

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

EDITORIALE

Arrigo F.G. Cicero 7

Rapporto tra acidi grassi polinsaturi n-6/n-3: Indicazioni pratiche sulle dosi di assunzione giornaliera

Roberta Zupo, Antonio Lattanzio, Andrea Lamacchia, Isanna Murro, Giovanni De Pergola 8

Aggiornata la disciplina sull'impiego di botanicals negli integratori alimentari

Valentina Faziani 12

Valutazione dell'efficacia del prodotto Alliendo® nella riduzione della componente iperproliferativa-infiammatoria dell'endometrio ectopico in donne affette da endometriosi. Report studio *in vitro* e *in vivo*.

Mario Fadin, Mariaceleste Nicoletti 15

Dieta chetogenica in gravidanza: falsi miti e grandi speranze

Silvia Fogacci..... 21

MISSION

Prima rivista scientifica italiana di nutraceutica, Pharmanutrition and Functional Foods, è pubblicata continuativamente dall'inizio del 2016.

La rivista vuole contribuire ad aumentare la cultura della nutraceutica, focalizzata sullo studio degli estratti di piante, animali, minerali e microrganismi, impiegati come nutrienti isolati, supplementi o diete specifiche e in grado di determinare effetti benefici per la salute (che devono essere rigorosamente dimostrati con appropriati studi, sperimentali e clinici), in particolare per la prevenzione e il trattamento delle malattie croniche. È l'organo ufficiale della Società Italiana di Nutraceutica (SINut).

Inoltre, essendo la nutraceutica un campo in piena evoluzione ma relativamente giovane, Pharmanutrition and Functional Foods intende creare un contenitore aperto a segnalazioni preliminari derivati anche da trial clinici pilota di piccole dimensioni, da serie di casi e/o da studi osservazionali.

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Gli autori sono invitati a:

- * Inviare il testo in formato .doc, .docx fino a un massimo di 10.000 battute (caratteri spazi inclusi).
 - * Corredare il testo di Titolo, Abstract e Key words in Italiano e Inglese e, quando pertinente, suddividerlo in: Introduzione, Materiali e Metodi, Risultati, Discussione, Conclusione.
 - * Utilizzare le unità di misura nel Sistema Internazionale di unità.
 - * Utilizzare la virgola per separare i numeri decimali.
 - * Enunciare gli acronimi e le abbreviazioni al primo utilizzo.
 - * Redigere l'elenco delle Voci Bibliografiche, inclusi i siti Internet, numerate - tra parentesi tonde, prima del punto - nell'ordine in cui sono citate nel testo, redatte come nell'esempio: Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, et al. Short-Term Effects of Dry Extracts of Artichoke and Berberis in Hypercholesterolemic Patients Without Cardiovascular Disease. Am J Cardiol. 2019;123(4):588-591.
-

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno IV, N. 1 - Marzo 2019
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com - www.edizionisinergie.com

DIRETTORE RESPONSABILE

Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO

Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO

Giovanni B. Agus (Milano)	Federica Fogacci (Bologna)	Massimiliano Ruscica (Milano)
Fabrizio Angelini (Empoli)	Andrea Fratter (Treviso)	Gianni Sagratini (Camerino)
Michela Barichella (Milano)	Luigi Eugenio Iorio (Salerno)	Giovanni Spera (Roma)
Marco Biagi (Siena)	Carlo Maggio (Torino)	Samir Sukkar (Genova)
Claudio Borghi (Bologna)	Alberto Mazza (Rovigo)	Giuliano Tocci (Roma)
Rosa Maria Bruno (Pisa)	Fabrizio Muratori (Como)	Berardino Vaira (Bologna)
Alessandro Colletti (Nizza Monferrato, AT)	Pasquale Perrone Filardi (Napoli)	Gianfranco Vettorello (Udine)
Agostino Consoli (Chieti)	Matteo Pirro (Perugia)	Paolo Vintani (Barlassina, MB)
Sergio Davinelli (Campobasso)	Andrea Poli (Milano)	Roberto Volpe (Roma)
Giovambattista Desideri (L'Aquila)	Manfredi Rizzo (Palermo)	Giovanni Zuliani (Ferrara)

Maciej Banach (Lodz, Polonia)
Amirhossein Sahebkar (Mashhad, Iran)

Laura García-Molina (Granada, ES)

Marco Manca (Maastricht, Paesi Bassi)

SEGRETERIA DI REDAZIONE

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA

Galli Thierry Stampa S.r.l. Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

TIRATURA

1.000 copie

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

EDITORIALE

Arrigo F.G. Cicero 7

Rapporto tra acidi grassi polinsaturi n-6/n-3: Indicazioni pratiche sulle dosi di assunzione giornaliera

Roberta Zupo, Antonio Lattanzio, Andrea Lamacchia, Isanna Murro, Giovanni De Pergola 8

Aggiornata la disciplina sull'impiego di botanicals negli integratori alimentari

Valentina Faziani 12

Valutazione dell'efficacia del prodotto Alliendo® nella riduzione della componente iperproliferativa-infiammatoria dell'endometrio ectopico in donne affette da endometriosi. Report studio *in vitro* e *in vivo*.

Mario Fadin, Mariaceleste Nicoletti 15

Dieta chetogenica in gravidanza: falsi miti e grandi speranze

Silvia Fogacci..... 21

Editoriale

Cari Lettori,

eccoci ad un altro numero di Pharmanutrition & Functional foods che si ripresenta con un rinnovato board scientifico nazionale ed internazionale ed una veste grafica sempre più scientifica, ed un sito web dedicato (<https://www.pharmanutritionandfunctionalfoods.com/>). Quest'anno ricorre il decennale della fondazione della SINut e quindi il prossimo congresso nazionale (Bologna, 30/05-01/06/2019) si svolgerà all'insegna della celebrazione, in un nuovo formato sviluppato unicamente su un'aula plenaria, per non dover costringere gli intervenuti a dover scegliere fra relazioni parallele. Inoltre, per coprire più aree tematiche, il congresso durerà 3 giorni e non più 2. Il programma è riportato in questo numero della rivista e vede l'intervento di numerosi esperti in numerose aree tematiche, che includono alcune novità come la nutraceutica in veterinaria e la nutraeconomia, toccando anche il tema fondamentale della persistenza in trattamento coi nutraceutici.

Sicuramente di grande interesse culturale sarà la lettura magistrale sul tema "Paleonutraceutica, ovvero l'istinto dell'uomo di integrarsi" tenuta dal prof. Galassi della Flinders University di Adelaide (Australia). In attesa di arrivare al congresso nazionale, oltre ai numerosi eventi patrocinati da SINut e due convegni locali (a Pavia ed Asti, organizzati rispettivamente dal dr. Giuseppe Derosa e dal Dr. Alessandro Colletti), la Società è anche presente ed impegnata nell'organizzazione di un corso organizzato all'interno di Nutraceutical Conference nell'ambito di Cosmofarma (Bologna, 12-14 aprile 2019). E intanto la ricerca in nutraceutica evolve, il personale sanitario coinvolto è sempre più consapevole ed alla ricerca di prodotti adeguatamente dosati e concentrati, gestiti con tecnologia e controllo di qualità di tipo farmaceutico.

Buona lettura di questo numero di Pharmanutrition & Functional foods!

Ci vediamo al Congresso Nazionale SINut (www.sinut.it).

Arrigo F.G. Cicero
Presidente SINut



Rapporto tra acidi grassi polinsaturi n-6/n-3: Indicazioni pratiche sulle dosi di assunzione giornaliera

Roberta Zupo, Antonio Lattanzio, Andrea Lamacchia, Isanna Murro, Giovanni De Pergola

Ambulatorio di Nutrizione Clinica, UOC di Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Interna e Oncologia Umana (DIMO)
Università degli Studi Aldo Moro, Policlinico di Bari

Abstract

Eating habits have been changing together with innovations in the economic, agricultural and industrial fields. Nowadays, most of people show propensity towards an obesogenic diet, that is associated to an increase of the incidence of chronic-degenerative diseases and a reduction of the life expectancy. The higher amount of daily caloric intake consists in carbohydrates, and especially in the refined ones, whereas the percent consumption of proteins has become progressively lower. Dietary contribution of fats is unbalanced, with an excessive intake of omega 6 derived from vegetables. Experimental data suggest that an unbalanced omega 6 to omega 3 ratio induces unfavourable effects on glucose metabolism, adipogenesis, body weight control, systemic inflammation, and cardiovascular risk.

Key words: diet, polyunsaturated fatty acids, inflammation, omega 6, omega 3.

Abstract

Le abitudini alimentari si sono recentemente modificate in maniera parallela alle innovazioni in campo economico, agricolo ed industriale. Attualmente, molte persone mostrano una propensione verso una dieta obesigena, che si associa ad un aumento dell'incidenza delle malattie cronic-degenerative e ad una riduzione dell'aspettativa di vita. Il maggiore contributo all'apporto calorico giornaliero è fornito dai carboidrati, soprattutto quelli raffinati, mentre il consumo percentuale di proteine si è progressivamente ridotto. L'apporto dietetico di grassi è qualitativamente sproporzionato, con eccessiva assunzione di acidi grassi omega 6 di origine vegetale. Dati sperimentali suggeriscono che un aumento del rapporto omega 6/omega 3 induce effetti sfavorevoli sul metabolismo del glucosio e su parametri quali adipogenesi, controllo del peso corporeo, infiammazione sistemica e rischio cardiovascolare.

Parole chiave: dieta, acidi grassi polinsaturi, infiammazione, omega 6, omega 3.

Gli acidi grassi polinsaturi (PUFAs, Polyunsaturated fatty acids) della serie omega 6 e omega 3 sono definiti essenziali per l'incapacità di sintesi endogena da parte dell'uomo, che risulta carente del corredo enzimatico necessario alla desaturazione dello scheletro carbonioso. Pertanto, i PUFAs possono essere unicamente assunti per via alimentare e le principali fonti sono alimenti come gli oli vegetali (olio di soia, olio di mais, olio di sesamo, olio di germe di grano, olio di colza, olio di vinacciolo,..), la frutta secca (noci, arachidi, noci pecan, pistacchi, mandorle, anacardi,..) e, seppur in quantità decisamente inferiori rispetto alle prime due fonti, anche nei prodotti cerealicoli (frumento, avena, mais,..). Gli oli vegetali, con un contenuto medio di 40 g di acido linoleico (precursore di tutti i PUFA omega 6) per 100 g di prodotto, sono la fonte primaria di omega 6 (Tabella 1).

Il trend evolutivo delle nostre abitudini alimentari mostra un significativo cambiamento dell'apporto dietetico degli acidi grassi polinsaturi relativamente sia alla tipologia sia alla quantità di tali acidi grassi essenziali. Infatti, per effetto dello sviluppo dell'agricoltura e dell'agribusiness, la dieta occidentale si è arricchita di acidi grassi omega 6, portando ad uno *switch* radicale del rapporto omega 6/omega 3. Tra i principali fattori responsabili del cambiamento rientrano gli sviluppi tecnologici dell'industria degli oli vegetali (olio di mais, di girasole, di soia,..) e lo sviluppo di nuove tecnologie di allevamento che privilegiano mangimi a base di cereali piuttosto che il pascolo. Come conseguenza, gli attuali alimenti di origine animale sono più ricchi in omega 6. Lo stesso si verifica per i prodotti ittici d'allevamento, le uova, il latte e i derivati. Complessivamente, oggi assumiamo un quantitativo degli omega 6 circa 20 volte superiore a quel-

PROFILO LIPIDICO (g/100 g di p.e.)

	g lipidi /100 g	SFAs	MUFAs	PUFAs	ω 6	ω 3	ω 6 : ω 3
Olio di girasole	99,6	11,24	33,37	50,22	49,89	0,33	151:1
Noci secche	68,1	5,57	9,54	40,66	34,02	6,64	5,1:1
Olio di arachide	99,9	19,39	52,52	27,87	27,87	0	
Arachidi	50	7,13	23,05	14,19	13,74	0,45	30,5:1
Pistacchi	56,1	5,61	36,47	10,66	10,66	0	
Mandorle	55,3	5,59	39,44	10,85	10,54	0,3	35:1
Olio EVO	99,9	14,46	72,95	7,52	6,79	0,73	9:1
Tuorlo d'uovo, gallina*	64,1	9,82	8,29	4,63	4,51	0,11	41:1
Avocado	23	2,48	18,33	1,45	1,36	0,09	15:1
Salmone fresco	12	2,97	4,6	3,05	0,2	2,17	1:11
Sardine fresche	15,4	4,71	2,89	6,29	1,23	4,77	1:4
Cozza o mitile	2,7	0,52	0,63	0,58	0,16	0,42	1:2,6

* Il rapporto ω 6 : ω 3 nel tuorlo d'uovo di gallina varia significativamente a seconda della tipologia di mangime utilizzato negli allevamenti

Tab. 1

lo degli omega 3, sebbene il nostro profilo genetico sia stato programmato per un rapporto alla pari.

Questa breve revisione ha l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche sui livelli di assunzione dietetica di omega 6 sulla base dei dati scientifici e dei livelli di assunzione raccomandati per la popolazione italiana (LARN).

Evidenze scientifiche inerenti l'eccessivo consumo di omega-6

Una breve parentesi sulla biosintesi e sul destino metabolico di questa classe di composti è utile per comprendere l'origine dei meccanismi alla base delle evidenze scientifiche che li

descrivono, per alcuni aspetti, poco vantaggiosi per la salute dell'uomo.

A seguito dell'introduzione per via esogena, l'acido linoleico (molecola precursore degli omega 6) viene convertito da elongasi e desaturasi in altre tipologie di PUFAs omega 6, tra cui l'acido arachidonico. Quest'ultimo è il precursore della sintesi di prostaglandine, trombossani, leucotrieni, ossia potenti mediatori di aggregazione piastrinica, vasocostrizione ed infiammazione sistemica. Le citochine infiammatorie (IL-1, IL-6, NFkB, TNF ...) sono i prodotti finali della cascata pro-infiammatoria.

L'assunzione dietetica di acido linoleico (LA) influisce sul profi-

lo lipidico delle lipoproteine LDL (Low-Density Lipoprotein). In particolare, la dieta occidentale induce una maggiore rappresentazione di LA nelle LDL plasmatiche. Questo aspetto comporta una maggiore suscettibilità ai processi ossidativi, ovvero una maggiore aterogenicità delle stesse lipoproteine, fattore influente sull'eziologia della malattia cardiovascolare (1).

Il modello dietetico occidentale riduce la produzione endogena di acidi grassi della serie omega 3 derivati dall'acido alfa linoleico quali EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico), ampiamente noti per l'effetto protettivo sul rischio di mortalità per malattie cardiovascolari (2).

L'aumentato apporto dietetico di acido linoleico (LA) correla con un incremento del grasso sottocutaneo nella popolazione americana, contestualmente ad un aumento di patologie quali il diabete e l'obesità (3).

Uno studio prospettico condotto su una popolazione femminile di mezza età ha valutato la composizione in PUFAs della membrana degli eritrociti utilizzandola come biomarker della tipologia dei grassi introdotti con la dieta e rapportandola alle caratteristiche ponderali dei soggetti in esame, all'interno di una finestra temporale di circa dieci anni. Gli eritrociti dei soggetti in eccesso ponderale presentavano una prevalenza della componente omega 6, suggerendo una correlazione positiva tra consumo di PUFAs omega 6 ed incremento ponderale (4,5).

Studi in vitro e su modelli animali hanno individuato il meccanismo coinvolto nell'adipogenesi e nell'incremento ponderale di cui sono responsabili i leucotrieni, derivati dell'acido arachidonico, che consiste nell'inibizione dell'imbrunimento del tessuto adiposo bianco (6).

L'acido arachidonico è anche precursore di derivati endocannabinoidi che rivestono un ruolo importante nell'effetto obesigeno. Si tratta di due composti, il 2-arachidonilglicerolo e il palmitoiletanolammide, che agiscono come neuromodulatori a livello ipotalamico interferendo sul bilancio energetico e sulla disregolazione del senso di fame. È stato ipotizzato che in condizioni di obesità sia presente una iperattivazione del sistema endocannabinoidale, responsabile dell'eccessiva deposizione di tessuto adiposo (7).

Gli stessi omega 6 sono stati descritti anche per l'interferenza sulla sensibilità tissutale ad ormoni quali insulina e leptina, coinvolti nel metabolismo glucidico e nella regolazione del senso di fame. Un'elevata esposizione alimentare a PUFAs omega 6 aumenta insulino e leptino-resistenza. Infatti, una dieta iperlipidica con una componente omega 6 molto rappresentativa (modello occidentale), rispetto ad una dieta isocalorica ma a ridotto contenuto in omega 6, associato ad insulino-resistenza. Il meccanismo che giustifica questo risul-

tato è da ricercare nell'attivazione di recettori nucleari quali i PPAR gamma. Questa tipologia di recettori è attivata dagli acidi grassi mono e polinsaturi. Nonostante la maggiore affinità di legame degli omega 3 al PPAR gamma, una maggiore esposizione ad omega 6 innesca un meccanismo competitivo sul target recettoriale, indebolendo l'effetto omega 3-indotto. A tal proposito è importante sottolineare che il nostro organismo non è in grado di interconvertire acidi grassi omega 6 ed omega 3 (8).

Infine, studi condotti sulla popolazione infantile, hanno rilevato una associazione positiva tra l'elevato consumo di acidi grassi omega 6 nel periodo perinatale e lo sviluppo di adiposità in età precoce. Elevati livelli di acido arachidonico nel tessuto adiposo correlano con un BMI elevato ed una condizione di sovrappeso negli adolescenti (9).

Al fine di neutralizzare questi aspetti sfavorevoli generati da uno sbilanciamento del profilo acidico dietetico, alcuni trials hanno provato a riequilibrare il rapporto dietetico di PUFAs mediante supplementazione con acidi grassi omega 3. Questo esperimento ha dato conferma di una significativa riduzione del grasso sottocutaneo e di un miglioramento della sensibilità insulinica (10).

Indicazioni pratiche e livelli di assunzione raccomandati

L'ultima revisione dei LARN raccomanda una distribuzione bromatologica giornaliera che preveda una quota lipidica del 20-35% del TDEE (Total Daily Energy Expenditure) per adulti e anziani. Il 5-10% della quota lipidica deve derivare dagli acidi grassi polinsaturi (PUFAs), con un rapporto omega 6/omega 3 di 4:1 (11). Diversamente da quanto riportato per gli omega 3, in particolare EPA e DHA, di cui l'assunzione raccomandata è specificata in termini di grammatura (250 mg/die), non esiste una indicazione specifica per gli omega 6, mentre sarebbe utile stimare l'apporto quantitativo ideale degli alimenti che sono fonte di omega 6.

Assumendo come ideale un apporto giornaliero di 1800 kcal, la quota di omega 6 raccomandata è all'incirca di 10-14 g/die, bilanciata da 1-2 g di omega 3. Mantenere questo rapporto più vicino al limite inferiore potrebbe risultare utile nel prevenire malattie cardiovascolari, malattie infiammatorie croniche, sindrome metabolica e obesità. L'aumento del consumo di prodotti ittici e la sostituzione degli oli vegetali (mais, girasole, arachide, soia...) con fonti lipidiche più ricche in acidi grassi monoinsaturi come l'olio extravergine di oliva, rappresenta la strategia più efficace per avvicinarsi al target di assunzione raccomandato.

La frutta secca a guscio costituisce la classe di alimenti più ricca

	mg ω 6/100 g	mg ω 3/100 g	ω 6 / ω 3 ratio	Porzione giornaliera consigliata
Noci secche	34	6,6	5,1 : 1	10-15 pz (frutto con guscio)
Noci pecan	20,6	0,9	22,8 : 1	15 pz (frutto con guscio)
Anacardi	7,78	0,16	48,6 : 1	20 pz (frutto con guscio)
Arachidi	13,7	0,45	30,5 : 1	20-25 pz (frutto con guscio)
Pistacchi	10,6	0	0	35-40 pz (frutto con guscio)
Nocciole	8,5	0,08	106,2 : 1	25-30 pz (frutto con guscio)
Pinoli	33,6	0,11	305,4 : 1	40-45 pz (frutto con guscio)
Noci del Brasile	20,5	0,02	1025 : 1	10 pz (frutto con guscio)
Mandorle	10,5	0,3	35 : 1	30 pz (frutto con guscio)

Tab. 2

in PUFAs omega 6, pertanto è utile conoscere l'indicazione quantitativa consigliata, nonostante siano ben evidenti gli effetti protettivi in termini di miglioramento del profilo lipidico, del transito intestinale, della sfera cognitiva e della salute cardiovascolare (12).

Come emerge dallo schema proposto (Tabella 2), le noci rap-

presentano in assoluto il miglior compromesso alimentare in linea con le quantità raccomandate di PUFAs. La dose giornaliera consigliata è di 35 g, ovvero 8-10 noci sgusciate. Tutte le altre tipologie in elenco si discostano notevolmente dal rapporto ideale di PUFAs, sebbene siano riportate le porzioni giornaliere equivalenti ad un contenuto in omega 6 ottimale.

BIBLIOGRAFIA

- Kratz M, Cullen P, Kannenberg F, Kassner A, Fobker M, Abuja PM, et al. Effects of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low-density lipoprotein. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:72-81.
- Simopoulos, A.P. The importance of the omega-6/omega-3 Fatty Acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp. Biol. Med.* 2008, 233, 674-688.
- Guyenet SJ, Carlson SE. Increase in adipose tissue linoleic acid of US adults in the last half century. *Adv Nutr* 2015; 6:660-4.
- Wang L., Manson J.E., Rautiainen S., Gaziano J.M., Buring J.E., Tsai M.Y., Sesso H.D. A prospective study of erythrocyte polyunsaturated fatty acid, weight gain, and risk of becoming overweight or obese in middle-aged and older women. *Eur. J. Nutr.* 2016;55:687-697.
- Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients.* 2016;8(3):128.
- Pisani DF, Amri EZ, Ailhaud G: Disequilibrium of polyunsaturated fatty acids status and its dual effect in modulating adipose tissue development and functions. *OCL* 2015;22:D405.
- Alvheim AR, Torstensen BE, Lin YH, et al. Dietary linoleic acid elevates the endocannabinoids 2-AG and anandamide and promotes weight gain in mice fed a low fat diet. *Lipids.* 2014; 49(1):59-69.
- Phillips C.M., Goumidi L., Bertrais S., Field M.R., Ordovas J.M., Cupples L.A., Defoort C., Lovegrove J.A., Drevon C.A., Blaak E.E., et al. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults. *J. Nutr.* 2010;140:238-244.
- Donahue S.M.A., Rifas-Shiman S.L., Gold D.R., Jouni Z.E., Gillman M.W., Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: Results from a US pregnancy cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93:780-8.
- P Zhuang, W Wang, Y Zhang, J Jiao - Long-term dietary EPA or DHA supplementation do not ameliorate obesity but improve glucose homeostasis via gut-adipose axis in already obese mice. *The FASEB Journal*, vol. 31, no. 1, pp. 971-11, 2017.
- LARN (IV revisione), Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, SINU.
- Relja A., Miljković A., Gelemanović A., Bošković M., Hayward C., Polašek O., Kolčić I. Nut consumption and cardiovascular risk factors: A cross-sectional study in a mediterranean population. *Nutrients*, 2017; vol. 9, n.12 DOI: 10.3390/nu9121296.

Aggiornata la disciplina sull'impiego di botanicals negli integratori alimentari

The updated regulation about use of botanicals in dietary supplements

Valentina Faziani

Dottoressa in Giurisprudenza, AUSL Imola

Estratto

Nel nostro ordinamento un integratore alimentare a base di erbe è definito come un prodotto contenente sostanze, a volte sprovviste di valenza nutrizionale, ma comunque in grado di esercitare effetti fisiologici diretti a contribuire allo stato di benessere dell'organismo, favorendone le funzioni. La normativa sull'impiego di tali sostanze è stata di recente aggiornata con l'adozione del D.M. 10 agosto 2018, operativo dallo scorso 9 gennaio 2019.

Estratto

In our juridical system, a vegetal dietary supplement is described as a product which contains such substances, sometimes devoid of a nutritional effect, but anyway able to exercise physiological effects directed to contribute to human being's wellness, promoting its functions. Recently, the regulation about use of such substances has been reviewed by the Ministerial Decree 10th August 2018, definitely in force from last 9th January 2019.

Keywords: *integratori, botanicals, BELFRIT, claims*

La situazione antecedente: il Decreto Ministeriale 9 luglio 2012 e successive modifiche

A disciplinare per primo questo settore, andando a supplire ai dubbi che destava allora la lista delle piante ammesse, è stato il D.M. 9 luglio 2012, aggiornato due anni più tardi dal Ministero della Salute con il Decreto 24 marzo 2014, con cui è stata inclusa anche la cosiddetta lista BELFRIT, frutto dell'impegno congiunto delle autorità competenti di Belgio, Francia e Italia, intente a promuovere l'armonizzazione a livello europeo della normativa in questione.

C'è da dire, però, che prima del Decreto del 2014 la disciplina aveva già subito una modifica nel 2013, quando

dall'elenco delle piante ammesse erano state espunte le seguenti voci: *propolis resina, royal jelly, carica papaya l. fructus fermentatus, amorphophallus konjac tuber e amyllum*. Tale aggiornamento si era reso necessario con l'entrata in vigore del Regolamento (UE) 432/2012 (1), a seguito del quale, essendosi provveduto a predisporre l'elenco dei *claims*, e cioè delle indicazioni nutrizionali e salutistiche applicabili ai prodotti alimentari, era rimasta pendente la situazione dei *botanicals*. Pertanto, considerando le sopraccitate sostanze di origine diversa, il Ministero aveva ritenuto opportuno escluderle da quelle suscettibili di essere assoggettate al regolamento (2).

Il nuovo Decreto 10 agosto 2018 come modificato a partire dal 9 gennaio 2019

Nella Gazzetta Ufficiale n. 224 del 26 settembre 2018 è stato pubblicato il Decreto 10 agosto 2018 concernente la "Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali", con lo scopo di assicurare un più elevato livello di tutela per i consumatori, rappresentando, dunque, un segmento peculiare e preponderante nella realtà italiana.

Dopo novanta giorni dalla sua entrata in vigore, avvenuta l'11 ottobre 2018, ha abrogato le norme del succitato D.M. 9 luglio 2012, pertanto a partire dallo scorso 9 gennaio.

Fino ad allora hanno continuato ad essere ammessi all'impiego negli integratori sostanze e preparati vegetali derivanti dalle piante contenute in questi due elenchi:

- allegato 1 del D.M. 9 luglio 2012, recante la lista italiana affiancata dalle indicazioni di riferimento per gli effetti fisiologici riprese dalle linee ministeriali in materia, che non facevano parte del D.M. del 2012;
- allegato 1-bis, introdotto con il D.M. 27 marzo 2014, recante la lista BELFRIT.

Occorre precisare che, in virtù del principio di mutuo riconoscimento, è stata consentita la commercializzazione di integratori alimentari non conformi al dettato del D.M. 10 agosto 2018, qualora si tratti di «prodotti legalmente fabbricati e commercializzati in un altro Stato membro dell'Unione europea o in Turchia o (...) prodotti legalmente fabbricati in uno Stato dell'Efta, parte contraente dell'accordo sullo Spazio economico europeo (See)» (3) e purché immessi sul mercato o etichettati entro il 9 gennaio 2019.

Vediamo ora più nel dettaglio ora i contenuti più salienti del Decreto, premesso che si costituisce di due allegati e sei articoli.

Nel primo allegato è riportata una lista unica di sostanze e preparati vegetali utilizzabili, che comprende, al suo interno, piante già presenti sia nel precedente D.M. 2012 che nella lista BELFRIT. Essa viene approvata dalla Sezione dietetica e nutrizione del Comitato nazionale per la nutrizione e la sicurezza alimentare e si basa sui dati e sulle evidenze scientifiche attualmente disponibili. Tra le novità ritroviamo l'introduzione nella lista BELFRIT del *Chaga Inonotus obliquus*: si tratta del fungo appartenente alla famiglia delle *Hymenochaetaeae*, dotato della più alta quantità di SOD (Superossido dismutasi) di tutti i nutrienti finora scoperti (4).

Nel secondo, invece, vengono riprese ed integrate sostanzialmente le prescrizioni contenute nelle "Linee guida sulla documentazione a supporto dell'impiego di sostanze e preparati vegetali negli integratori alimentari" redatte dalla Commissione unica per la dietetica e la nutrizione a sostegno del già menzionato D.M. del 2012. In pratica, esso fornisce le indicazioni specifiche per gli operatori del settore alimentare (OSA), sulla documentazione da predisporre e sulle procedure da seguire, in riferimento alla loro natura, al processo produttivo e al prodotto finito che se ne ottiene, al fine di garantirne la sicurezza e la qualità. Più in particolare si prescrive quanto segue:

- I.** gli OSA che immettono in commercio un integratore alimentare a base di sostanze o preparati vegetali devono predisporre e tenere aggiornato un dossier che riporti informazioni relative alla tipologia di ingrediente vegetale, al processo produttivo e al prodotto finito che dimostri la conformità dell'integratore alimentare alla normativa vigente;
- II.** le Autorità possono richiedere in fase di controlli ufficiali tale documentazione che deve essere conservata dalle aziende in formato elettronico o cartaceo;
- III.** le aziende devono verificare la composizione dei loro integratori alimentari contenenti sostanze e preparati

vegetali per assicurarsi che i prodotti siano conformi alle nuove disposizioni del decreto;

IV. è necessario predisporre tutta la documentazione tecnica richiesta a supporto dell'uso di ingredienti vegetali come specificato nell'allegato del decreto.

Viene, inoltre, specificato che, per l'identificazione della pianta si deve fare riferimento al nome scientifico (famiglia, genere, specie, varietà), al nome comune o commerciale, alla parte utilizzata (es. radici, rizoma, foglie, sommità fiorite, pianta intera, frutti, semi, ecc.), all'origine geografica (continente, paese o regione), alle condizioni di coltivazione e periodo di raccolta, e al processo agricolo (5).

Per la sostanza o il preparato vegetale in quanto materia prima da usare per l'integratore alimentare, invece, viene chiesto di specificare il processo di preparazione (es. raccolta, lavaggio, asciugatura, estrazione, distillazione, eventuale purificazione, procedure di conservazione e l'uso di eventuali solventi); le procedure di manipolazione, trasporto e stoccaggio; la forma commerciale e quindi se si tratta di polvere, sospensione o soluzione; i componenti principali e caratterizzanti (quantificazione dei *markers*) e quelli indesiderati o tossici (conformità con standard di riferimento); la carica batterica, compresi i funghi; conservanti e additivi aggiunti; eventuali processi di eliminazione dei componenti indesiderati o tossici (6).

Come ultima novità introdotta, viene precisato che le uniche sostanze e preparati vegetali consentiti per la preparazione di integratori alimentari sono quelli che derivano da piante o parti di esse che abbiano maturato una storia tradizionale di consumo significativo come prova della loro sicurezza, pertanto l'utilizzo di nuove procedure di preparazione delle sostanze vegetali, tali da determinare profili di composizione diversi da quelli collaudati in termini di sicurezza dalla storia di consumo negli integratori alimentari, richiede l'applicazione del Regolamento (UE) 2015/2283 sui *novel food*, o nuovi alimenti, nuovi ingredienti alimentari (7). Si tratta di tutti quei prodotti e sostanze alimentari privi di storia di consumo "significativo" al 15 maggio 1997 in Unione europea, e che, pertanto devono sottostare ad un'autorizzazione per valutarne la loro sicurezza, prima della loro immissione in commercio.

Il successivo Decreto 9 gennaio 2019 risulta essere un aggiornamento del provvedimento fin qui descritto, in quanto l'allegato di cui risulta corredato va a sostituire l'allegato 1 di quest'ultimo, nonché l'allegato 1 del D.M. del 2012 e l'allegato 1-bis introdotto dal successivo D.M. del 2014.

In particolare, si ricorda che i prodotti conformi alle disposizioni dell'allegato 1 del Decreto 10 agosto 2018, qualora non in linea con le modifiche apportate dal Decreto 9 gennaio 2019, possono essere immessi in commercio, tuttavia, soltanto fino al prossimo 31 marzo (8).

Prospettive future per i claims

Un profilo che merita particolare attenzione concerne i *claims* riferibili ai botanicals. Attualmente, come già menzionato, le indicazioni impiegabili nella comunicazione commerciale di questi prodotti devono ancora essere autorizzate e la loro valutazione è in corso dinanzi all'Autorità europea per la sicurezza alimentare.

In attesa che questo processo si concluda a livello europeo, gli effetti fisiologici inseriti nella colonna delle linee guida ministeriali «sono impiegabili in attesa della definizione dei claims sui botanicals», i quali «sono volti ad ottimizzare le funzioni dell'organismo nell'ambito dell'omeostasi secondo il modello definito dal Consiglio d'Europa» (9).

Tuttavia, poiché la lista dei *botanicals* è in continua evoluzione, vi è il rischio che le nuove sostanze rimangano prive di indicazioni approvate, pertanto, è auspicabile un continuo aggiornamento delle linee guida ministeriali che riesca a supplire almeno temporaneamente la perdurante assenza di indicazioni autorizzate a livello europeo.

BIBLIOGRAFIA

1. Regolamento (UE) n. 432/2012, relativo alla compilazione di un elenco di indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, diverse da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini.
2. Ministero della Salute, Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione, nota DG SAN 0006229, 20 febbraio 2013.
3. Decreto ministeriale 10 agosto 2018, Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali, art. 4.
4. Per approfondimenti sul Chaga *Inonotus obliquus* si consulti il seguente allegato: <https://www.acef.it/wp-content/uploads/2018/10/CHAGA-INONOTUS-OBLIQUUS.pdf>.
5. Decreto ministeriale 10 agosto 2018, allegato 2, punto 2.
6. Decreto ministeriale 10 agosto 2018, allegato 2, punto 3.1.
7. Decreto ministeriale 10 agosto 2018, allegato 2, punto 3.2.
8. Decreto dirigenziale 9 gennaio 2019, art. 2.
9. Decreto dirigenziale 9 gennaio 2019, allegato 1.

Valutazione dell'efficacia del prodotto Alliando® nella riduzione della componente iperproliferativa-infiammatoria dell'endometrio ectopico in donne affette da endometriosi. Report studio *in vitro* e *in vivo*.

Evaluation of the effectiveness of Alliando® for the reduction of the hyper proliferative and inflammatory component of the ectopic endometrium in women suffering from endometriosis. In vitro and in vivo study reports.

Mario Fadin*, Mariaceleste Nicoletti**

* Medico ginecologo, Centro Medico Sempione, Milano

** Dott.ssa in farmacia, Krea Innovazione srl, Milano

Abstract

The endometriosis is a chronic and disabling disease that derives from the presence of endometrial tissue in ectopic sites, i.e. outside the uterine cavity. The therapies may be pharmacological or surgical, although some plant substances have demonstrated efficacy in reducing the inflammatory and proliferative component of the ectopic endometrial tissue. Alliando®, developed by Inpha Duemila Srl, subject to patent thanks to its innovative ENDOBASP® technology, is a food supplement that combines substances of plant and amino acid origin with promoters of the intestinal absorption in order to optimize the active ingredients usefulness in reducing the inflammation and hyper-proliferation of endometrial ectopic tissue of endometriosis pathology. To confirm the efficacy and safety of the formulation, a series of in vitro and in vivo experiments have been performed. The results obtained from the studies have validated both the bioavailability of the active ingredients and the effectiveness of Alliando® in the reduction of inflammation and proliferation of endometrial tissue associated with painful symptomatology during endometriosis.

Abstract

L'endometriosi è una patologia cronica e invalidante che consiste nella presenza di tessuto endometriale in siti ectopici, cioè al di fuori della cavità uterina. La terapia della

malattia può essere farmacologica o chirurgica sebbene alcuni estratti vegetali si siano dimostrati efficaci nel ridurre la componente infiammatoria e proliferativa del tessuto endometriale ectopico. Alliando®, ideato da Inpha Duemila S.r.l e sottoposto a brevettazione grazie alla sua tecnologia innovativa ENDOBASP®, è un integratore alimentare che associa a sostanze di origine vegetale e amminoacidica dei promotori di assorbimento intestinale con lo scopo di ottimizzare l'attività degli attivi nel ridurre l'infiammazione e l'iper-proliferazione del tessuto ectopico endometriale in caso di endometriosi.

Per confermare l'efficacia e la sicurezza della formulazione sono state eseguite una serie di sperimentazioni *in vitro* e *in vivo*. I risultati ottenuti dagli studi hanno convalidato sia la biodisponibilità dei principi attivi sia l'efficacia di Alliando® nella riduzione dell'infiammazione e della proliferazione del tessuto endometriale associato a sintomatologia dolorosa in corso di endometriosi.

L'endometriosi è una patologia cronica di origine infiammatoria, estrogeno-dipendente, caratterizzata dalla presenza di endometrio ectopico al di fuori della cavità uterina e più frequentemente a ridosso delle ovaie e della pelvi. Il tessuto ectopico subisce gli influssi ormonali tipici dell'ovulazione come il normale endometrio per cui ciclicamente prolifera, si sfalda e sanguina, mimando la mestruazione.

L'emorragia determina la liberazione di sostanze irritanti e pro-infiammatorie a livello peritoneale e causa reazioni infiammatorie che possono produrre tessuto cicatriziale e aderenze tra gli organi ostacolando la funzionalità e provocando dolore (1). Dal punto di vista epidemiologico, in Italia, sono affette da endometriosi dal 5% al 10% delle donne in età fertile e in totale si stimano circa 3 milioni di casi di endometriosi. Il picco si verifica tra i 25 e i 35 anni ma la patologia può comparire anche in fasce d'età più basse (2). Circa il 30% - 40% delle donne affette endometriosi è sterile e, pertanto, la patologia è considerata una delle prime e più serie cause di sterilità femminile. La patogenesi dell'endometriosi rimane tuttora non completamente chiara. Nel 20%-25% dei casi l'endometriosi è asintomatica e spesso alla diagnosi si arriva casualmente durante un intervento chirurgico, una ecografia o una risonanza magnetica eseguiti per altre patologie. I principali sintomi dell'endometriosi sono: dolore pelvico, dismenorrea, dispareunia, disuria e infertilità (3). La terapia farmacologica, a fianco dei farmaci analgesici e antinfiammatori (FANS) per gestire gli accessi dolorosi, prevede l'impiego di farmaci atti a ridurre o eliminare l'attività estrogenica (antagonisti del GnRH) o di farmaci ad attività androgenica come il danazolo. In alternativa, vi è la terapia chirurgica che prevede interventi di laparotomia o di laparoscopia con l'obiettivo di asportare le isole di tessuto ectopico. A fianco della terapia medica e farmacologica di base esistono approcci nutraceutici che hanno dimostrato efficacia nell'animale e nell'uomo nel ridurre la componente infiammatoria e proliferativa del tessuto ectopico.

Alla luce delle numerose pubblicazioni scientifiche in ambito nutraceutico sulla comprovata attività di alcune sostanze nel trattamento dell'endometriosi, Inpha Duemila S.r.l., azienda italiana che ricerca e sviluppa nutraceutici ad alto razionale scientifico, ha ideato e sottoposto a brevettazione il prodotto **Alliende®**.

Alliende® è un integratore alimentare in compresse gastro-resistenti a base di:

- estratti vegetali quali
 - quercetina (da *Shopora japonica*): 200 mg/cpr
 - *Curcuma longa*: 210 mg/cpr titolata al 95% in curcuminoidi (200 mg/cpr)
- N-acetilcisteina: 150 mg/cpr

La curcumina (appartenente al gruppo dei curcuminoidi) ha dimostrato in modelli di endometrio umano, una significativa attività antinfiammatoria specialmente sul versante dell'inibizione del rilascio di molecole di adesione e del TNF- α (4), una

citochina che gioca un ruolo chiave nell'infiammazione cronica legata all'endometriosi. La curcumina è altresì in grado di ridurre la crescita e la proliferazione di cellule endometriali epiteliali tramite un meccanismo di inibizione del rilascio di estradiolo (5). Ancora la curcumina esercita un'azione inibitoria della proliferazione dell'endometrio attraverso un meccanismo di inibizione del rilascio di MMP-3 e di pro-apoptosi p53 dipendente e di inibizione del rilascio di VEGF con conseguente riduzione della vascolarizzazione del tessuto (6,7). La quercetina, in lavori sul modello animale, ha mostrato efficacia nel ridurre in modo significativo l'espressione dei recettori per gli estrogeni (ER α , ER β) e per il progesterone (PR) nell'ipotalamo e nell'endometrio riducendo così il legame degli stessi ormoni nel tessuto e di conseguenza il volume del tessuto ectopico (8). Da ultimo, la N-acetilcisteina (NAC) ha permesso, in donne affette da endometriosi, di ridurre il volume delle cisti consentendo di escludere l'intervento chirurgico laparoscopico in un buon numero di soggetti trattati e altresì un significativo aumento delle gravidanze nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo (9).

Con lo scopo di ottimizzare l'efficacia della nuova formulazione **Alliende®**, ai principi attivi sopra menzionati, sono state associate sostanze che ne favoriscono l'assorbimento intestinale, quali: bromelina, sucrestere, L-arginina e piperina. Esse hanno un effetto modulatore sinergico sui principali meccanismi anatomo-fisiologici che intervengono normalmente nell'ostacolare l'assorbimento enterico dei principi attivi. In questo modo è stato possibile ridurre nella formulazione i dosaggi dei principi attivi rispetto a quelli citati in letteratura in assenza dei suddetti promotori di assorbimento. Da ultimo, alle compresse è stata associata una filmatura gastroresistente così da liberare i principi attivi nel tratto dell'intestino tenue. Questa particolare forma farmaceutica (promotori di assorbimento e gastro-resistenza) denominata **ENDOBASP®** è stata sottoposta a brevettazione.

Al fine di confermare sia l'efficacia della tecnologia (bioaccessibilità e biodisponibilità dei principi attivi) che l'efficacia (aspetti infiammatori e iper-proliferativi dell'endometriosi) e la sicurezza del prodotto **Alliende®** in pazienti che non possono assumere FANS o farmaci antiestrogeni o androgeni o come trattamento coadiuvante a terapie farmacologiche e/o chirurgiche, Inpha Duemila S.r.l. ha effettuato una serie di studi sia *in vitro* che *in vivo*.

1. Valutazione della bioaccessibilità e biodisponibilità dell'estratto di *Curcuma longa*

In questo studio una compressa di **Alliende®** e quantità di curcuma pari al suo contenuto in una compressa sono

Valutazione dell'efficacia e dell'impatto su modello di endometrio uterino del prodotto Alliendo®

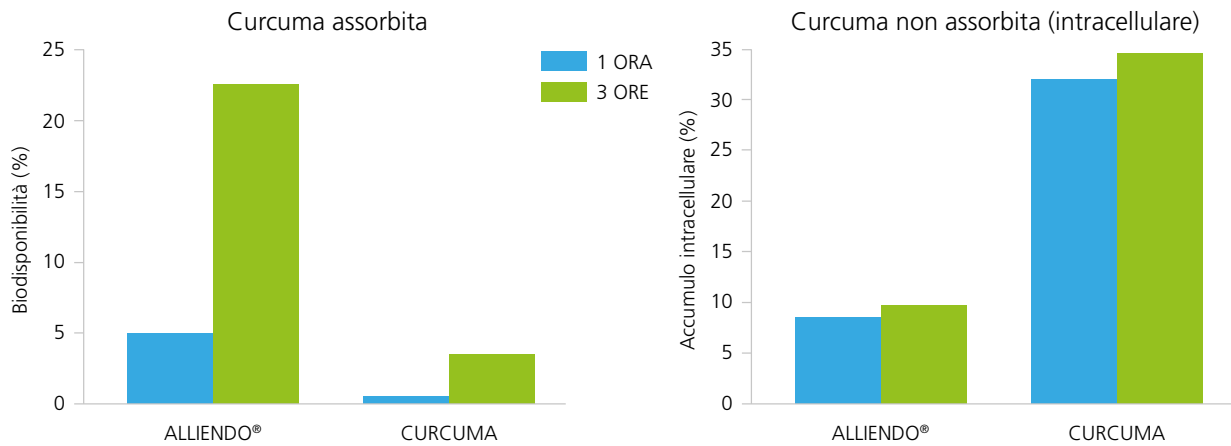


Fig. 1

state esposte a processo digestivo *in vitro* simulante la digestione fisiologica intestinale dell'adulto. L'esperimento è stato condotto dal laboratorio ECSIN-ECAMRICERT SRL, Corso Stati Uniti, 4 – 35129 Padova.

Dai risultati ottenuti è stato possibile mostrare l'efficacia della tecnologia ENDOBASP® in quanto la biodisponibilità della curcuma in Alliendo® è risultata di dieci volte superiore rispetto alla sola curcuma confermando il meccanismo di assorbimento della tecnologia nel modulare le giunzioni serrate, favorendo l'assorbimento paracellulare degli attivi (Fig. 1).

2. Valutazione dell'efficacia e dell'impatto su modello di endometrio uterino del prodotto Alliendo®

Il seguente studio è stato condotto *in vitro* su modello cellulare di endometrio uterino umano; nello specifico sono stati valutati: (I) l'effetto antinfiammatorio della formulazione; (II) l'effetto sulla vitalità e induzione di necrosi ed apoptosi; (iii) l'impatto sull'integrità di barriera; (IV) l'attività antiestrogenica. Tutti gli esperimenti sono stati condotti dal laboratorio ECSIN-ECAMRICERT SRL, Corso Stati Uniti, 4 – 35129 Padova.

I) Attività antinfiammatoria endometriale specifica. Nella determinazione dell'attività antinfiammatoria di Alliendo®, come controllo positivo è stato usato il DICLOFENAC, un noto farmaco antinfiammatorio. Gli

epiteli endometriali sono stati trattati per 24 ore, con concentrazioni crescenti di Alliendo® (da 0 a 380 µg/mL) e di DICLOFENAC (da 0 a 32 µg/mL), in presenza dello stimolo infiammatorio Poli I:C (acido poliosilicopolicitidilico in grado di stimolare la risposta infiammatoria). L'attività antinfiammatoria della formulazione Alliendo® e del farmaco DICLOFENAC è stata valutata quantificando le citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF-α prodotte in seguito ai trattamenti.

Epiteli endometriali trattati con Alliendo® presentano livelli di IL-6 e TNF-α decrescenti all'aumentare della concentrazione della formulazione (Tab. 1).

VARIAZIONE DELLE CITOCINE PRO-INFIAMMATORIE IL-6 E TNF-α DEL MODELLO DI ENDOMETRIO INFIAMMATO TRATTATO CON CONCENTRAZIONI CRESCENTI DI ALLIENDO®

ALLIENDO® (µg/mL)	IL-6 (fold change)	TNF-α (fold change)
0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1
50	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1
100	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1
380	0,5 ± 0,0	0,8 ± 0,1

Tab. 1

VARIAZIONE DI ATTIVAZIONE DELLE CASPASI 3/7 RISPETTO AL CONTROLLO INFIAMMATO NELLE CELLULE ENDOMETRIALI IN SEGUITO A TRATTAMENTO CON CONCENTRAZIONI CRESCENTI DI ALLIENDO® E DICLOFENAC

Trattamento	Caspasi 3/7 (variazione di attivazione)
	Inflammato
Ctrl	1,0 ± 0,1
DICLOFENAC 16 µg/mL	1,2 ± 0,2
DICLOFENAC 32 µg/mL	0,9 ± 0,1
ALLIENDO® 125 µg/mL	1,5 ± 0,3
ALLIENDO® 150 µg/mL	1,5 ± 0,1
ALLIENDO® 380 µg/mL	2,6 ± 0,1
ALLIENDO® 500 µg/mL	0,6 ± 0,7

Tab. 2

Ovviamente, anche il farmaco DICLOFENAC diminuisce significativamente il rilascio di entrambe le citochine (IL-6 e TNF-α) in modo concentrazione-dipendente.

II) Attività pro-apoptotica e necrotica.

Per valutare l'attività pro-apoptotica della formulazione Alliendo® e DICLOFENAC, è stato condotto un saggio basato sull'attivazione delle caspasi 3/7 (proteasi essenziali nella cellula per attuare l'apoptosi). In presenza di un terreno di coltura contenente siero, il trattamento con Alliendo® porta ad un aumento dell'attività delle caspasi 3/7 e, di conseguenza, dell'apoptosi. Non si osservano variazioni significative dell'attività delle caspasi 3/7 in seguito a trattamento con DICLOFENAC a tutte le concentrazioni considerate (Tab. 2). Non sono state evidenziate variazioni in termini di necrosi.

III) Vitalità cellulare ed integrità di barriera.

Dopo l'esposizione per 24 ore alla formulazione Alliendo® e al farmaco DICLOFENAC, è stata determinata la vitalità cellulare e l'integrità di membrana del modello di epitelio endometriale. Non sono state osservate riduzioni significative né della vitalità degli epitelii endometriali né dell'integrità di membrana con entrambi i trattamenti.

Effetto del trattamento con concentrazioni crescenti di ALLIENDO® sulla proliferazione delle cellule endometriali indotta da β-estradiolo

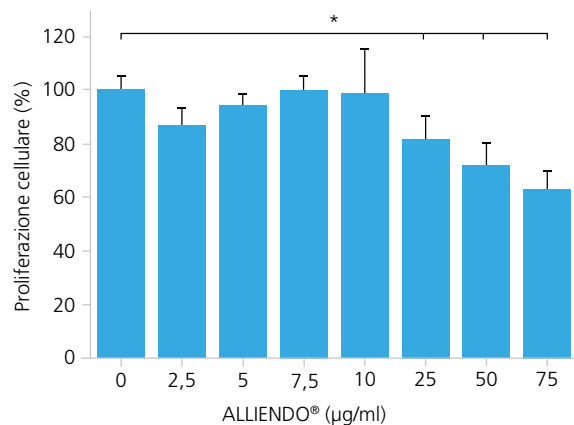


Fig. 2

IV) Attività antiestrogenica.

Assieme ad altri fattori quali l'infiammazione, la proliferazione delle cellule endometriali in risposta a stimoli ormonali, in particolare ad estrogeni, è alla base dell'ispessimento dell'endometrio. Le cellule endometriali sono state dunque trattate con concentrazioni crescenti di Alliendo® al fine di determinarne l'attività antiestrogenica. A concentrazioni comprese tra 25 e 75 µg/mL, Alliendo® riduce in maniera significativa la proliferazione delle cellule endometriali indotta dalla stimolazione con β-estradiolo (Fig. 2).

Alla luce dei dati ottenuti e delle concentrazioni di trattamento, è possibile affermare che Alliendo® sia in grado di diminuire l'infiammazione a livello dell'endometrio, senza indurre alterazioni sulla vitalità e integrità della barriera endometriale. Inoltre Alliendo® è in grado di ridurre la proliferazione estrogeno-mediata del modello cellulare di endometrio, evidenziando un effetto nella mitigazione dell'ispessimento dello stesso.

3. Valutazione dell'efficacia e della sicurezza della somministrazione orale di Alliendo® in donne affette da endometriosi.

I risultati positivi confermati *in vitro*, sono stati avvalorati dalle evidenze ottenute dai dati preliminari di uno studio monocentrico, in aperto e retrospettivo condotto su donne con diagnosi di endometriosi da

almeno 3 mesi. Lo studio, in fase di completamento, ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della somministrazione orale di Alliendo® nella riduzione della componente proliferativa-infiammatoria dell'endometrio ectopico, attraverso la riduzione della sintomatologia dolorosa. L'entità della sintomatologia in termini di dismenorrea, algie pelviche, dispireunia è valutata mediante compilazione da parte delle pazienti della scala del dolore (NRS) che va da 0 a 10: 0=nessun dolore, 10=massimo dolore. Durante lo studio vengono valutati anche eventuali eventi avversi e ricorso all'uso di FANS durante il trattamento. Alle partecipanti è stato chiesto di assumere 1 cpr/die di Alliendo® per almeno 2 mesi di trattamento indipendentemente da una loro eventuale terapia estroprogestinica in atto. Inoltre, per le partecipanti sono state programmate due visite per: la raccolta dei dati, l'esame obiettivo e la compilazione della scala del dolore (NRS); la prima visita (basale) di screening e inizio trattamento e la seconda almeno al 60° giorno dall'inizio del trattamento. Ad oggi, 19 pazienti su 40 hanno completato lo studio. Riduzioni statisticamente significative dell'entità di dismenorrea, dispireunia e algie pelviche sono state osservate nelle pazienti dopo il trattamento con 1cpr/die di Alliendo®. Al basale, il punteggio medio per l'entità della dismenorrea era di 6,3 rispetto a 2,9 a fine trattamento (riduzione del 54%; $p < 0,001$) (Fig. 3).

L'intensità della dispireunia a fine trattamento si era ridotta del 53% rispetto al basale: 2,4 post-trattamento verso 5,1 al momento dell'arruolamento ($p < 0,001$) (Fig. 4). Riduzione ancora più marcata si è osservata in associazione all'entità della algie pelviche, passando da un punteggio medio di 5,4 al momento dell'arruolamento a 2,1 post-trattamento (riduzione del 61%, $p < 0,001$) (Fig. 5).

Al basale, 17 donne su 19 ricorrevano a FANS; al termine del trattamento solo 7 hanno continuato l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (riduzione del 59%, $p < 0,001$) (Fig. 6). Inoltre, per queste 7 pazienti si è registrata una riduzione del dosaggio medio di FANS e dei tempi di assunzione (rispettivamente -46% e -74%) rispetto al basale. Il trattamento con Alliendo® è stato ben tollerato e non sono stati riportati eventi avversi; la formulazione in esame ha dunque dimostrato un eccellente profilo di sicurezza.

Riduzione dell'entità dolorosa associata a dismenorrea

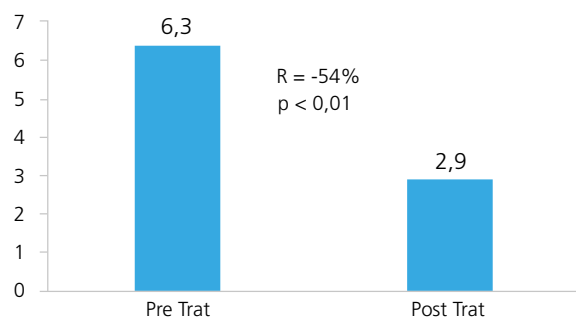


Fig. 3

Riduzione dell'entità dolorosa associata a dispireunia

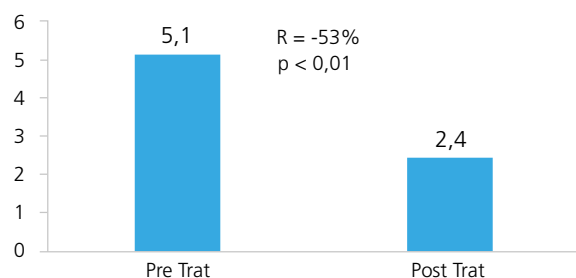


Fig. 4

Riduzione dell'entità dolorosa associata ad algie pelviche

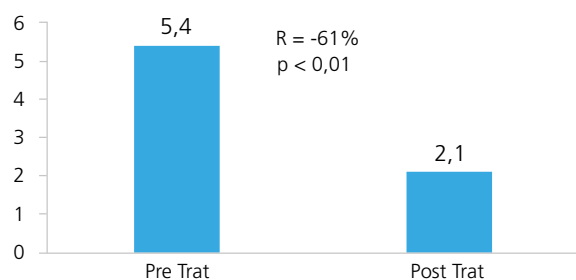


Fig. 5

In conclusione, i risultati ottenuti *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che la somministrazione di Alliendo® è efficace e sicura nel ridurre l'infiammazione e la proliferazione del tessuto endometriale ectopico associato alla sintomatologia dolorosa in caso di endometriosi.

La formulazione in esame dovrebbe essere considerata per la somministrazione di routine in pazienti che non possono assumere farmaci antinfiammatori non steroidei/steroidi o farmaci antiestrogeni/androgeni per varie complicanze, in pazienti già sottoposte a trattamenti chirurgici ablativi di tipo laparoscopico o laparotomico o in pazienti trattate farmacologicamente come trattamento coadiuvante.

Donne in terapia con FANS pre e post-trattamento

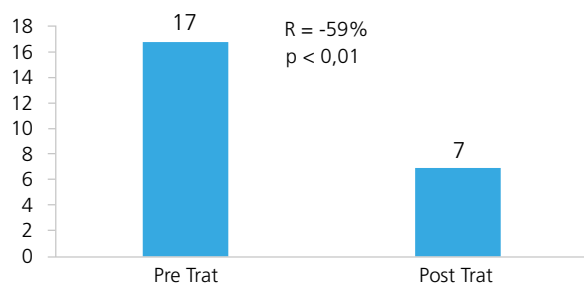


Fig. 6

BIBLIOGRAFIA

1. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. N Engl J Med. 2010, Vol. 362, 25, p. 878-84;
2. Quotidiano Sanità: <http://www.quotidianosanita.it>;
3. Murphy A.A. Clinical aspects of endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2002, 955;
4. Kim KH. Curcumin attenuates TNF- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells. Phytother Res. 2012 Jul; 26(7):1037-47;
5. Zhang Y. Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production. Iran J Reprod Med. 2013 May; 11(5):415-22;
6. Jana S. Curcumin as anti-endometriotic agent: implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway. Biochem Pharmacol. 2012 Mar 15; 83(6):797-804;
7. Zhang Y. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis. Int J Mol Med. 2011 Jan; 27(1):87-94;
8. Yang Cao. Preliminary Study of Quercetin Affecting the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis on Rat Endometriosis Model. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Volume 2014, Article ID 781684, 12 pages;
9. Zhang X. Inhibition effect and mechanisms of quercetin on surgically induced endometriosis. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2009 Mar; 40(2):228-31, 244.

Dieta chetogenica in gravidanza: falsi miti e grandi speranze

Silvia Fogacci

Ostetrica, Bologna

Abstract

Throughout gestation, the protein requirement significantly increases in diet.

During pregnancy, following a balanced high-protein diet ensures the maintenance of maternal homeostasis and supports fetal growth. It represents a safe alternative to the Mediterranean diet and it is useful to avoid excessive weight gain. Moreover, it seems to give good results in the management of maternal epilepsy, without being teratogenic.

Key words: Ketogenic diet; Protein; Pregnancy; Epilepsy.

Abstract

In gestazione, il fabbisogno nutrizionale di proteine aumenta sensibilmente.

Seguire una dieta iperproteica bilanciata, in gravidanza, assicura il mantenimento dell'omeostasi materna e supporta la crescita fetale. Rappresenta un'alternativa sicura alla dieta Mediterranea ed è utile per evitare un eccessivo aumento ponderale. Inoltre, sembra dare buoni risultati nella gestione dell'epilessia materna, senza essere teratogena.

Parole chiave: Dieta chetogenica; Proteine; Gravidanza; Epilessia.

Fin da subito, il feto si ritrova in una situazione di completa dipendenza dalla madre, che provvede al trasferimento delle sostanze nutritive alla futura prole attraverso la circolazione materno-fetale (1). Poiché l'organismo materno ha la necessità di sostenere il metabolismo e la crescita tissutale propria e del feto, le richieste nutrizionali, in gravidanza, tendono fisiologicamente ad aumentare.

Se volessimo parlar per slogan, potremmo dire che essere incinta non vuol dire mangiare per due, ma vuol dire mangiare doppiamente bene, seguendo una dieta che sia sana ed al contempo bilanciata.

Per quanta attenzione si possa porre, non tutti gli approcci dietetici riescono però a garantire un apporto ottimale dei macro e micronutrienti necessari. Rispetto alla dieta Mediterranea –considerata il gold standard alle diete di esclusione –vegetarianesimo e veganesimo *in primis*, per cui la Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) consiglia l'integrazione con acidi grassi della serie omega-3, iodio, vitamina D e vitamina B12- (2), l'approccio chetogenico –quando bilanciato– rappresenta un'alternativa sicura e promettente, utile soprattutto ad evitare un eccessivo aumento ponderale nelle donne in sovrappeso e come coadiuvante alla terapia farmacologica del diabete e dell'epilessia.

Scegliere di seguire, in gravidanza, una dieta chetogenica bilanciata non equivale ad esporre se stesse e la propria prole ad un rischio aumentato di sviluppare una condizione carenziale nei confronti dei macronutrienti non proteici. Piuttosto, una dieta chetogenica isoenergetica assicura il mantenimento dell'omeostasi materna e supporta la crescita fetale.

In linea con quanto enunciato nelle ultime linee guida sulla nutrizione a firma SIGO (Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia), AOGOI (Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani), e AGUI (Associazione Ginecologi Universitari Italiani), in gestazione, il fabbisogno proteico aumenta sensibilmente, mentre è pressoché invariato quello di grassi e carboidrati (livello e classe di evidenza della raccomandazione: IA). Per rispondere a quest'aumentata richiesta nutrizionale, le gestanti dovrebbero incrementare l'assunzione giornaliera di proteine, quale raccomandata dai LARN -i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana-, (per le donne adulte, pari a 54 grammi/die) di 1 grammo al giorno durante il primo trimestre di gestazione, di 8 grammi al giorno nel secondo trimestre e di 26 grammi al giorno nell'ultimo trimestre gestazionale (3).

Nei paesi sviluppati, in media, le proteine garantiscono alle gestanti tra il 14.7% ed il 16.1% del fabbisogno

energetico quotidiano (4). Sebbene un apporto di questo tipo, in condizioni fisiologiche, venga ritenuto adeguato, una recente meta-analisi di 12 studi clinici randomizzati (che ha analizzato i dati relativi a 6705 gestanti) ha potuto dimostrare come seguire una dieta isocalorica iperproteica (<25% dell'energia totale) in gravidanza riduca in maniera statisticamente significativa il rischio di parto pretermine e SGA (*small-for gestational-age*, n.d.r. "piccolo per età gestazionale") (5).

Alla luce delle evidenze disponibili, di norma, in condizioni fisiologiche si sconsiglia un apporto proteico giornaliero superiore al 25% dell'energia totale, poiché si ritiene che l'azione centrale anoressigenica dei corpi chetonici (derivati dal metabolismo delle proteine) possa avere un effetto eccessivamente saziante ed inibire la fame, autolimitando l'intake alimentare generale delle gestanti ed esponendole ad un aumentato rischio d'andare in contro a sindromi carenziali (6). Com'è facilmente intuibile, tuttavia, questo tipo d'approccio assume tutt'altra valenza nei casi in cui ci si trovi a dover gestire pazienti in sovrappeso o donne che, con la gestazione, abbiano esperito un eccessivo aumento ponderale.

In questi casi, una dieta chetogenica bilanciata finalizzata al controllo dell'indice di massa corporea può essere cruciale nel prevenire le complicanze materne (pre-eclampsia e diabete gestazionale *in primis*) e quelle fetali (parto pre-termine, SGA e LGA – *large-for-gestational-age* n.d.r. "grande per età gestazionale") (7).

In gravidanza, la dieta chetogenica sembra dare buoni risultati (in termini di outcome materni e fetali) anche nel trattamento dell'epilessia, come terapia di supporto o di sostituzione al trattamento con i tradizionali farmaci antiepilettici (come l'acido valproico), teratogeni e con un profilo farmacocinetico assai poco prevedibile (8). Questi risultati sono estremamente incoraggianti, per quanto si tratti di osservazioni preliminari a sostegno delle quali è auspicabile che, nel prossimo futuro, vengano prodotte maggiori evidenze.

Poter sfruttare, anche in gestazione, l'inibizione glutammatergica operata a livello centrale dai corpi chetonici (e già documentata negli epilettici farmaco-resistenti), ci permetterebbe di disporre di un'alternativa terapeutica a basso impatto, per la mamma e per il suo bambino.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang S, Heng J, Song H, Zhang Y, Lin X, Tian M, Chen F, Guan W. "Role of Maternal Dietary Protein and Amino Acids on Fetal Programming, Early Neonatal Development, and Lactation in Swine." *Animals* (Basel). 2019 Jan 13;9(1). pii: E19. doi: 10.3390/ani9010019.
2. Baroni L, Goggi S, Battaglini R, Berveglieri M, Fasan I, Filippin D, Griffith P, Rizzo G, Tomasini C, Tosatti MA, Battino MA. Vegan Nutrition for Mothers and Children: Practical Tools for Healthcare Providers. *Nutrients*. 2018 Dec 20;11(1). pii: E5. doi: 10.3390/nu11010005.
3. Raccomandazioni: Nutrizione in gravidanza e durante l'allattamento, realizzato dalla Fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI. 2018 Jun; 4:9-10.
4. Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, Smith R, Collins CE. Systematic review and meta-analysis of energy and macronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev*. 2012 Jun;70(6):322-36. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00481.x.
5. Ota E, Hori H, Mori R, Tobe-Gai R, Farrar D. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 2;(6):CD000032. doi: 10.1002/14651858.CD000032.pub3.
6. Mousa A, Naqash A, Lim S. Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*. 2019 Feb 20;11(2). pii: E443. doi: 10.3390/nu11020443.
7. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, Charles MA, Chatzi L, Chevrier C, Chrousos GP, Corpeleijn E, Costa O, Costet N, Crozier S, Devereux G, Doyon M, Eggesbø M, Fantini MP, Farchi S, Forastiere F, Georgiu V, Godfrey KM, Gori D, Grote V, Hanke W, Hertz-Picciotto I, Heude B, Hivert MF, Hryhorczuk D, Huang RC, Inskip H, Karvonen AM, Kenny LC, Koletzko B, Küpers LK, Lagström H, Lehmann I, Magnus P, Majewska R, Mäkelä J, Manios Y, McAuliffe FM, McDonald SW, Mehegan J, Melén E, Mommers M, Morgen CS, Moschonis G, Murray D, Ni Chaoimh C, Nohr EA, Nybo Andersen AM, Oken E, Oostvogels A, Pac A, Papadopoulou E, Pekkanen J, Pizzi C, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Roeleveld N, Ronfani L, Santos AC, Standl M, Stigum H, Stoltenberg C, Thiering E, Thijs C, Torrent M, Tough SC, Trnovec T, Turner S, van Gelder M, van Rossem L, von Berg A, Vrijheid M, Vrijkotte T, West J, Wijga AH, Wright J, Zvinchuk O, Sørensen T, Lawlor DA, Gaillard R, Jaddoe V. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American, and Australian cohorts. *BJOG*. 2019 Feb 20. doi: 10.1111/1471-0528.15661. [Epub ahead of print].
8. van der Louw EJ, Williams TJ, Henry-Barron BJ, Olieman JF, Duvekot JJ, Vermeulen MJ, Bannink N, Williams M, Neuteboom RF, Kossoff EH, Catsman-Berrepoets CE, Cervenka MC. Ketogenic diet therapy for epilepsy during pregnancy: A case series. *Seizure*. 2017 Feb;45:198-201. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.019.