.

**L'azione ipolipemizzante** di berberina sembrerebbe legata alla capacità di **inibire** una **proteina** (PCSK9) responsabile della **parziale degradazione** dei recettori LDL a livello epatico (che le statine tendono **invece** a promuovere) e per tale motivo sarebbe in grado di generare un interessante **effetto sinergico** con le statine.

Kong WJ, Wei J, Zuo ZY, Wang YM, Song DQ, You XF, Zhao LX, Pan HN, Jiang JD. Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. *Metabolism* 2008; 57: 1029-37.



## BERBERINA

L'efficacia della berberina è stata studiata **in associazione** con il riso rosso fermentato e altri componenti in soggetti **dislipidemici** intolleranti alle statine. Altri studi hanno messo in luce anche l'efficacia **ipoglicemizzante** della berberina in pazienti affetti da diabete mellito di **tipo 2**.

Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12: 1113-1124.

La molteplicità di **azioni benefiche** e l'assenza di **effetti collaterali**, contribuiscono **a rendere** la berberina uno degli nutraceutici **più interessanti** al momento commercializzati. **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.



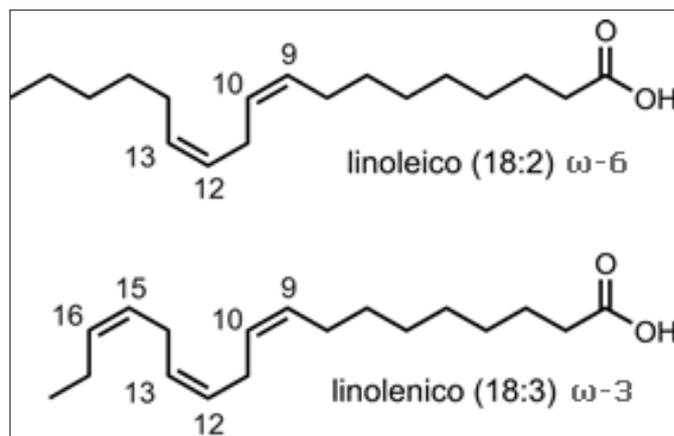


## ACIDI GRASSI POLINSATURATI

Tra i vari **lipidi** di interesse nutrizionale, **due** meritano particolare attenzione, si tratta di acidi grassi polinsaturati:

- ✓ **Acido linoleico o LA (18:2)**
- ✓ **Acido alfa-linolenico o ALA (18:3)**

Gli acidi grassi polinsaturati sono molecole la cui struttura, che viene chiamata "**catena**", è basata su atomi di **carbonio** ed è caratterizzata dalla presenza di 2 o più **doppi legami**, ciascuno tra due atomi di carbonio **adiacenti**.





## ACIDI GRASSI POLINSATURATI

Questi acidi grassi sono detti **essenziali**, poiché, considerata l'impossibilità dell'organismo di sintetizzarli, devono obbligatoriamente essere introdotti con la dieta. Una volta assunti attraverso gli alimenti, questi due nutrienti sono convertiti **per via enzimatica** in altri acidi grassi polinsaturi. In particolare, l'**acido linoleico** è il capostipite degli acidi grassi della **serie Omega-6**, mentre a partire dall'**acido alfa-linolenico** si ottengono gli analoghi della **serie Omega-3**.

**EPA** (acido eicosapentaenoico) e **DHA** (acido docosaesaenoico) sono due derivati metabolici dell'acido alfa-linolenico (Omega-3).

Buone fonti di omega-6 sono gli oli di semi, la frutta secca ed i legumi. Le migliori fonti alimentari di omega-3 sono i pesci dei mari freddi, l'olio ed i semi di lino.



**OMEGA 3**



**OMEGA 6**



## ACIDI GRASSI POLINSATURATI

L'effetto di contribuire al mantenimento dei **normali livelli di colesterolo nel sangue** è stato 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 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 **alti valori** di trigliceridi e del **25%** in pazienti con livelli di trigliceridi **inferiori**.

### COLESTEROLO: LIVELLI LIPIDICI OTTIMALI

Colesterolo Totale	Minore di 200 mg/dl
Colesterolo LDL	Minore di 100 mg/dl
Colesterolo HDL	Maggiore di 60 mg/dl
Trigliceridi	Minore di 150 mg/dl

❑ E' buona norma che il colesterolo buono HDL rappresenti più del 25% del colesterolo totale



## ACIDI GRASSI POLINSATURATI

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)

*Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr. 1997; 65(5 Suppl.): 1645S-1654S.r*

*Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. JAMA. 2006; 296: 1885-99.*

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.



parte scientifica



## ACIDI GRASSI POLINSATURATI

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**.

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.

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.

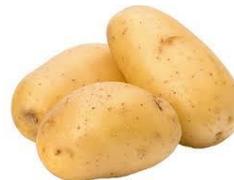


## ALTRI PRINCIPI ATTIVI

Il potenziale ipocolesterolemizzante di **altri composti** è stato oggetto di numerose **ricerche negli ultimi anni**, i cui risultati, anche se **non conclusivi in alcuni casi**, appaiono comunque interessanti per il **possibile impiego** come nutraceutici:

- ✓ **AGLIO**
- ✓ **PROBIOTICI**
- ✓ **GUGGUL**
- ✓ **SOIA**
- ✓ **POLICOSANOLI** contenuti ad esempio nella canna da zucchero e nelle patate
- ✓ **POLIFENOLI** del bergamotto

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.





## CONCLUSIONI

Le ricerche degli ultimi decenni **supportano** il ruolo dei nutraceutici nella gestione del **profilo lipidico**. Dagli studi più recenti emergono dati promettenti anche per altri nutraceutici con **caratteristiche** e **meccanismi d'azione differenti** e per **esigenze fisiologiche diverse**.

È auspicabile quindi, **in prossimo futuro**, un'adeguata **regolamentazione generale** che comprenda tutti gli aspetti del trattamento con queste sostanze, che includa, tra l'altro, le **sperimentazione cliniche** ma anche i **processi produttivi** e la **composizione dei differenti preparati**.

*In definitiva la nascita del "farmaco nutrizionale".*



parte scientifica



## ✓ La Curcuma: dalla drogheria alla terapia

*Nel 2017 le ricerche relative alla voce “curcuma” hanno avuto un’impennata su Google, crescendo del 56% rispetto al 2016.*

*La curcuma, di cui fino a un po’ di tempo fa quasi ignoravamo l’esistenza, ha via via conquistato un posto d’onore in ogni dieta improntata al paradigma del benessere.*

*E’ diventata tra gli ingredienti healthy più trendy del momento, una moda o valenza clinica?*



parte scientifica



## ✓ La Curcuma: dalla drogheria alla terapia

*Oltre 9.600 studi scientifici sono stati pubblicati nel mondo negli ultimi 5 anni sulle azioni salutistiche e terapeutiche di questa sostanza.*

*Grazie all'azione pleiotropica su tutti i distretti del nostro organismo, la curcumina sembra possedere quelle potenzialità cliniche che le scienze tradizionali le hanno attribuito da tempo.*

*La curcuma non vuole essere la cura di tutti i mali ma, grazie al suo profilo di sicurezza e di efficacia, si inserisce come un valido aiuto nella malattia e soprattutto nella sua prevenzione date le numerose evidenze e le varie verifiche finora effettuate che rendono questa droga degna di attenzione.*



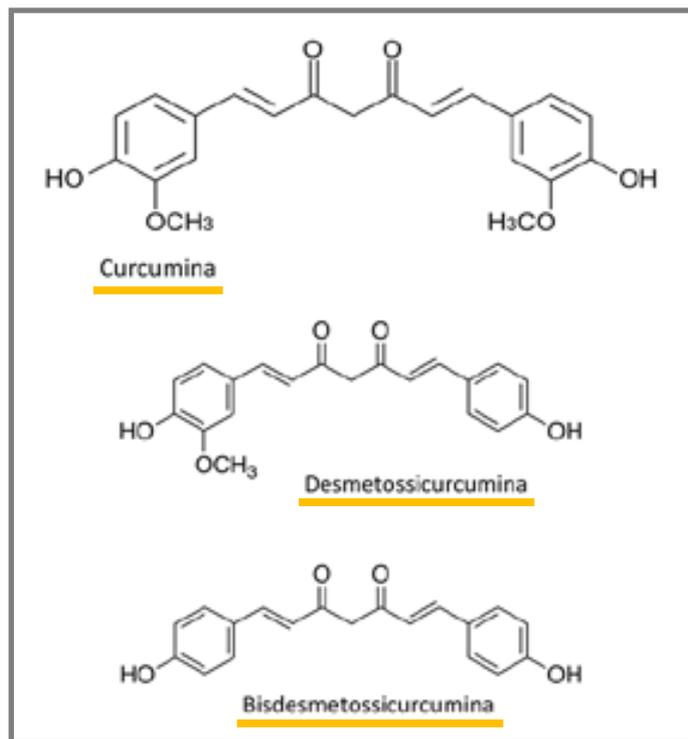
parte scientifica



## ✓ Composizione chimica

### BIOCHIMICA

*Dal rizoma della curcuma, sono stati isolati e strutturalmente determinati tre pigmenti fenolici principali (curcuminoidi)*



parte scientifica



## ✓ Composizione chimica

### BIOCHIMICA

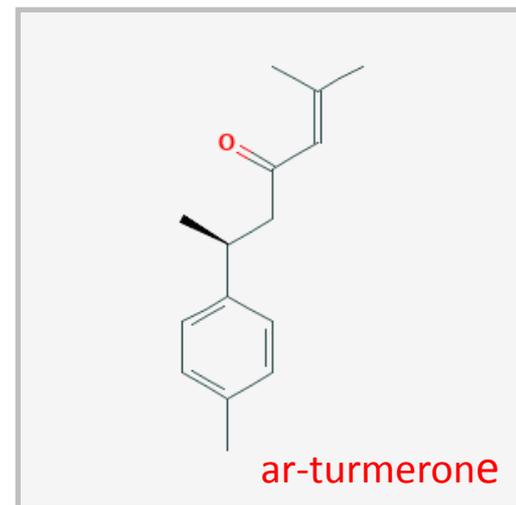
*I componenti principali dell'olio essenziale del rizoma di *Curcuma longa* sono chetoni sesquiterpenici a basso peso molecolare.*

*Questo permette il loro facile trasporto attraverso le membrane cellulari per indurre differenti attività biologiche.*

*L'olio essenziale di curcuma viene estratto dal rizoma della pianta per distillazione a vapore.*

*Il composto principale presente **nell'olio essenziale** è l'**ar-turmerone** chimicamente caratterizzato da un anello aromatico ed il turmerone.*

*Recenti ricerche suggeriscono che il turmerone aromatico potrebbe essere un futuro candidato per il trattamento di disturbi neurologici (morbo di Alzheimer).*





Hucklenbroich et al. *Stem Cell Research & Therapy* 2014, 5:100  
<http://stemcellres.com/content/5/4/100>



RESEARCH

Open Access

## Aromatic-turmerone induces neural stem cell proliferation *in vitro* and *in vivo*

Joerg Hucklenbroich<sup>1,2</sup>, Rebecca Klein<sup>2,3</sup>, Bernd Neumaier<sup>3</sup>, Rudolf Graf<sup>3</sup>, Gereon Rudolf Fink<sup>1,2</sup>, Michael Schroeter<sup>1,2,3</sup> and Maria Adele Rueger<sup>1,2,3\*</sup>

### Abstract

**Introduction:** Aromatic (ar-) turmerone is a major bioactive compound of the herb *Curcuma longa*. It has been suggested that ar-turmerone inhibits microglia activation, a property that may be useful in treating neurodegenerative disease. Furthermore, the effects of ar-turmerone on neural stem cells (NSCs) remain to be investigated.

**Methods:** We exposed primary fetal rat NSCs to various concentrations of ar-turmerone. Thereafter, cell proliferation and differentiation potential were assessed. *In vivo*, naïve rats were treated with a single intracerebroventricular (i.c.v.) injection of ar-turmerone. Proliferative activity of endogenous NSCs was assessed *in vivo*, by using noninvasive positron emission tomography (PET) imaging and the tracer [<sup>18</sup>F]-fluoro-L-thymidine ([<sup>18</sup>F]FLT), as well as *ex vivo*.

**Results:** *In vitro*, ar-turmerone increased dose-dependently the number of cultured NSCs, because of an increase in NSC proliferation ( $P < 0.01$ ). Proliferation data were supported by qPCR-data for Ki-67 mRNA. *In vitro* as well as *in vivo*, ar-turmerone promoted neuronal differentiation of NSCs. *In vivo*, after i.c.v. injection of ar-turmerone, proliferating NSCs were mobilized from the subventricular zone (SVZ) and the hippocampus of adult rats, as demonstrated by both [<sup>18</sup>F]FLT-PET and histology ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions:** Both *in vitro* and *in vivo* data suggest that ar-turmerone induces NSC proliferation. Ar-turmerone thus constitutes a promising candidate to support regeneration in neurologic disease.



## ✓ Indicazioni terapeutiche

*La curcuma possiede un'ampia gamma di attività farmacologiche. Anche se numerosi componenti si sono dimostrati attivi, le sostanze più efficaci sono ritenute l'olio volatile e la curcumina. La curcumina presenta elevata sicurezza ed eccellente tollerabilità. Innovative soluzioni biotecnologiche ne hanno migliorato il profilo di assorbimento.*

- ✓ **ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE**
- ✓ **ATTIVITA' ANTITUMORALE**
- ✓ **ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA**
- ✓ **ATTIVITA' CARDIOVASCOLARE**
- ✓ **ATTIVITA' EPATICA**
- ✓ **ATTIVITA' GASTROINTESTINALE**
- ✓ **ATTIVITA' ANTIMICROBICA**
- ✓ **ATTIVITA' ANTIVIRALE**
- ✓ **ATTIVITA' SPECIFICA NELLA IPB**



## ✓ Il cioccolato amaro nel trattamento dell'ipertensione

*La popolazione Kuna, su un'isola di fronte a Panama, consuma grandi **quantità** di **cacao** ma ha la pressione bassa ed anche il colesterolo basso.*

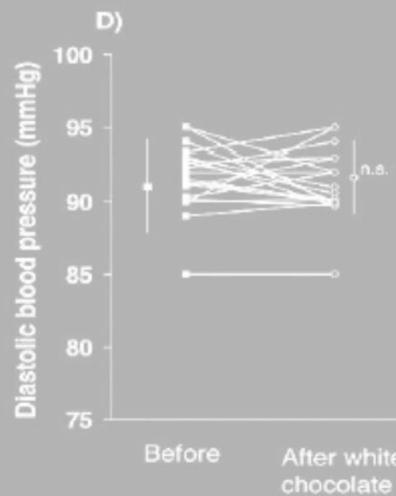
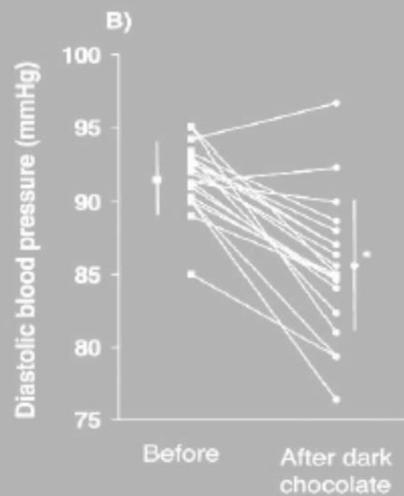
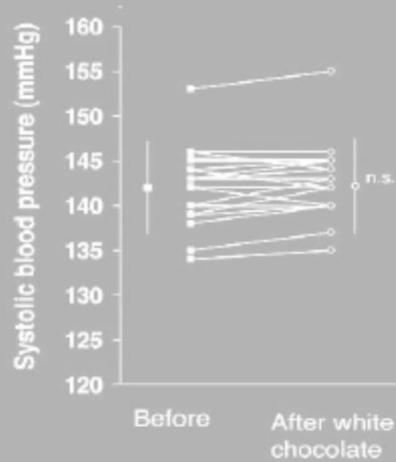
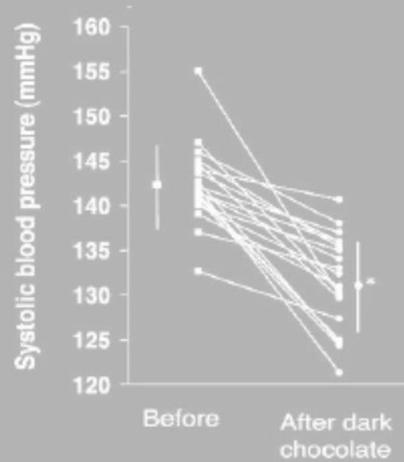
*Questi indios quando approdano alla terraferma rapidamente si adeguano sia alla dieta locale che all'aumento di pressione e di colesterolo.*





## IL CIOCCOLATO NERO, NON IL BIANCO, ABBASSA LA PRESSIONE

Grassi et al, *Hypertension* 46, 398, 2005



parte scientifica



## ✓ Il cioccolato amaro nel trattamento dell'ipertensione

*Una grande società svizzera produttrice di cioccolato ha avuto approvata dall'European Food Safety Agency (EFSA) l'indicazione del cioccolato amaro ricco in flavanoli (10 g al giorno di cioccolato con 200 mg di flavanoli) al miglioramento della distensibilità arteriosa (pressione alta ed angina pectoris). Si tratta di una **tavoletta** di recente commercializzazione.*

EFSA: CIOCCOLATO UTILE PER  
LA SALUTE VASCOLARE

**“I flavanoli del cacao aiutano a mantenere la vasodilatazione endotelio-dipendente che contribuisce a un flusso del sangue normale”**

*Raccomandazioni: 10 g di cioccolato  
con 200 mg flavanoli*

*EFSA, July 17, 2012  
BARN.SW*

*Grazie*