

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

VI

Congresso Nazionale **SINut**

27-28 MAGGIO 2016 - BOLOGNA

Abstract relatori
Abstract comunicazioni orali

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno I, N. 2 - Giugno 2016
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via La Spezia, 1 - 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 Maria Antonietta Bianchi (Varese)
Davide Grassi (L'Aquila)
Enzo Grossi (Milano)
Fabrizio Muratori (Como)
Maria Letizia Petroni (Rimini)
Gianluca Scuderi (Roma)
Tiziana Stallone (Roma)
Sauro Vittori (Camerino)

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

Abstract relatori

La malattia venosa cronica. Vecchio e rinnovato campo di applicazione per i bioflavonoidi G.B. Agus	10
I nutraceutici nello Sport F. Angelini	12
Qualità e sicurezza di botanicals, integratori alimentari e alimenti funzionali M. Arlorio	13
Nutraceutici ad azione antipertensiva: risultati di trials clinici e meta-analisi C. Borghi	14
L'evoluzione normativa degli integratori alimentari a base vegetale M. Carnassale	15
Effetti vascolari dei nutraceutici ad azione ipolipemizzante A.F.G. Cicero	16
BACCHUS: Un approccio traslazionale allo studio di un alimento funzionale A.F.G. Cicero	17
Scompenso cardiaco: possibilità per i nutraceutici? A. Colletti	18
La vitamina D: un nutraceutico olistico G. De Pergola	19
Nutraceutica ed infiammazione gastrointestinale M. Dell'Agli	20
Ruolo dei nutraceutici nella gestione dell'insulino-resistenza G. Derosa	21
Tecnica farmaceutica per migliorare biodisponibilità e ridurre le dosi F. Di Pierro	22
La Sarcopenia del paziente obeso: ruolo terapeutico della nutraceutica L.M. Donini	23
Tecnologie e materie prime per rendere i meal replacement ideali per il weight management M. Giulietti	24

Applicazioni nutraceutiche in veterinaria A. Gramenzi	25
Effetti vascolari delle catechine: tè, caffè, cioccolato D. Grassi	26
Valutazione del potenziale effetto vasculoprotettivo del peptide nsLTP2 del frumento S. Hrelia, E. Leoncini, C. Prata, M. Malaguti, L. Massaccesi	27
Infiammazione e malattie cardiovascolari: un approccio nutraceutico C. Maggio	28
Razionale per la riduzione dell'omocisteinemia e trattamenti proposti A. Mazza	29
Nutraceutica ed eccesso ponderale F. Muratori, G. Di Sacco, D. Pellegrino, A. Beretta, C. Sovrano, F. Vignati	30
Patologie metaboliche come fattore di rischio per il declino cognitivo: presente e futuro G. Palmieri	32
La stipsi idiopatica cronica E. Roda	33
La condroprotezione nell'artrosi: nuove evidenze e linee guida terapeutiche F. Salaffi	34
Nuove prospettive per la nutraceutica: "le patologie incurabili" C.R. Sirtori	36
Il ruolo nutraceutico dei pasti sostitutivi nella terapia dell'obesità tramite VLCKD G. Spera	37
Efficacia dell'integrazione con Glucosamina solfato, Condroitin solfato, Boswellia e Bromelina nel management clinico dell'osteoartrosi al ginocchio: l'esperienza del Gruppo di Studio MOG (Management Osteoartrosi del Ginocchio). C. Vignali, C. De Cicco	38
Aminoacidi e proteine: composizione corporea e dinamometria F. Vignati, G. Di Sacco, A. Beretta, C. Sovrano, D. Pellegrino, F. Muratori	39
Legumi: da alimento tradizionale a fonte di nutraceutici S. Vittori	40
Evidenze epidemiologico-cliniche dell'utilità di nutraceutici neuro-protettivi G. Zuliani	41

Abstract comunicazioni orali

Valutazione dell'attività prebiotica dell'estratto di lenticchie sul microbiota intestinale mediante modello di fermentazione <i>in vitro</i> C. Cecchini, M.M. Coman, M.C. Verdenelli, S. Silvi, C. Orpianesi, A. Cresci, G. Sagratini, S. Vittori	44
Determinazione del contenuto totale di polifenoli e valutazione <i>in vitro</i> dell'attività antiossidante, antimicrobica e prebiotica di estratti vegetali M.M. Coman, A.M. Oancea, S. Silvi, C. Cecchini, M.C. Verdenelli, G.E. Bahrim, C. Orpianesi, A. Cresci	44
Analisi dei polifenoli nei legumi e correlazione con colore ed attività antiossidante F. Giusti	45
Short-term impact of a combined nutraceuticals on cognitive function, perceived stress and depression in young elderly with cognitive impairment: a pilot, double-blind, randomized clinical trial A. Colletti	46
Nutrizione e malattie mentali: un approccio sperimentale per la regolazione del HPA e della sindrome metabolica negli individui schizofrenici e i suoi risvolti sulla qualità della vita F. D'Amico	46
Effetto antinfiammatorio ed epatoprotettivo dell'eugenolo in ratti trattati con dieta iperlipidica e streptozotocina I. Coppola, A. Vornoli, V. Longo, C.M. Della Croce	47
Caratterizzazione di un estratto acquoso di Kavoli® e valutazione delle sue proprietà protettive nei confronti della steatosi epatica L. Pozzo, R. Antonucci, F. Vizzarri, D. Casamassima, A. Vornoli, C.M. Della Croce, M. Gabriele, V. Longo, L. Pucci	48
Proprietà nutraceutiche di un polline millefiori toscano: effetti protettivi in cellule HMEC-1 sottoposte a stress del reticolo endoplasmatico M. Gabriele, S. Frassinetti, L. Pucci	48
Il consumo di integratori alimentari nell'area territoriale di Lamezia Terme G. Furgiuele, E. Caligiuri	49
L'acido α -linolenico migliora la sensibilità insulinica in pazienti con sindrome metabolica M.R. Scotto di Vettimo	49
Acido α -linolenico ed Ipertensione: review sistematica degli studi clinici sull'uomo M.R. Scotto di Vettimo	50

Effetti di una farina di grano fermentato/lisato di grano sulle alterazioni indotte dal trattamento con lipopolisaccaride in cellule progenitrici endoteliali M. Gabriele, D. Lucchesi, L. Giusti, G. Penno, V. Longo, L. Pucci	50
Vini simbiotici e convenzionali a confronto: profilo fitochimico e proprietà antiossidanti M. Gabriele, V. Longo, V. Domenici, L. Pucci	51
Effetti di una combinazione di berberis aristata, silybum marianum e monacolina sul lipidico profilo in un campione di soggetti a basso rischio cardiovascolare: studio randomizzato, placebo-controllato G. Derosa, A. D'Angelo, D. Romano, P. Maffioli	51
Estratti di broccolo contrastano la formazione dei prodotti di ossidazione del colesterolo nel fegato di ratti sottoposti ad esercizio fisico esaustivo M. Malaguti, V. Cardenia, M.T. Rodriguez Estrada, S. Hrelia	52
Determinazione del profilo farmacocinetico di μ SMIN Plus™, una forma innovativa di diosmina micronizzata, dopo somministrazione orale nel ratto R. Russo, A. Mancinelli, M. Ciccone, C. Terruzzi, C. Pisano, L. Severino	52
Effetto neuroprotettivo di un fermentato di grano: omeostasi del calcio e attivazione dell'eme-ossigenasi in un modello neuronale di stress del reticolo endoplasmatico R. Russo, G. Della Sala, L. Pucci, L. Colombaioni, V. Longo	53
L'alimentazione nell'allevamento della razza bovina piemontese: effetti sulla stabilità ossidativa e sulla contaminazione da micotossine R. Russo, C.M. Della Croce, M. Ciardi, L. Intorre, V. Meucci, V. Lubrano, V. Longo	53
L'effetto di estratti vegetali, ad attività antiossidante, sul profilo lipidico ematico del coniglio impiegato come modello animale per la specie umana F. Vizzarri, M. Palazzo, D. Casamassima	54
Efficacia della curcuma fitosoma associata o meno all'acido alfa lipoico sulla riduzione del quoziente respiratorio in pazienti con deficit dell'ossidazione lipidica F. Saviano, E. Lapini, V. Bicchiera, M.L. Petroni	54
Il network Nutrheff per la valorizzazione dei nutraceutici e dei functional food A. D'Acerno, P. Lavermicocca, V. Longo, F. Nazzaro, S. Predieri, M. Rossi, F. Tenaglia	55

L'azienda comunica

Effetti a medio-termine di Trixy®, nutraceutico combinato, su assetto lipidico ed insulino sensibilità: follow-up di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco A.F.G. Cicero, M. Rosticci, A. Parini, M. Morbini, R. Urso, E. Grandi, C. Borghi	56
---	-----------

VI

Congresso Nazionale
SINut

Abstract relatori

La malattia venosa cronica. Vecchio e rinnovato campo di applicazione per i bioflavonoidi



G.B. Agus

*Presidente d'Onore del Collegio Italiano di Flebologia
Università degli Studi di Milano*

Con il termine "vene varicose" si intende abitualmente la presenza di dilatazione patologica permanente di vene degli arti inferiori. In realtà con tale definizione ci si riferisce a vari aspetti: da difetti estetici minori, come le teleangectasie, a vene d'aspetto sgradevole, sino a varici voluminose o a stati d'ipertensione venosa con ulcere. Il concetto e la definizione di Malattia Venosa Cronica (MVC) meglio comprende tutte le situazioni, ad elevata prevalenza epidemiologica, di scompenso del funzionamento delle vene periferiche, sia con o senza varici e più caratterizzate dall'edema e da alterazioni cutanee.

La MVC è un processo cronico e lento: questo significa che può essere controllata con un intervento tempestivo, ma significa anche che, se trascurata, può diventare un fenomeno molto serio ed invalidante. Non va inoltre dimenticato che essa favorisce o può essere complicata da trombosi venose con rischio di embolia polmonare.

Le espressioni cliniche legate alla MVC sono numerose. Comprendono sia sintomi a carico delle gambe - pesantezza, stanchezza, senso di gonfiore, prurito, bruciore,

ecc. -, sia segni della malattia - teleangectasie, varici, edema, modificazione dell'aspetto e della pigmentazione cutanea, ulcerazioni della pelle -. Data la complessità e diffusione della malattia e delle sue manifestazioni, è in uso da 20 anni una classificazione internazionale denominata **CEAP** che prende in esame la **Clinica**, l'**Eziologia**, l'**Anatomia**, la **fisioPatologia**, così da formare un panorama completo che consenta un inquadramento corretto e validato [tabella]

Riguardo la terapia medica, piante ad azione flebotropa sono conosciute fin dall'antichità e descritte da Plinio, Virgilio e tanti altri letterati e scienziati nei secoli passati. È solo negli ultimi 40-45 anni che si è sviluppato un notevole interesse per queste sostanze sulla base dell'elevato costo socio-economico della MVC. Non stupisce pertanto come le prescrizioni ed autoprescrizioni di sostanze per le vene siano così diffuse.

Parlare di farmaci e sostanze naturali "flebotrope" significa riferirsi principalmente ai bioflavonoidi, nome scientifico di un'intera e ampia categoria di sostanze naturali ad

CLASSIFICAZIONE CEAP DELLA MALATTIA VENOSA CRONICA

Classificazione **Clinica** (0-6)

- Classe 0:** assenza di segni clinici visibili o palpabili di malattia venosa
- Classe 1:** presenza di teleangiectasie o vene reticolari
- Classe 2:** presenza di vene varicose
- Classe 3:** presenza di edema
- Classe 4:** turbe trofiche di origine venosa: pigmentazione, eczema, ipodermite, atrofia bianca
- Classe 5:** come classe 4 con ulcere cicatrizzate
- Classe 6:** come classe 4 con ulcere in fase attiva

Classificazione **Etiologica** (Ec, Ep, Es)

- Ec** = congenita (dalla nascita)
- Ep** = primitiva (da causa non identificabile)
- Es** = secondaria (post-trombotica, post-traumatica, altre)

Classificazione **Anatomica** (per sedi)

Classificazione **fisioPatologica** (Pr, Po, Pr+o)

- Pr** = reflusso
- Po** = ostruzione
- Pr+o** = ostruzione + reflusso

azione biologica usate singolarmente o in combinazione. Tutte le situazioni di MVC beneficiano infatti di queste sostanze, dal più comune uso sintomatico e di conforto per una migliore QoL al coadiuvare altre terapie in usi più complessi. Da qui altre definizioni, che ben spiegano l'efficacia: "vasoprotettori"; "sostanze capillaroprotettrici". I bioflavonoidi sono ormai ben noti. Gli estratti dei semi di ippocastano, attivi sul microcircolo, sono presidio contro le gambe pesanti e gonfie. La rutina si caratterizza per l'azione sulla permeabilità capillare. L'estratto di meliloto, il cui principio attivo è la cumarina, apporta sul versante microcircolatorio anche un incremento di velocità di flusso della linfa. Dominano di certo i bioflavonodi come diosmina, esperidina, oxerutina, antocianosidi del mirtillo nero o dell'uva rossa, sostanze la cui efficacia clinica è comprovata da importanti studi.

L'impiego di farmaci e sostanze flebotrope ha un preciso ruolo anche nella prevenzione e non solo nella terapia medica della MVC.

Un nuovo nutraceutico a base di diosmina, esperidina, troxerutina, escina, cumarina e L-carnitina, appare particolarmente ben posizionato per la MVC, aggiun-

dosì l'azione antiossidante della L-carnitina soprattutto nei confronti di cellule ad alto metabolismo, come quelle muscolari.

- L'incidenza della patologia venosa è sottostimata.
- La gestione del "paziente venoso" specie ai primi sintomi spetta in prima istanza al medico di famiglia (MMG).
- La diagnosi di MVC è essenzialmente anamnestico-clinica mentre la diagnosi strumentale più sofisticata dovrebbe essere riservata ai quadri clinicamente più rilevanti o a destino chirurgico.
- La terapia è primariamente comportamentale, farmacologica (compresi i nutraceutici) e compressiva.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V. Linee Guida Collegio Italiano di Flebologia. Revisione 2013. Acta Phlebol 2013; 14 (Suppl. 1 al N. 2): 1-160.
- Agus GB. Trattamento medico della malattia venosa cronica: evoluzione o involuzione? Min Cardioangiol 2011; 59: 285-98.

I nutraceutici nello Sport



F. Angelini

*Presidente SINSeB - Società Italiana Nutrizione dello Sport e del Benessere
Italian Referent ISSN - International Society of Sport Nutrition USA*

Il piano nutrizionale di un atleta sia esso amatoriale o d'élite sia prima che durante che dopo la performance può essere integrato con supplementi che abbiano però evidenze scientifiche sia sulla loro sicurezza di utilizzo che sul meccanismo di azione; negli ultimi anni alcuni Nutraceutici si sono rivelati particolarmente utili nella nutrizione applicata all'esercizio fisico.

Ad esempio per ciò che concerne l'idratazione alcuni studi hanno evidenziato come una Birra a basso grado alcolico, per intendersi non superiore ai 4°, potrebbe essere un'ottima bevanda di recupero dallo sforzo soprattutto negli sport di endurance in quanto ricca di sali minerali e carboidrati utili al recupero oltreché naturalmente a supportare il reintegro dei liquidi persi con l'esercizio fisico. Nella Fase di recupero dopo l'esercizio fisico è ormai accettato come il pasto di recupero post sforzo per essere ottimale deve essere costituito da una miscela di Carboidrati e Proteine e in questo senso ad esempio il Latte per è spesso proposto come un vero e proprio alimento funzionale in tal senso se poi ad esso aggiungiamo del cioccolato oltre a migliorarne il gusto possiamo sfruttare le proprietà nutraceutiche dei componenti del cacao in grado di contrastare gli effetti negativi delle citochine infiammatorie che si liberano durante l'esercizio fisico. Alcuni nutraceutici si sono rivelati in grado di contrastare gli effetti negativi dell'infiammazione post sforzo ad esempio è stato evidenziato come il Succo di Cilegia/Amarena possano essere in grado di abbassare i livelli di IL6 e di PCR innalzate e ridurre il rischio di URTI (Upper Respiratory Tract Infection) dopo uno sforzo di endurance.

Gli Omega 3 sono da tempo utilizzati poi nell'attività sportiva per le loro molteplici azioni in grado di apportare benefici all'atleta, vari studi hanno dimostrato infatti come una integrazione giornaliera di Omega 3 possano avere una azione antinfiammatoria, migliorare la vascolarizzazione muscolare, migliorare la concentrazione psichica e attraverso un aumento della insulinosensibilità ed una azione adattogena sui livelli del Cortisolo, che aumenta durante lo sforzo intenso e prolungato, possano influire sulla ottimizzazione della Composizione Corporea migliorando il rapporto tra Massa Grassa e Massa Grasso-Priva. Grande interesse poi ha suscitato per la sua ca-

pacità di aumentare la produzione di ossido nitrico a livello muscolare il Succo di Barbabietola ricchissimo in Nitrati, mentre la Betaina di cui sono ricchissimi alcuni vegetali come gli spinaci promuoverebbe inoltre con un meccanismo IGF1 simile anche una azione positiva sul Trofismo Muscolare. La Vitamina D che in ambito sportivo è fondamentale in quanto capace di aumentare il trofismo e la forza muscolare, di influire sul picco di Massa Ossea, ma anche per i suoi interessanti affetti sulla modulazione del sistema immunitario e sul meccanismo insulinosensibilizzante; una sua supplementazione è da consigliare dunque dopo averne valutati i livelli ematici durante la stagione sportiva.

- L'Integrazione con Nutraceutici nello Sport è estremamente interessante sia perché in larga parte costituita da sostanze "naturali" ma la cui somministrazione deve essere proposta sulla base delle evidenze della letteratura scientifica.
- Vi sono Nutraceutici in grado di poter essere d'aiuto sia nella fase di preparazione, che durante che nel recupero dallo sforzo fisico ma anche Nutraceutici in grado di modulare le risposte infiammatorie dell'organismo a sforzi prolungati e ripetuti nel tempo e dunque di proteggere l'atleta oltre che dalle situazioni di overreaching/overtraining anche dall'infortunio muscolare e tendinei anche da alcuni quadri patologici post-sforzo come le URTI (Upper Respiratory Tract Infection) soprattutto negli Sport di Endurance.
- Come ogni Supplemento anche il Nutraceutico deve essere proposto non caso ma dopo una attenta valutazione delle condizioni antropometriche, ematochimiche, ormonali e fisiche dell'atleta

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Betaine in Human Nutrition - S.AS:Craig Am J Clin Nutr 2004; 80: 539
- Dietary Nitrate Supplementation an Exercise Performance. A.M.Jones - Sports Med (2014) 44 (Suppl 1): S35-S45
- Effects of a moderate intake of beer on markers of hydration after exercise in the heat: a crossover study - David Jiménez-Pavó - Journal of the International Society of Sports Nutrition 2015; 12: 26

Qualità e sicurezza di botanicals, integratori alimentari e alimenti funzionali



M. Arlorio

*Coordinatore del Gruppo Inter-Disciplinare di Chimica degli Alimenti della Società Chimica Italiana (GICA-SCI, Roma)
Chair della Food Chemistry Division (EuCheMS, Bruxelles)
Dipartimento di Scienze del Farmaco & Drug and Food Biotechnology Center
Università degli Studi del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara*

La qualità degli alimenti non riguarda solo aspetti organolettici, ma anche parametri chimici, microbiologici e chimico-fisici, nel loro complesso; è un requisito fondamentale, legato alla sicurezza del consumatore. Botanicals, integratori alimentari e alimenti funzionali rappresentano classi particolari di “*prodotti alimentari*”, dedicati a coorti selezionate di consumatori (integratori alimentari/botanicals) o a estese fasce di popolazione (alimenti funzionali e “arricchiti” di vitamine e/o sali minerali). Questi prodotti, di grande successo commerciale, sono regolamentati con modalità diversificate: per gli integratori alimentari esistono riferimenti precisi (Dir. 2002/46/EC; Dir. 2006/37/EC; Reg. EC 1170/2009; Reg. EC 1161/2011; Reg. EC 119/2014; Reg. EC 2015/414), e l’EFSA ha emanato in diversi casi pareri sulla loro effettiva funzionalità a livello fisiologico. Nel caso dei botanicals (droghe vegetali o parti di piante essiccate, o loro preparati derivati) le lacune normative sono ancora molte, riguardando anche il riconoscimento di molte delle loro proprietà funzionali. Seppure esistano linee guida sul *safety assessment* di questi prodotti [1], il lavoro da fare resta molto. Per i cosiddetti “*alimenti funzionali*”, seppure esistano definizioni armonizzate, riconosciute a livello internazionale, non esiste un riconoscimento giuridico.

Gli integratori alimentari (fonti concentrate di nutrienti o di altre sostanze con effetto nutritivo o fisiologico finalizzate a integrare la normale dieta, formulati e commercializzati sotto forma di “forme farmaceutiche dosate” (pillole, compresse, capsule, liquidi, polveri) possono essere formulati con botanicals, i quali, peraltro, possono essere considerati ingredienti anche per gli alimenti “comuni” (senza ricadere necessariamente nel settore degli alimenti arricchiti, come da Reg EC 1925/2006).

Le problematiche correlate a qualità e sicurezza di questi prodotti sono molte: la tracciabilità/autenticazione dei botanicals riportati nella “Lista Belfrit” (Allegato 2 Decreto 27-03-2014) è un chiaro esempio. La presenza di sostanze farmacologicamente attive “nascoste” (es. sinefrina, sildenafil) rappresenta un al-

tro urgente problema tossicologico. L’utilizzo di nuovi sistemi di processing (compresi gli enzimi) per estrarre/frazionare nuovi ingredienti sia da botanicals, sia da comuni matrici alimentari o da by-products, può portare alla produzione di Novel Foods (Reg. EC 258/97), complicando ulteriormente il settore. Definire la qualità correlata al “titolo effettivo” di sostanze fisiologicamente attive negli integratori è un problema non risolto, esitando spesso nella commercializzazione di prodotti “vuoti” sotto ogni profilo di attendibilità farmacologica.

Alcuni casi studio (determinazione di fucoxantina negli integratori a base di alghe; isolamento di composti bioattivi e produzione di “nuovi ingredienti”; esempi di tracciabilità/autenticazione e integrità) saranno il tema di questa comunicazione, discutendo le criticità e le prospettive nel settore [2,3].

- Le problematiche correlate a qualità e sicurezza di integratori alimentari, botanicals e “alimenti funzionali” rappresentano ad oggi ancora un problema.
- La qualità degli integratori alimentari è correlata al titolo delle sostanze bioattive presenti.
- La produzione di “nuovi ingredienti funzionali” per nutraceutici e alimenti spesso sfocia nella produzione di Novel Foods.
- I sottoprodotti delle filiere alimentari possono rappresentare un potenziale per il mercato nutraceutico, ancora da sfruttare.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

1. B. Schilter et al., 2003 Natural Toxin Task Force of the European Branch of the International Life Sciences Institute. Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. *Food Chem Toxicol.* 41(12):1625-49
2. F. Travaglia et al., 2013. Determinazione di fucoxantina in HPLC negli Integratori alimentari. *L'Integratore Nutrizionale* 16(2) 2013 - pp 17-23)
3. R. Montella et al., 2013 Identification and Characterization of Water and Alkali Soluble Oligosaccharides from Hazelnut Skin (*Corylus avellana* L.). *Food Chemistry*. 140(4), 717-725

Nutraceutici ad azione antipertensiva: risultati di trials clinici e meta-analisi



C. Borghi

*Presidente Fondazione Società Italiana Ipertensione Arteriosa
Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche - Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Dal punto di vista epidemiologico, dati recenti indicano che il rischio di sviluppare ipertensione nel corso della vita può arrivare al 90% ed è stimato che il peso globale dell'ipertensione aumenterà ad 1.56 miliardi di individui affetti nel 2025. In questo contesto una pressione arteriosa (PA) subottimale è ritenuta responsabile di 7.6 milioni di morti premature all'anno, con una perdita di 92 milioni di DALY (disability-adjusted life-years, - 1 anno di vita corretto per disabilità corrisponde a 1 anno di vita in salute perso - ndr). D'altro canto studi recenti hanno dimostrato che il mantenimento di normali livelli di PA riduce l'incidenza di complicazioni cardiovascolari, sia nella popolazione ipertesa che nei soggetti i cui valori pressori sono solo lievemente elevati rispetto al range ottimale. Questo suggerisce l'importanza di migliorare il controllo della PA nell'intera popolazione. Comunque, visto che non è ragionevole trattare attivamente tutti i soggetti con livelli subottimali di PA con farmaci antiipertensivi, le principali linee guida sottolineano l'importanza di una adeguata correzione dello stile di vita e della dieta per raggiungere e mantenere valori di PA ottimali. Oltre ai ben noti effetti sulla PA della dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) e della dieta Mediterranea, numerosi studi hanno indagato il possibile effetto antipertensivo di diversi integratori alimentari e nutraceutici, la maggior parte dei quali con un alto profilo di sicurezza e tollerabilità. In particolare ci sono diverse prove a supporto dell'impiego di potassio, L-arginina, vitamina C, flavonoidi contenuti nel cacao, succo di barbabietola, coenzima Q10, melatonina a rilascio controllato e estratto di aglio invecchiato. Comunque non sono ancora disponibili sufficienti dati sulla

efficacia e sicurezza a lungo termine della maggioranza dei prodotti elencati. Inoltre dovrebbero essere effettuate ulteriori ricerche cliniche per identificare tra i nutraceutici attivi disponibili quelli con il miglior rapporto costo-efficacia e rischio-beneficio per facilitarne l'uso da parte della popolazione generale con ipertensione non complicata e basso rischio cardiovascolare associato. Comunque, l'uso di nutraceutici con attività antipertensiva associato ad un miglioramento coerente della dieta e dello stile di vita, rappresenta un valido compromesso nei pazienti con pre-ipertensione e sembra essere un eccellente adiuvante alla terapia farmacologica nei pazienti ipertesi.

- Molti nutraceutici sono in grado di ridurre in modo significativo la pressione arteriosa nell'uomo
- Il livello di evidenza clinica è spesso supportato da numerosi trials clinici randomizzati in doppio cieco o da loro meta-analisi
- Fra quelli di più grande interesse attuale, per i paralleli effetti positivi su funzionalità endoteliale e/o cardiaca sono i flavanoli del cacao, l'estratto di barbabietola ed il coenzima Q10 ad alto dosaggio

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with clinically detectable blood pressure lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb 6. doi: 10.1111/bcp.12902. [Epub ahead of print]
- Cicero AF, Borghi C. Evidence of clinically relevant efficacy for dietary supplements and nutraceuticals. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun;15(3):260-7. doi: 10.1007/s11906-013-0333-8.

L'evoluzione normativa degli integratori alimentari a base vegetale



M. Carnassale

Segretario Generale FederSalus

La Commissione UE ha sospeso, fin dal 2012, il processo di valutazione scientifica degli health claims, condotto da EFSA, relativi alle sostanze vegetali utilizzate negli integratori alimentari. Da allora, circa 2.100 indicazioni sulla salute attendono di essere valutate (c.d. "claims pending"). Allo stesso tempo, la Commissione UE ha chiesto agli Stati membri di considerare l'ipotesi di riprendere il processo, assumendo le medesime regole, oppure configurare un nuovo quadro normativo che tenga conto delle peculiarità dei prodotti e delle sostanze in valutazione.

Nell'ottobre 2015, inoltre, la Commissione ha formalmente elaborato una programma ed una agenda di lavoro il cui scopo, nell'ambito di un più generale obiettivo di razionalizzazione del vigente quadro normativo europeo, è di appurare se il Reg. 1924/06 (c.d. "Regolamento claims") sia adeguato agli integratori alimentari a base vegetale e coerente con la cornice della legislazione alimentare europea.

Permangono intanto vigenti le norme sancite dai 28 Stati membri, ciascuno dei quali gestisce secondo le proprie regole sia le sostanze vegetali ammesse negli integratori che le relative indicazioni sulla salute. La Commissione UE, infatti, non prevede di definire un piano di azione per armonizzare la materia prima del 2018.

RIFERIMENTI

- Direttiva CE 2002/46/CE del 10/6/2002
- Regolamento UE 1924/06 del 20/12/2006
- Evaluation of a) Regulation (EC) No 1924/2006 on nutrition and health claims made on food with regard to nutrient profiles and health claims made on plants and their preparations and of b) the general regulatory framework for their use in foods – 10/2015

Effetti vascolari dei nutraceutici ad azione ipolipemizzante



A.F.G. Cicero

Presidente SINut

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Molti nutraceutici sono in grado di ridurre in modo significativo la colesterolemia. Alcuni agiscono inibendo l'assorbimento intestinale del colesterolo dietetico e biliare, come le fibre solubili (es.: psillio, glucomannano), steroli e stanoli vegetali. Altri nutraceutici riducono la colesterolemia inibendo la sintesi della colesterolemia, direttamente (come il riso rosso fermentato titolato in monacolina K, la allina da aglio, o il gamma-orizanolo da crusca del riso), o indirettamente (come i policosanoli da canna da zucchero). Infine alcune molecole facilitano l'escrezione fisiologica del colesterolo come i numerosi colagogo-coleterici naturali (es.: carciofo, boldo, genziana, che però hanno un effetto breve) oppure stabilizzanti il recettore per le LDL sulla superficie delle cellule epatiche (come la berberina che inibisce PCSK9). Pochi nutraceutici da soli sono in grado di ridurre la colesterolemia LDL in modo significativo rispetto ad una dieta ipocolesterolemizzanti: il riso rosso fermentato a dosi di 3-10 mg/die riduce la colesterolemia LDL del 15-20% con un rischio dose-dipendente (seppure molto raro) di mialgie, la berberina a dosi di 500-1000 mg/die riduce la colesterolemia LDL del 10-20% (es.: riso rosso fermentato, berberina) con un rischio dose-dipendente (seppure infrequente) di disturbi intestinali. Il rischio di mialgia da monacoline può essere ridotto dall'associazione con coenzima Q10 oppure riducendo la dose potenziandoli con altri nutraceutici sinergici, come ad esempio la berberina. Alcuni nutraceutici non riducono solo la colesterolemia, ma anche l'infiammazione vascolare, la reattività endoteliale e la rigidità arteriosa, come atteso da agenti ipocolesterolemizzanti efficaci. In particolare, studi clinici controllati hanno dimostrato che estratti di riso rosso fermentato e di berberina, da soli o associati in combinazione preconstituita, inducono la riduzione dei livelli plasmatici di proteina C reattiva ad

alta sensibilità, citochine proinfiammatorie, marcatori di rimodellamento vascolare (come le metallo proteinasi 1 e 9), tutti fattori correlati al rischio di malattia cardiovascolare. Inoltre gli stessi nutraceutici hanno dimostrato di migliorare marcatori strumentali validati di invecchiamento vascolare come la vasodilatazione endoteliale flusso mediata (FMD) e la velocità dell'onda di polso carotideo-femorale (cfPWV). Infine, per il solo riso rosso fermentato, esiste un singolo grande trial di intervento condotto su quasi 5000 pazienti in prevenzione secondaria, nel quale il nutraceutico si è dimostrato significativamente più efficace del placebo in termini di riduzione del rischio di recidiva di infarto, morte per cause cardiache e morte per tutte le cause.

- Molti nutraceutici sono in grado di ridurre in modo significativo la colesterolemia nell'uomo
- Pochi nutraceutici da soli sono in grado di ridurre la colesterolemia LDL in modo significativo rispetto alla dieta (es.: riso rosso fermentato, berberina)
- Alcuni nutraceutici non riducono solo la colesterolemia, ma anche l'infiammazione vascolare, la reattività endoteliale e la rigidità arteriosa (riso rosso fermentato e berberina, da soli o associati), marcatori surrogati di stress ed invecchiamento vascolare

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytomedicine*. 2015 Nov 10. pii: S0944-7113(15)00330-X.
- Cicero AF, Ferroni A, Ertek S. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):753-66.

BACCHUS: Un approccio traslazionale allo studio di un alimento funzionale



A.F.G. Cicero

Presidente SINut

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Farine derivate da diversi tipi di frumento contengono diverse quantità di peptidi bioattivi con diversi effetti farmacologici. Alcuni peptidi del frumento come LTP2 hanno note azioni ACE-inibitorie in vitro. Lo scopo del nostro studio è stato testare gli effetti emodinamici e metabolici di diete basate su cibi a base di frumenti naturalmente poveri o ricchi (Khamut®) in LTP2.

Nel contesto del progetto europeo 7FP EU "Beneficial Effects of Bioactive Compounds in Humans (BACCHUS)", abbiamo arruolato 60 soggetti non-diabetici (età 40-70 anni), con pressione arteriosa sistolica (PAS) 130-139 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica (PAD) 85-90 mmHg, in prevenzione primaria, e li abbiamo randomizzati in due bracci sperimentali dopo un periodo di dieta di stabilizzazione. Il trial era disegnato con randomizzazione in doppio cieco, con cross-over. Ogni fase di trattamento aveva durata di 4 settimane.

Parametri antropometrici, pressione in ospedale, colesterolemia, parametri renali ed epatici non si sono modificati durante entrambe le fasi di trattamento, così come pulse wave velocity (PWV) e augmentation index (AI), marcatori strumentali di rigidità arteriosa.

PAS diurna e notturna sono migliorate significativamente solo dopo il periodo di assunzione dei prodotti a base di Khamut, sia vs. baseline che vs. controllo (da 136,3±4,2 a 132,4±4,5 mmHg, $p<0.05$, e da 120,8±5,4 a 116,4±4,1 mmHg, $p<0,05$, rispettivamente).

La variazione del volume di polso (marcatore di reattività endoteliale) è migliorato solo dopo il periodo di assunzione dei prodotti a base di Khamut, sia vs. baseline che vs. controllo (da 64,3±6,6 a 68,1±4,2, $p<0.05$).

Trigliceridi e glicemia a digiuno sono migliorati significativamente solo dopo il periodo di assunzione dei prodotti a base di Khamut, sia vs. baseline che vs. controllo (da 123,5±32,9 a 107,2±21,5 mg/dL, $p<0.05$, e da 86,3±8,8 a 84,2±6,3mg/dL, $p<0,05$, rispettivamente).

In conclusione sostituire nella dieta prodotti preparati con frumenti standard rispetto a frumenti ricchi in peptide LTP2 sembra migliorare leggermente la PAS delle 24 ore, reattività endoteliale, glicemia e trigliceridemia in soggetti sani con livelli pressori subottimali.

- Diversi peptidi bioattivi hanno dimostrato in studi preclinici di svolgere attività antipertensiva
- Alcuni di questi hanno confermato tale attività nell'uomo
- Nell'ambito di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco con disegno cross-over sostituire nella dieta prodotti preparati con frumenti standard rispetto a frumenti ricchi in peptide LTP2 (Khamut®) sembra migliorare leggermente la PAS delle 24 ore, reattività endoteliale, glicemia e trigliceridemia in soggetti sani con livelli pressori subottimali

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med.* 2015;47(6):447-56.
- Malaguti M, Dinelli G, Leoncini E, Bregola V, Bosi S, Cicero AF, Hrelia S. Bioactive peptides in cereals and legumes: agronomical, biochemical and clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2014;15(11):21120-35.

Scompenso cardiaco: possibilità per i nutraceutici?



A. Colletti

*Amministratore delegato HealthyVis srl
Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna*

L'insufficienza cardiaca (HF) rappresenta ad oggi una delle più comuni patologie mondiali, con una prevalenza di 5 milioni negli USA e oltre 23 milioni di casi nel mondo. L'utilizzo di alcuni nutraceutici ha mostrato avere un effetto benefico soprattutto in soggetti con NYHA I/II. In particolare, il Coenzima Q10 somministrato a dosaggi fra i 100 e i 300 mg/die, ha palesato un miglioramento diretto dei principali parametri cardiaci tra cui la frazione d'eiezione (EF, +3-10%), l'indice cardiaco (IC, +1-10%) e la gittata sistolica (SV, +1-10%) per via della sua azione antiossidante, sensibilizzante dei canali del calcio, e stimolante la produzione di ATP (via fosforillazione ossidativa). Inoltre il Coenzima Q10 rappresenta ad oggi l'unico nutraceutico con evidenze cliniche sulla riduzione di eventi cardiovascolari (MACE) e di mortalità totale (studio di mortalità Q-SYMBIO). Altri nutraceutici utilizzati nel settore sono il biancospino, la L-carnosina, il D-ribosio, alcuni ceppi di probiotici (*S. boulardii*, *L. rhamnosus*), la vitamina D e gli acidi grassi omega-3; i meccanismi d'azione con cui esercitano le loro funzioni sono molteplici e variano dall'azione antiossidante (L-carnosina, Biancospino), all'inotropismo positivo (Biancospino), all'aumento della sintesi di ATP (D-ribosio), alla stabilizzazione delle membrane mitocondriali (omega-3), alla sensibilizzazione dei canali del calcio (L-carnosina) e all'effetto antinfiammatorio (Vitamina D, Probiotici).

In generale questi nutraceutici manifestano un miglioramento dei parametri funzionali dell'insufficienza cardiaca (miglioramento della EF mediamente dal 2 al 10%), un aumento della performance durante l'esercizio fisico (misurato con il 6MWT) e un miglioramento della qualità di vita (VAS score) con minimi effetti collaterali.

L'utilizzo di tali nutraceutici in combinazione rappresenta una valida strategia per sfruttare a pieno i diversi meccanismi d'azione putativi ed avere un effetto clinico più rilevan-

te (soprattutto nella qualità della vita) in questa patologia. Inoltre è importante sottolineare come l'utilizzo di questi nutraceutici in soggetti lievemente compromessi possa ridurre notevolmente l'incidenza di questa patologia (una morte su nove in USA è dovuta ad HF), oltre al numero di ospedalizzazioni annuo (che in USA comporta una spesa di 39 miliardi di dollari): da un modello farmacocentrico e da una medicina di attesa si sta passando ad un modello multidisciplinare e ad una medicina di intervento.

- L'utilizzo di alcuni nutraceutici nell'insufficienza cardiaca rappresenta un valido strumento per prevenire/ridurre la spesa sanitaria ed il numero annuo di ospedalizzazioni.
- Alcuni nutraceutici sono in grado di migliorare in modo significativo i principali parametri cardiaci e la qualità della vita soprattutto nei soggetti lievemente scompensati (NYHA I/II).
- Pochi nutraceutici hanno evidenze cliniche scientifiche sulla riduzione degli eventi cardiovascolari e ancor meno sulla mortalità totale.
- È possibile che in futuro alcuni nutraceutici possano essere combinati tra loro (prevenzione/NYHA I-II) e/o con la terapia farmacologica (NYHA III/IV) per avere un effetto clinico più rilevante.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and dietary supplements to improve quality of life and outcomes in heart failure patients. *Current pharmaceutical design*. 2016.
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, McCarty MF, et al. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open Heart*. 2015 Oct 19;2(1):e000326. doi: 10.1136/openhrt-2015-000326.

La vitamina D: un nutraceutico olistico



G. De Pergola

*Ambulatorio Nutrizione Clinica,
UOC Oncologia Medica Universitaria, Policlinico di Bari*

La vitamina D è uno steroide liposolubile che origina prevalentemente per sintesi cutanea a seguito della esposizione ai raggi ultravioletti del sole. Una fonte alternativa di vitamina D è la dieta, derivando da alimenti di origine sia vegetale sia animale (pesce, formaggi, uova). Una volta prodotta nella cute, la vitamina D3 si lega ad una proteina specifica, la vitamin D binding protein (DBP), circolando in forma stabile. Il metabolismo della vitamina D3 richiede due passaggi di idrossilazione; la prima ha luogo nel fegato, dove la vitamina D è metabolizzata in 25(OH)D. La 25(OH)D è escreta nelle urine e riassorbita nel tubulo prossimale, dove è convertita dalla 25idrossivitaminasi D1α-idrossilasi nella forma attiva 1,25diidrossivitamin(OH)2D. Il legame della 1,25(OH)2D al recettore specifico (VDR) promuove l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e regola il riassorbimento di calcio da parte dei tubuli renali. Altre azioni che vengono attribuite alla vitamina D sono quelle di favorire la sintesi d'insulina, la sensibilità periferica all'insulina (1), la contrattilità miocardica, la produzione cerebrale di NGF, la risposta immunitaria, l'azione protettiva epitelio-bronchiale, la eritropoiesi, un effetto antipertensivo e la riduzione del rischio di cancro. Poiché la 1,25(OH)2D ha una emivita breve (circa 15 ore), i livelli della 1,25(OH)2D non sono considerati un buon indicatore del patrimonio della vitamina D. Poiché la 25(OH)D è più stabile nel sangue della 1,25(OH)2D e le concentrazioni sono da 500 a 1000 volte maggiori di quelle della 1,25(OH)2D, per valutare il deficit e la insufficienza di vitamina D, le concentrazioni sieriche di 25(OH)D sono consi-

derate un marker adeguato. Il deficit di vitamina D si verifica quando i livelli di 25(OH)D sono inferiori a 20 ng/mL e la insufficienza quando sono compresi tra 21 e 29 ng/mL. Studi prospettici suggeriscono che bassi livelli di vitamina D possono svolgere un ruolo patogenetico nello sviluppo del diabete e della insufficienza renale (2). Inoltre, un deficit di vitamina D favorirebbe la obesità, l'ipertensione ed il cancro. La conferma della influenza della vitamina D sulla insorgenza e l'andamento di tali patologie si avrebbe se la somministrazione della vitamina, con normalizzazione della 25(OH)D, inducesse un loro miglioramento, ma i dati in merito sono ancora contraddittori.

- La vitamina D svolge numerose azioni protettive su diversi tessuti ed organi, proteggendo sicuramente dalla osteoporosi, dalle cadute e dalle fratture, ma probabilmente dal diabete mellito, dalla insufficienza renale e da alcune forme di cancro
- Studi prospettici sono necessari per stabilire la reale utilità preventiva della vitamina D e la dose necessaria a tale scopo

BIBLIOGRAFIA

1. De Pergola G, et al. Possible role of hyperinsulinemia and insulin resistance in lower vitamin D levels in overweight and obese patients. *BioMed Res Int*, 2013, Article ID 921348
2. Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes*, 10: 89-100, 2016

Nutraceutica ed infiammazione gastrointestinale



M. Dell'Agli

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Il tratto gastrointestinale rappresenta un'importante barriera tra l'uomo e la sua popolazione microbica. Una potenziale conseguenza dell'interazione tra l'uomo e il microbiota è lo sviluppo d'infiammazione a carico della mucosa gastrointestinale, che può portare a patologie a carattere infiammatorio come le gastriti e l'ulcera nello stomaco o coliti ulcerose e le IBD (*inflammatory bowel disease*) nell'intestino. I polifenoli, in particolare i flavonoidi e i tannini, sono metaboliti secondari importanti non solo per le piante, ma anche per l'uomo; questi prodotti di origine vegetale, se inseriti nella dieta, sono in grado di svolgere un ruolo chiave nella prevenzione di patologie a carattere infiammatorio del tratto gastrointestinale.

Tra i polifenoli sui quali recentemente la letteratura scientifica ha focalizzato l'attenzione, vi sono gli ellagitannini, tannini idrolizzabili abbondanti in molti frutti edibili, fra cui la fragola, la mora, il lampone e la melagrana. Gli ellagitannini inibiscono il fattore nucleare di trascrizione NF- κ B, la cui attivazione nel tratto gastrointestinale, indotta da *H. pylori* o da *E. coli*, induce infiammazione e porta alla secrezione di numerose citochine pro-infiammatorie, come IL-8.

Fra i prodotti di origine vegetale potenzialmente utili nelle infiammazioni gastriche, particolarmente interessanti sono la cannella cinese *Cinnamomum cassia* (L.) Presl., il cui principio attivo, la cinnamalaldeide, inibisce l'attivazione di NF- κ B, previene l'attivazione dell'inibitore I- κ B e inibisce l'espressione e la secrezione di IL-8 da parte delle cellule epiteliali gastriche umane.

La radice di *Glycyrrhiza glabra* L. (liquirizia) è utilizzata come coadiuvante nelle gastriti e nell'ulcera peptica. Alcuni studi clinici dimostrano che la liquirizia ha effetti benefici sull'infiammazione gastrica, con un miglioramento statisticamente significativo dopo due mesi di trattamento e una dimi-

nuzione del dolore epigastrico. Inoltre la liquirizia inibisce l'adesione di *Helicobacter pylori* all'epitelio gastrico. Fra i prodotti nutraceutici utili nelle infiammazioni intestinali troviamo *Punica granatum* L. (il melograno) il cui frutto è ricco di acido ellagico ed ellagitannini (punicalagina e punicalina) ad azione anti-infiammatoria; tali molecole e i loro metaboliti, le urolitine, proteggono la mucosa intestinale in un modello di colite nel ratto. Inoltre, l'olio di semi di melograno contiene concentrazioni elevate di acido punicoico, un acido grasso agonista di PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activate Receptor γ) che migliora l'infiammazione intestinale.

In conclusione, numerosi prodotti di origine vegetale possono essere utili nell'inibire le infiammazioni del tratto gastrointestinale. Sebbene non tutti questi prodotti siano stati adeguatamente studiati nell'uomo, vi sono evidenze scientifiche che suggeriscono un effetto benefico come coadiuvanti al trattamento farmacologico.

- I nutraceutici sono in grado di ridurre le infiammazioni gastrointestinali
- Liquirizia, cannella e ellagitannini hanno un'azione soprattutto a livello gastrico
- I metaboliti degli ellagitannini del melograno e l'acido punicoico prevengono le infiammazioni della mucosa intestinale

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Viladomiu M. et al. Nutritional protective mechanisms against gut inflammation. *J Nutr Biochem*. 2013; 24: 929-939.
- Sangiovanni E. et al. Ellagitannins from *Rubus* berries for the control of gastric inflammation: in vitro and in vivo studies. *PLoS One* 2013; 8(8): e71762.

Ruolo dei nutraceutici nella gestione dell'insulino-resistenza



G. Derosa

- *Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia.*
- *Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia.*
- *Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia.*
- *Centro per la Prevenzione, Sorveglianza, Diagnosi e Terapia delle Malattie Rare, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.*

L'associazione tra obesità e diabete mellito di tipo 2 è nota da decenni e il meccanismo fisiopatologico alla base di questo legame è la capacità dell'obesità di indurre insulino-resistenza. L'insulino-resistenza è una condizione in cui le normali quantità di insulina non riescono a mantenere normali i livelli di glucosio nel sangue a causa di una ridotta capacità di captazione del muscolo, una minore inibizione della gluconeogenesi epatica e una minore inibizione della lipolisi a livello delle cellule adipose (1). Oltre ad essere coinvolta nello sviluppo del diabete, l'insulino-resistenza è legata anche ad ipertensione, dislipidemia, aterosclerosi. Pertanto, trattare l'insulino-resistenza è fondamentale per la prevenzione ed il trattamento del diabete. Le strategie di trattamento includono metodi farmacologici e non farmacologici. A questo proposito, negli ultimi anni, i nutraceutici hanno suscitato un notevole interesse come potenziali terapie alternative per il trattamento dell'insulino-resistenza (2,3). Berberis aristata, per esempio, è una pianta medicinale indiana, appartenente alla famiglia delle Berberidaceae. Questa pianta ha dimostrato di avere diversi effetti benefici tra i quali: azioni anti-piretiche, anti-batteriche, anti-microbiche e anti-epatotossiche, anti-iperglicemiche, anti-tumorali, anti-ossidanti e ipolipemizzanti. Berberis aristata ha dimostrato di abbassare i livelli di glucosio nel sangue e di migliorare l'insulino-resistenza nei modelli animali e nell'uomo, in parte attraverso l'attivazione della proteina chinasi AMP-attivata (AMPK) e in parte attraverso un aumento della fosforilazione del recettore dell'insulina. Berberis aristata modula anche l'espressione del recettore per l'LDL (4). Berberis aristata è disponibile in combinazione con Silybum marianum, un potenziale inibitore della glicoproteina P; Silybum marianum è tradizionalmente utilizzata come protettore del fegato e ha un potenziale effetto benefico sul miglioramento del profilo glicemico nel diabete mellito di

tipo 2, anche se il meccanismo sottostante il suo effetto ipoglicemizzante non è chiaro. Uno studio condotto dal nostro gruppo (5) ha dimostrato che la somministrazione di Berberis aristata/Silybum marianum in pazienti dislipidemic ha portato ad un miglioramento della secrezione insulinica dopo test al glucagone e ad una riduzione delle citochine tipiche dell'insulino-resistenza quali resistina e proteina-4 legante il retinolo, a riprova che questo nutraceutico può essere un valido aiuto nel migliorare l'insulino-resistenza.

- L'insulino-resistenza è coinvolta nello sviluppo del diabete, dell'ipertensione, della dislipidemia e dell'aterosclerosi
- Migliorare l'insulino-resistenza è fondamentale per combattere queste patologie
- L'uso di nutraceutici, in particolare Berberis aristata/Silybum marianum, può aiutare il clinico nel controllare questa condizione patologica

BIBLIOGRAFIA

1. Fedor D, Gill SHS, Adkins Y, Kelley DS. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids: can it reduce insulin resistance? Clin Nutr Insight 2008; 34: 1-4.
2. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Nutraceuticals for metabolic syndrome management: from laboratory to benchside. Curr Vasc Pharmacol 2014; 12(4): 565-571.
3. Derosa G, Maffioli P. Nutraceuticals for the treatment of metabolic diseases: evidence from clinical practice. Expert Rev Endocr and Metab 2015; 10(3): 297-304.
4. 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(8): 1113-1124.
5. Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. Effects of berberis aristata/silybum marianum association on metabolic parameters and adipocytokines in overweight dyslipidemic patients. J Biol Regul Homeost Agents 2013; 27(3): 717-728.

Tecnica farmaceutica per migliorare biodisponibilità e ridurre le dosi



F. Di Piero

Velleja Research, Milano

La nutraceutica e la fitoterapia, soprattutto grazie alla normativa sugli integratori alimentari, sono entrate prepotentemente, da almeno 5-10 anni, nella pratica del medico sia di medicina generale che dello specialista. Questo ingresso da tempo obbliga il medico ad approfondirne le tematiche e ad effettuare continuo aggiornamento.

Se per "medicinale" si intende ogni sostanza, o associazione di sostanze, presentata come "curativa" o "profilattica" capace di esercitare azione farmacologica, immunologica o metabolica, le preparazioni destinate ad integrare la comune dieta, formulate per contenere una fonte concentrata di nutrienti (vitamine, minerali, aminoacidi, acidi grassi), o di sostanze ad effetto fisiologico (fibre, estratti vegetali), come mono- o multicomponenti pre-dosati, vengono invece definiti "integratori".

Nel caso degli integratori fitoterapici va sottolineato come questi devono essere formulati in accordo con le "liste positive", aggiornate continuamente dal Ministero della Sanità; devono tenere conto della parte della pianta medicinale indicata nelle "liste" e i preparati estrattivi ottenuti devono essere stati industrialmente lavorati in accordo alle normative sui solventi. Ove possibile, il derivato fitoterapico, inteso come materia prima, dovrà essere standardizzato non tanto in termini di titolo, spesso fuorviante o inutile in quanto pura espressione di un *marker* identificativo di specie botanica, ma piuttosto in termini di profilo chimico che dovrà corrispondere il più possibile nel 100% molecolare, preparazione dopo preparazione. Solo tale procedura di standardizzazione, certamente complicata e costosa, consentirà la ripetibilità del dato, clinico, farmacologico o tossicologico, osservato e quindi il suo utilizzo nella pratica medica.

Il tentativo formulativo, scelta la materia prima corretta in termini di reale standardizzazione, deve poi tener conto dei dati di farmacocinetica e farmacodinamica disponibili in letteratura sul derivato estrattivo tal quale che si intende utilizzare. Nel caso di un fitoterapico tali dati sono spesso descrittivi di una scarsa, se non nulla, biodisponibilità orale. Devono quindi essere investigati i motivi di tale basso profilo cinetico e in qualche modo corretti.

Molto spesso il fitoterapico non è assorbito per problematiche di stabilità (necessità di gastro-protezione); o per problemi di natura chimico-fisica (le frazioni attive dell'estratto sono idrofile e non esistono trasportatori intestinali specifici ed è quindi necessario impiegare dei vettori fitosomiali o tecniche di co-macinazione o di ter-clatrizzazione); oppure le frazioni attive sono ri-estruse a livello enterocitario dai sistemi di proteine ABC (il formulato necessita quindi di antagonisti specifici della glicoproteina P); oppure gli attivi, trasportati in sede epatica vengo prontamente glucuronidati o solfatati e quindi eliminati con le urine o la bile (si rende quindi necessario l'uso di antagonisti degli enzimi di fase I e II).

La preparazione deve poi essere investigata in termini di curve di rilascio in relazione alle variabili "tempo" e/o "pH" che spesso influenzano la cessione degli attivi e il loro assorbimento. Risolte le problematiche di biodisponibilità orale e garantiti i profili di cessione programmati, attraverso questi ed altri approcci, il formulato finale, soprattutto se multicomponente, dovrebbe poi essere investigato in termini tossicologici in accordo alla normativa ed analizzato in termini di stabilità organolettica e, quando possibile, chimica. Infine, ancor più di rilievo per la pratica clinica, il formulato, solo e assolutamente nella sua forma finita così come viene presentata al medico dall'informatore medico-scientifico durante la sua visita, deve poi essere investigato in sperimentazioni cliniche che oltre a garantirne il profilo di sicurezza dovranno fornire le indicazioni per un suo corretto impiego nei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Di Piero. Dal decotto al rilascio controllato: il percorso della moderna integrazione a base di estratti. *Integr Nutr* 2003, 6(4) 15-18.
2. Semalty A, Semalty M, Rawat MS, Franceschi F. Supramolecular phospholipids-polyphenolics interactions: the PHYTOSOME strategy to improve the bioavailability of phytochemicals. *Fitoterapia*. 2010 Jul; 81(5): 306-14.
3. Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern Med Rev*. 2009 Sep; 14(3): 226-46.
4. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev*. 2004 Feb; 36(1): 57-104.
5. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998 May; 64(4): 353-6.

La sarcopenia del paziente obeso: ruolo terapeutico della nutraceutica



L.M. Donini

Sapienza Università di Roma, Dip. di Medicina Sperimentale

Non è ben chiaro come modulare l'apporto di macronutrienti nel trattamento nutrizionale dell'obesità sarcopenica. La necessità di ridurre la massa grassa, preservando o addirittura incrementando la massa magra rende l'intervento dietetico molto complesso. In tale situazione la nutraceutica può svolgere un ruolo determinante anche se al momento non esistono molti studi al riguardo.

In alcuni studi la supplementazione con le proteine del siero di latte e gli aminoacidi essenziali ha favorito una maggiore perdita di grasso corporeo in soggetti sedentari, obesi, anziani. Rispetto alla somministrazione di caseina si è notato anche un tasso maggiore di sintesi proteica ed un maggior risparmio della massa magra. Questi risultati sono in linea con altri studi che hanno dimostrato come l'elevata concentrazione di leucina nelle proteine del siero possa essere responsabile della maggiore perdita di massa grassa e della più efficace conservazione della massa magra. Altri studi ancora hanno poi confermato l'effetto anabolico sul muscolo delle proteine del siero quale fonte di leucina sia in soggetti sani sia nei soggetti anziani. È comunque ancora da definire il fabbisogno proteico, al di là della qualità delle proteine, nei soggetti affetti da obesità sarcopenica. Le attuali raccomandazioni sono basate su studi condotti in soggetti sani e, non necessariamente sono valide in soggetti anziani e/o affetti da obesità sarcopenica.

Moltissimi studi sia di biologia molecolare sia clinici suggeriscono che la carenza di vitamina D sia associata alla sarcopenia in particolare in donne anziane. I dati attuali, anche se non univoci, sembrano suggerire un effetto benefico della supplementazione di vitamina D sulla forza muscolare, le prestazioni fisiche e la prevenzione delle cadute. Ulteriori studi sono necessari per definire le modalità di trattamento e di somministrazione, le dosi e la durata della supplementazione.

Alcuni studi hanno messo in evidenza come la supplementazione con isoflavoni in donne nel periodo perimenopau-

sale e in postmenopausa sembri favorire l'incremento della massa magra, probabilmente a causa della capacità dei fitoestrogeni di stimolare i recettori estrogeni ER-α e ER-β, contrastando la mancanza di un'attività estrogenica durante la menopausa. Gli isoflavoni della soia possono essere responsabili per i cambiamenti nella concentrazione di insulina, IGF-1 e IGFBP-3, che promuovono l'incremento della massa magra.

Al di là dell'intervento dietetico e del ruolo della nutraceutica, c'è comunque da segnalare come tutti gli studi confermino la necessità di incrementare l'attività e l'esercizio fisico (sia aerobico, sia di resistenza) nei soggetti affetti da obesità sarcopenica per favorire la perdita di massa grassa e la conservazione della massa magra.

- Non è ben chiaro come modulare l'apporto di macronutrienti nel trattamento nutrizionale dell'obesità sarcopenica. La necessità di ridurre la massa grassa, preservando o addirittura incrementando la massa magra rende l'intervento dietetico molto complesso.
- La nutraceutica può svolgere un ruolo determinante in tali soggetti: la supplementazione con proteine del siero di latte ricche in leucina, vitamina D, isoflavoni sembra poter dare buoni risultati
- È necessario incrementare l'attività e l'esercizio fisico (sia aerobico, sia di resistenza) nei soggetti affetti da obesità sarcopenica per favorire la perdita di massa grassa e la conservazione della massa magra.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Poggiogalle E, Migliaccio S, Lenzi A, Donini LM. Treatment of body composition changes in obese and overweight older adults: insight into the phenotype of sarcopenic obesity. *Endocrine*. 2014 Dec; 47(3): 699-716. doi: 10.1007/s12020-014-0315

Tecnologie e materie prime per rendere i meal replacement ideali per il weight management



M. Giuliotti

Dietologo Clinico, Roma

Le proteine del siero di latte (WP) aumentano la capacità di far perdere peso, prevenendone l'accumulo e la sua ripresa. Ciò è dovuto in particolare alla loro capacità di aumentare la termogenesi dieta-indotta, di aumentare la sazietà e di diminuire il senso di fame, con la mediazione degli ormoni gastrointestinali (GIP, GLP-1, CCK) (1-3). Esse contengono tutti gli aminoacidi essenziali e a catena ramificata; tale corredo aminoacidico si traduce in effetto termogenico maggiore dovuto all'aumentata sintesi proteica muscolare. Inoltre, l'elevato contenuto in leucina (substrato regolare di mTOR e quindi di sintesi proteica muscolare), rende conto delle loro capacità anoressanti a livello centrale (ipotalamico) e periferico (aumento della sazietà: secrezione di CCK, PYY, GIP, GLP-1, insulina). Tutto ciò è anche dovuto alle modalità di rapido assorbimento gastrico delle WP, senza digestione e quindi all'elevato e rapido picco ematico aminoacidico con effetto anabolico pressoché immediato. La loro capacità di stimolare in modo ottimale l'insulina dalle β -cellule pancreatiche e di favorire maggior secrezione di incretine e di rendere quest'ultima stabile nel tempo, ne fa un ottimo strumento terapeutico nei pazienti obesi affetti da T2DM, grazie all'effetto insulinotropo e normoglicemizzante. Attualmente nei pasti sostitutivi si possono trovare sotto forma di WP concentrate (WPC), WP isolate (WPI) e WP idrolizzate (WPH). Le tecnologie con le quali si ottengono queste forme di WP sono in continua evoluzione al fine di rendere il prodotto finale: privo di grassi e lattosio; mantenerne l'attività biologica; renderne l'assorbimento veloce; evitarne la perdita, per quanto possibile, di oligoelementi; mantenerne l'effetto normoglicemizzante e insulinotropo. Nei pasti sostitutivi destinati alle formula diet, ciò è reso possibile introducendo in essi

una miscela di WPI (concentrazione proteica ~ 85-95%) e di WPH (concentrazione proteica ~ 90%). Nelle WPI, ottenute per processo di microfiltrazione a flusso incrociato (CFM), vengono mantenuti l'integrità proteica e le frazioni bioattive delle WP, un maggior contenuto di calcio e minor contenuto di sodio, con velocità di assorbimento superiore alle WPC ma inferiore a quello delle WPH. Nelle whey idrolizzate (mediante processo artificiale di digestione enzimatica con scissione proteica in oligoelementi) si hanno un elevato effetto insulinotropo, un rapido assorbimento di oligoelementi, presenza di bassissime percentuali di lattosio e grassi (rispettivamente 0.1-0.3% e 1%). In questo modo, le eventuali carenze venutesi a creare nei processi di produzione delle due tipologie di whey, sono compensate dalla miscela di WPI e WPH.

- Il calo ponderale con i programmi delle diete formula è una opzione poco utilizzata nella gestione del peso. Tuttavia, esiste già sufficiente informazione pubblicata per giustificare i programmi di calo ponderale con le diete formula come opzione nel diabete, nell'apnea ostruttiva notturna, nell'osteoartrite, nella CVD e come preparazione alla chirurgia bariatrica.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- A R Leeds. Formula food-reducing diets: A new evidence-based addition to the weight management tool box. Nutrition Bulletin, 2014
- Bendtsen L.Q. et Al. Effect of Dairy Proteins on Appetite, Energy Expenditure, Body Weight, and Composition: a Review of the Evidence from Controlled Clinical Trials. American Society for Nutrition. Adv. Nutr. 4: 418-438, 2013

Applicazioni nutraceutiche in veterinaria



A. Gramenzi

Facoltà di Medicina Veterinaria - Università degli Studi di Teramo

Lo scopo primario della dieta è fornire principi alimentari in quantità sufficiente a soddisfare le esigenze nutrizionali dell'organismo. Sono sempre di più però le prove scientifiche in campo veterinario a sostegno dell'ipotesi che alcuni alimenti e componenti alimentari abbiano effetti benefici, fisiologici e psicologici, che vanno oltre l'apporto dei nutrienti di base. La ricerca oggi è indirizzata verso l'identificazione di componenti alimentari nutraceutici biologicamente attivi, potenzialmente in grado di ottimizzare il benessere fisico e mentale dell'animale e/o di ridurre anche il rischio di contrarre malattie. Numerosi, in tal senso, sono gli esempi di nutraceutici attivi utilizzabili nell'alimentazione sia di animali da reddito che da compagnia. Tra questi ritroviamo le molecole antiossidanti come la vitamina C, la vitamina E e i bioflavonoidi, alcuni estratti fitoterapici, i batteri probiotici, gli acidi grassi ω -3 ed ω -6 e sostanze ad attività immunostimolante. Gli antiossidanti sono sostanze, in gran parte di origine vegetale destinate alla difesa dell'organismo contro l'aggressione dei radicali liberi, molecole estremamente instabili che si formano nell'organismo per il contatto con l'ossigeno durante la trasformazione degli alimenti in energia o quando l'organismo decompone alcune sostanze tossiche. Gli estratti fitoterapici grazie all'apporto di principi attivi, minerali ed antiossidanti aiutano a prevenire l'insorgenza di alcune malattie e migliorano l'efficienza e lo stato di salute di diversi apparati in particolare quello gastroenterico ed il circolatorio. Il probiotico è un microrganismo vivo e attivo in grado di colonizzare l'intestino e di esercitare un effetto benefico; alcune proprietà dei probiotici sono state scientificamente provate come la stimolazione del sistema immunitario, l'aumento della capacità di barriera contro i patogeni e il ripristino di adeguati livelli di flora intestinale. I ceppi batterici con una dimostrata efficacia probiotica e si-

curezza d'uso sono i generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Gli acidi grassi essenziali sono componenti fondamentali delle membrane che rivestono le cellule, regolano il tono della parete vascolare, garantiscono l'efficienza del sistema nervoso, affinano i riflessi. Sono così chiamati perché l'organismo animale non riesce a sintetizzarli, quindi, per evitare i disturbi da carenza, occorre somministrarli attraverso l'alimentazione, tenendo presente che l'essenzialità è specie-specifica. Gli immunostimolanti sono sostanze quali aminoacidi come arginina e glutamina, minerali come lo zinco ed il selenio, acidi grassi essenziali e nucleotidi che possiedono proprietà stimolanti nei confronti della risposta immunitaria.

- L'alimentazione animale sta evolvendo verso la ricerca di nutraceutici attivi
- Le categorie di nutraceutici più studiate sono: antiossidanti, acidi grassi, probiotici ed estratti fitoterapici
- Esistono numerose evidenze scientifiche circa l'efficacia di alcuni nutraceutici in campo veterinario
- L'evoluzione della nutraceutica in campo veterinario dovrà adattarsi alle esigenze delle diverse categorie di animali (da reddito, da compagnia e sportivi)

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Bauer JE. Evaluation of nutraceuticals, dietary supplements, and functional food ingredients for companion animals. *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Jun 1;218(11):1755-60.
- Bauer JE. Responses of dogs to dietary omega-3 fatty acids. *J Am Vet Med Assoc.* 2007 Dec 1;231(11):1657-61.

Effetti vascolari delle catechine: tè, caffè, cioccolato



D. Grassi

University of L'Aquila - Department of Life, Health, and Environmental Sciences

La malattia vascolare su base aterosclerotica rappresenta ormai da anni la prima causa di mortalità nel nostro pianeta. Il termine "Nutraceutica" deriva dalla fusione di "nutrizione" con "farmaceutica" e si riferisce allo studio delle applicazioni nella scienza della salute che può avere l'uso di alimenti più o meno comuni e più o meno elaborati in modo industriale. Un alimento "nutraceutico", pertanto, è un alimento di tipo "funzionale" alla salute dell'uomo. Un vero e proprio "alimento-farmaco", che associa a componenti nutrizionali le proprietà curative dei principi attivi naturali di comprovata e riconosciuta efficacia per la salute umana. A tale riguardo, diversi studi epidemiologici hanno riportato l'esistenza di una relazione inversa tra l'assunzione di una dieta ricca in polifenoli e ridotta morbilità e mortalità cardiovascolare. In accordo con ciò, i polifenoli sono diffusamente rappresentati nella dieta Mediterranea, ed includono più di 8000 strutture chimiche fenoliche. In particolare, i flavonoidi, nello specifico la sottoclasse dei flavanoli, rappresentano i principali composti appartenenti alla famiglia dei polifenoli. Le fonti più importanti di flavanoli sono rappresentate dal cacao, dal tè e dal vino rosso. In questo contesto, il cacao ed il tè vengono considerati tra i cibi e le bevande che rendono conto della maggior quota di flavanoli assunti quotidianamente nella dieta dei paesi occidentali. Studi in vitro ed in vivo suggeriscono che i flavanoli siano in grado di ridurre il rischio cardiovascolare principalmente migliorando la funzionalità endoteliale incrementando la biodisponibilità o riducendo la degradazione del monossido di azoto (NO). A tale riguardo, il miglioramento della funzionalità dell'endotelio con incremento della biodisponibilità di NO è attesa proteggere le arterie dal danno indotto dai diversi fattori di rischio, oltre che favorire l'omeostasi vascolare e ridurre la pressione arteriosa. In accordo con ciò, il nostro gruppo di ricerca dell'Università di L'Aquila ha recentemente osservato come l'assunzione di tè nero

contenente dosi crescenti di flavanoli si associasse ad una incrementata vasodilatazione arteriosa NO-mediata, dose-dipendente, e come l'assunzione di cioccolato nero ricco in flavanoli fosse in grado di ridurre la pressione arteriosa e migliorare la vasodilatazione endotelio-dipendente e la sensibilità insulinica oltre che le funzioni cognitive in diversi gruppi di soggetti a rischio. I flavanoli ed i cibi e le bevande che ne sono ricchi possono presentare tutte le potenzialità biologiche in grado di prevenire le malattie cardiovascolari, migliorando la funzione endoteliale, riducendo la pressione arteriosa e migliorando il profilo glico-lipidico di soggetti sani e/o pazienti con aumentato rischio cardiovascolare.

- Un alimento "nutraceutico" è un alimento di tipo "funzionale" alla salute dell'uomo.
- I flavanoli sono in grado di ridurre il rischio cardiovascolare migliorando la funzionalità endoteliale incrementando la biodisponibilità o riducendo la degradazione di NO.
- L'assunzione di cibi e bevande ricche in catechine si è dimostrata in grado di ridurre la pressione arteriosa e migliorare la vasodilatazione endotelio-dipendente e la sensibilità insulinica oltre che le funzioni cognitive in diversi gruppi di soggetti a rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Grassi D, Ferri C, Desideri G. Brain Protection and Cognitive Function: Cocoa Flavonoids as Nutraceuticals. *Curr Pharm Des.* 2016;22(2):145-51.
- Grassi D, Desideri G, Mai F, Martella L, De Feo M, Soddu D, Fellini E, Veneri M, Stamerra CA, Ferri C. Cocoa, glucose tolerance, and insulin signaling: cardiometabolic protection. *J Agric Food Chem.* 2015;63(45):9919-26.
- Grassi D, Draijer R, Desideri G, Mulder T, Ferri C. Black tea lowers blood pressure and wave reflections in fasted and postprandial conditions in hypertensive patients: a randomised study. *Nutrients.* 2015;7(2):1037-51.

Valutazione del potenziale effetto vasculoprotettivo del peptide nsLTP2 del frumento



S. Hrelia, E. Leoncini, C. Prata*, C. Malaguti, L. Massaccesi

*Dip. Scienze per la Qualità della Vita, *Dip. Farmacia e Biotecnologie
Alma Mater Studiorum, Università di Bologna*

L'endotelio svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi vascolare e la sua funzionalità può essere considerata un marker predittivo della salute cardiovascolare. Stress ossidativo e infiammazione sono associati ad uno stato di attivazione/disfunzione endoteliale, che rappresenta un meccanismo patogenetico comune dell'azione dei fattori di rischio cardiovascolare. Quindi, il mantenimento della funzionalità dell'endotelio rappresenta un target fondamentale di strategie dietetiche preventive. Studi epidemiologici hanno evidenziato che il consumo di cereali integrali può rappresentare un fattore protettivo nei confronti di numerose patologie cronico-degenerative. Questo effetto è stato oggi attribuito non solo all'abbondanza di fibra e micronutrienti, ma anche allo specifico profilo polifenolico dei diversi cultivar (1).

L'interesse della ricerca in ambito nutrizionale si è recentemente focalizzato sulla caratterizzazione delle proprietà salutistiche di peptidi bioattivi che, mediante diversi meccanismi, (azione antiipertensiva, antiossidante, antitrombotica e ipocolesterolemizzante), potrebbero concorrere al mantenimento della salute vascolare (2). I cereali, nell'ambito della dieta mediterranea, possono contribuire significativamente al fabbisogno proteico giornaliero, rappresentando una potenziale fonte dietetica di peptidi bioattivi. Lo studio, effettuato nell'ambito del progetto EU FPVII BACCHUS, ha indagato le attività protettive nei confronti dell'endotelio vascolare esercitate dal peptide appartenente alla famiglia delle "non specific lipid transfer protein type 2" (nsLTP2) di frumento, di cui non sono presenti in letteratura dati riguardanti l'attività biologica in cellule di mammifero. In un sistema modello rappresentato da cellule HUVEC sottoposte a stress infiammatorio indotto da TNF- α , il trattamento con nsLTP2 ha diminuito significati-

vamente i livelli intracellulari di specie reattive dell'ossigeno ed il danno cellulare indotto da TNF- α , valutato misurando l'attività di lattico deidrogenasi rilasciata nel mezzo di coltura. Inoltre, nsLTP2 ha aumentato l'espressione di eme-ossigenasi e contrastato significativamente l'aumento dell'espressione di molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin) indotte dall'infiammazione. Gli effetti antiossidante e citoprotettivo, corroborati dalla modulazione di proteine chiave del processo infiammatorio, rappresentano meccanismi alla base del potenziale ruolo nutraceutico di nsLTP2 nel mantenimento della salute vascolare.

- I cereali, oltre a rappresentare la fonte principale di carboidrati, contengono peptidi con potenziale funzione nutraceutica
- Nel frumento è stato identificato un peptide appartenente alla classe delle "non specific lipid transfer protein type 2" (nsLTP2)
- I promettenti risultati sugli effetti antiossidanti, citoprotettivi e antinfiammatori esercitati dal peptide nsLTP2 permettono di attribuire ad esso il potenziale ruolo di nutraceutico nel mantenimento della funzionalità vascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Leoncini E, Prata C, Malaguti M, Marotti I, Segura-Carretero A, Catizone P, Dinelli G, Hrelia S. Phytochemical profile and nutraceutical value of old and modern common wheat cultivars. *PLoS One*. 2012;7(9):e45997.
2. Malaguti M, Dinelli G, Leoncini E, Bregola V, Bosi S, Cicero AF, Hrelia S. Bioactive peptides in cereals and legumes: agronomical, biochemical and clinical aspects. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):21120-35. Review

Infiammazione e malattie cardiovascolari: un approccio nutraceutico



C. Maggio

*Direttore scientifico Società Italiana Medicina Funzionale (SIMF medici)
Direttore del centro medico Salus Project di Rivoli (Torino)
Segretario Regionale ANCE Piemonte*

Numerose ricerche cliniche rilevano l'importanza dell'infiammazione nella genesi dell'aterosclerosi, patologia delle arterie che causa gran parte delle malattie cardiovascolari. Si tratta dell'infiammazione cronica, sistemica, di basso grado, nettamente diversa dalla forma acuta caratterizzata classicamente da: rubor, dolor, calor, tumor e functio laesa. Alcune alterazioni metaboliche possono determinarne l'insorgenza, per cui è stato coniato il termine di "Metaflammation". Sono stati pubblicati diversi trial sulla capacità di alcune statine di prevenire maggiormente gli eventi cardiovascolari quando in grado di ridurre alcuni marker infiammatori. Parimenti, alcuni nutraceutici, ampiamente utilizzati come ipocolesterolemizzanti, esplicano la loro azione preventiva cardiovascolare anche tramite l'effetto antinfiammatorio. Ad esempio la berberina è utile nel migliorare l'insulino-resistenza e altre alterazioni metaboliche in grado di generare la metaflammation. Inoltre, possiede effetti anti-proliferativi e antinfiammatori diretti che possono contrastare l'insorgenza e/o ridurre la progressione dell'aterosclerosi. Analoghe considerazioni valgono per le monacoline del riso rosso fermentato, il nutraceutico maggiormente impiegato per ridurre la colesterolemia. Anche gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 possiedono una significativa efficacia antinfiammatoria, in parte mediata dall'effetto sugli omega-6 e dalla capacità di incrementare le concentrazioni di molecole immunomodulanti come le resolvine. Anche altri nutraceutici, che non riducono le concentrazioni di colesterolo ematico, possiedono proprietà antinfiammatorie che potrebbero essere impiegate nella prevenzione dell'aterosclerosi. In particolare, la curcumina è in grado di inibire la 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi-1, enzima che attiva i glucocorticoidi nel fegato e nel tessuto adiposo e che aggrava la sindrome metabolica e la me-

taflammation. La curcumina è anche un potente antinfiammatorio capace di ridurre l'attivazione e/o la sintesi di alcuni fattori proinfiammatori quali: il NF-kB, la TNF α e la IL-6. Lo stretto legame che esiste fra l'infiammazione cronica di basso grado e lo stress ossidativo apre scenari interessanti per la nutraceutica nella prevenzione cardiovascolare. Sono difatti ampiamente impiegati nutraceutici in combinazione sinergica che possiedono effetti antiossidanti e di supporto alla funzione endoteliale. Fra questi possiamo annoverare il coenzima Q10, l'acido alfa-lipoico, la banaba, l'estratto di carciofo, la vitamina B6 e la B12 e l'acido folico.

- L'infiammazione cronica di basso grado è fondamentale nell'insorgenza dell'aterosclerosi
- Molti nutraceutici utilizzati per ridurre la colesterolemia hanno anche proprietà antinfiammatorie (berberina, monacoline, omega-3)
- Alcuni nutraceutici con spiccata attività antinfiammatoria potrebbero essere utili nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (curcumina)
- Nutraceutici con proprietà antiossidanti e di supporto alla funzione endoteliale sono utilizzati nella prevenzione cardiovascolare (ad esempio Coenzima Q10, acido alfa-lipoico, vitamine B6-B9-B12)

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Cicero AF, Ertek S. Berberine: metabolic and cardiovascular effects in preclinical and clinical trials. *Nutrition and Dietary Supplements*. 2009; 2009(1): 1-10.
- Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostener JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2014; 6(6): 462-477.

Razionale per la riduzione dell'omocisteinemia e trattamenti proposti



A. Mazza

*Responsabile Centro Ipertensione Accreditato SIIA
Medicina Interna - Dip. Di Medicina
Azienda ULSS 18, Ospedale di Rovigo*

Benchè il ruolo dell'iper-omocisteina (IOm, definita per valori di omocisteinemia $\geq 15 \mu\text{mol/L}$) come fattore di rischio di eventi cardiovascolari (in particolare coronarici) in prevenzione secondaria sia stato ridimensionato dai principali trial clinici di intervento, in prevenzione primaria l'IOm è ancora considerata un possibile marker di danno d'organo vascolare che aumenta il rischio di eventi cerebrovascolari. Com'è ben noto, le principali linee guida sia in prevenzione primaria che secondaria, sottolineano come un'efficace riduzione del rischio cardio-cerebrovascolare globale oltre a controllo dei classici fattori rischio, come ad esempio l'ipertensione arteriosa, non può prescindere da una corretta alimentazione e da un adeguato apporto nutrizionale ed in quest'ambito un ruolo rilevante sta emergendo con l'uso di composti nutraceutici (NC). Nella pratica clinica, una volta escluse le principali cause di IOm quali nefropatie, fattori genetici ed ambientali, uso di farmaci (contraccettivi orali, diuretici, antiepilettici), l'attenzione deve essere rivolta a valutare la presenza di un insufficiente apporto nutrizionale di vitamine del gruppo B e di acido folico che come noto regolano il metabolismo dell'omocisteina (Om). L'Om è un aminoacido non-proteico prodotto dal metabolismo della metionina, un aminoacido solforato essenziale assunto con una dieta principalmente proteica. L'Om deriva dalla forma attiva della metionina la S-adenosilmetionina che dopo cessione del metile diventa S-adenosilomocisteina. In condizioni fisiologiche l'Om viene nuovamente trasformata in metionina (ri-metilazione, processo modulato dalla presenza di acido folico, vitamine B2 e B12, betaina e zinco) o subisce un processo di transulfurazione (mediato dalla vitamina B6) dove l'Om è degradata in cisteina ed eliminata con le urine. In altre parole diverse vitamine del gruppo B, la betaina e lo zinco svolgono un ruolo fondamentale come cofattori nella modulazione dell'Om, tanto da essere essenziali per la riduzione dei livelli plasmatici dell'Om.

È quindi facilmente intuibile che qualora ci si approcci ad

un intervento terapeutico finalizzato alla riduzione efficace dell'IOm con l'uso di NC, è necessario che tali composti contengano tutti i componenti attivi (non solo acido folico) in grado di modulare tutti i processi enzimatici che regolano il metabolismo dell'Om.

- In prevenzione primaria l'iper-omocisteina è considerato un marker di rischio cerebrovascolare.
- Escluse le cause secondarie di iper-omocisteinemia è indicato verificare l'esistenza di un inadeguato apporto nutrizionale di principi attivi che regolano il metabolismo dell'omocisteina.
- Il metabolismo dell'omocisteina è regolato da cofattori vitaminici del gruppo B, dalla betaina e dallo zinco e non solo dall'acido folico.
- Un approccio terapeutico finalizzato alla riduzione efficace dell'iper-omocisteinemia secondaria a carenze nutrizionali non può prescindere dall'uso di Nutraceutici contenenti tutti i principi attivi che regolano il metabolismo dell'omocisteina.
- In assenza di precise indicazioni derivanti da Trial Clinici di intervento sul ruolo dell'iper-omocisteinemia in prevenzione primaria, non vi sono attuali controindicazioni alla sua riduzione in presenza di altri fattori di rischio cerebrovascolare come l'ipertensione arteriosa.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Mazza A, Montemurro D, L'Erario R, Chinaglia M, Piergentili C, Aggio S, Zanon F, Pastore G, Zanier A, Grassetto G, Zamboni S, Rubello D. Could genetic analysis be useful in reducing cerebrovascular risk in hypertensive subjects with hyper-homocysteinemia and patent foramen ovale? A 2-year follow-up study. *Microvasc Res* 2010;80: 545-8.
- Mazza A, Cuppini S, Schiavon L, Zuin M, Ravenni R, Balbi G, Montemurro D, Opocher G, Pelizzo MR, Colletti PM, Rubello D. Hyper-homocysteinemia is an independent predictor of sub-clinical carotid vascular damage in subjects with grade-1 hypertension. *Endocrine* 2014; 46: 340-6.

Nutraceutica ed eccesso ponderale



**F. Muratori, G. Di Sacco, D. Pellegrino, A. Beretta,
C. Sovrano, F. Vignati**

UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia - ASST Sant'Anna Como
Segretario Regionale ANCE Piemonte

Negli ultimi 20 anni si è assistito ad una crescente diffusione di rimedi di tipo "naturale" come coadiuvanti nel trattamento di numerose patologie di larga diffusione come dislipidemia, sovrappeso ed obesità, depressione, osteoporosi ecc. Anche l'industria alimentare ha cavalcato questa tendenza creando prodotti finalizzati alla prevenzione di certe condizioni; ne sono esempio il latte addizionato di vitamina D e calcio, yogurt con fitosteroli, patate ricche di selenio ecc. Nel campo del sovrappeso la diffusione dei fitoterapici deriva sia dal forte impatto medico e psicosociale dell'eccesso ponderale che dalla difficoltà nell'ottenere un duraturo miglioramento nello stile alimentare e nell'attività fisica. Non deve quindi sorprendere che molti pazienti si siano sempre più rivolti a prodotti da banco (OTC) contenenti supplementi dietetici singoli o in associazione fra loro. D'altra parte questo ritorno alla fitoterapia è stato facilitato dalla possibilità di conservare meglio le piante medicinali ed i loro prodotti di essiccazione (essiccamento sotto vuoto ed a bassa temperatura) e di impiegare un prodotto vegetale (droga) con un contenuto costante di principi attivi. Sono numerosi i fitoterapici che vengono utilizzati per il trattamento del sovrappeso e dell'obesità: si tratta di prodotti che contengono metilxantine (matè, guaranà), agenti che possono incidere sul metabolismo e in misura minore sull'assunzione di cibo (arancio amaro, fucus), mucillagini che possono ridurre l'assorbimento di nutrienti (gomme guar, psillio). A ciò si aggiungono fitoterapici con azione adattogena, (rhodiola rosea), o modulante l'umore (griffonia simplicifolia).

Griffonia e 5 idrossi-triptofano (5-HTP): La **griffonia** (*Griffonia simplicifolia*) è una pianta nativa delle regioni tropicali dell'Africa centroccidentale; appartiene alla famiglia delle Leguminose ed è nota anche come *Bandeiraea simplicifolia* o *Simplicifolia schotia*. I semi di questa pianta contengono notevoli quantità di 5-HTP (5-idrossitriptofano); la trasformazione del 5-HTP in serotonina avviene per mezzo dell'enzima L-aminoacido-decarbossilasi aromatica con la partecipazione della vitamina B6; tale trasformazione

avviene sia nello stomaco che a livello di sistema nervoso. La forma più concentrata dell'estratto di griffonia è l'estratto secco che si trova, generalmente, titolato al 98% di 5-HTP. Studi hanno confermato l'azione serotoninergica ansiolitica e hanno confermato, in una dieta integrata, la relazione tra l'assorbimento di 5-htp in estratto di Griffonia simplicifolia e gli effetti sulla sazietà in pazienti in sovrappeso e obesità.

Arancia Amara e sinefrina: L'albero che fornisce l'arancia amara è originario dell'India, ma cresce anche in molte regioni subtropicali (ad esempio Sicilia e Spagna). Il *Citrus aurantium* contiene un'ampia gamma di costituenti, tra cui glucosidi, flavonoidi, cumarina, polimetossiflavoni, aldeidi, amine e monoterpene. Il composto principale farmacologicamente attivo dei frutti (arance) di *Citrus Aurantium* è la sinefrina. Sono i frutti acerbi che contengono maggiormente sinefrina, un'ammina simpaticomimetica che nell'animale riduce l'assunzione di cibo e incrementa la termogenesi. La sinefrina sembra coinvolgere direttamente i recettori alfa-1 adrenergici: i suoi effetti, infatti, sono bloccati dalla somministrazione di prazosin, un antagonista dei suddetti recettori. A livello periferico quindi la sinefrina produce, attraverso la stimolazione dei recettori alfa-1 adrenergici, vasocostrizione e incremento della pressione ematica. In Europa la sinefrina viene impiegata per il trattamento dell'asma e dell'ipotensione. Negli ultimi anni gli estratti dell'arancio amaro e della sinefrina sono utilizzati in numerose preparazioni dimagranti, per il loro effetto agonista sui recettori beta3 adrenergici la cui stimolazione potrebbe essere correlata ad attività lipolitica. Non vi sono studi che documentino nell'uomo efficacia sicura nell'indurre calo ponderale: in uno studio del 2004 non vi erano differenze significative con il placebo, anche se in un ampio studio precedente si ipotizzava l'azione termogenica della sinefrina (15). In ogni caso il Ministero della Salute consente come integratore alimentare una dose massima giornaliera di sinefrina di 30 mg e si ritiene tuttavia che la sinefrina abbia meno effetti centrali dell'efedrina.

Garcinia cambogia (acido idrossicitrico o HCA): La Garcinia Cambogia è data dalla buccia del frutto di Garcinia Cambogia una piccola pianta spontanea nelle zone a clima tropicale dell'India meridionale, del Vietnam, della Cambogia e delle Filippine. L'acido idrossicitrico (HCA) è il principale componente responsabile dell'attività biologica. Tra le proprietà dell'HCA vi è quella di inibire competitivamente l'enzima adenosina-trifosfato-citrato-liasi, così da bloccare la formazione di acetyl-CoA, un substrato utilizzato nel fegato per la biosintesi di acidi grassi e colesterolo. Altri autori sostengono che l'HCA inibisca l' α -amilasi pancreatica e l' α -glucosidasi intestinale, riducendo così il metabolismo dei carboidrati. Una review del 2011 sull'impiego di questo fitoterapico nel calo ponderale, conclude che la garcinia cambogia sia in grado di determinare calo ponderale nel breve periodo, ma che sono necessari studi rigorosi e di maggior durata per valutarne l'utilità.

Matè e Guaranà: Il matè è la foglia essiccata di Ilex paraguariensis originario del Sud America: per la produzione del matè si tagliano le parti terminali dei rami e si fanno passare sul fuoco per inattivare gli enzimi delle foglie che poi conserveranno il color verde nei processi di essiccazione. Le foglie essiccate e spezzettate vengono usate per preparare una bevanda stimolante contenente l'1% di caffeina. Il guaranà si prepara dai semi di paullinia cupana k, una liana dell'Amazzonia e contiene il 4-8% di caffeina, tannini catechinici (8%): la caffeina è la responsabile degli effetti farmacologici del matè e del guaranà. In un interessante studio, Dulloo ed al. dimostrerebbero l'efficacia di un estratto di tè verde nell'indurre il calo ponderale (43); ciò potrebbe essere ascrivito all'azione ini-

bente le catecol-O-metiltransferasi (COMT) da parte dei flavonoidi della pianta, con conseguente riduzione della degradazione e allungamento dell'emivita della norepinefrina.

Cissus quadrangularis/Irvingia gabonensis: in uno studio pubblicato nel 2008 in 72 pazienti con eccesso ponderale l'uso combinato delle due piante fu riportata l'efficacia della combinazione di queste due piante nell'indurre calo ponderale. Il meccanismo d'azione era periferico con inibizione dell'alfa amilasi pancreatica e delle lipasi pancreatiche.

- La nutraceutica e la fitoterapia possono avere un ruolo nella gestione del paziente con obesità e sindrome metabolica.
- È probabile che sia necessario un effetto sinergico di più nutraceutici perché questi siano efficaci nel controllo del peso.
- Sono ancora necessari studi approfonditi per dimostrare il possibile ruolo dei nutraceutici nella gestione del calo ponderale

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Frank L. Greenway and David Herber :Herbal and Alternative approaches to obesity in Handbook of Obesity edited by George Bray and Claude Bouchard CRC Press Taylor and Francis Group , 2014, pag 301-314
- Fabrizio Muratori, Federico Vignati, Gianleone Di Sacco: Agenti modulanti l'assunzione di cibo e il metabolismo basale In Nutraceutici e Alimenti Funzionali in Medicina Preventiva a cura di Claudio Borghi e Arrigo F.G.Cicero. Bononia University Press 2011, pag 121-137.

Patologie metaboliche come fattore di rischio per il declino cognitivo: presente e futuro



G. Palmieri

Primario Emerito di Medicina Interna
Ospedale Niguarda Ca' Granda Milano

La demenza è una patologia cronico degenerativa che, secondo il *"piano nazionale delle demenze: strategie per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel settore delle demenze"*, è in crescente aumento nella popolazione generale ed è stata definita una priorità mondiale di salute pubblica. Il maggior fattore di rischio per le demenze è l'età e, in una società che invecchia, l'impatto del fenomeno si prefigura allarmante. In aggiunta, soprattutto se analizzato in relazione alla comorbidità con patologie metaboliche dell'età adulta, il problema "demenza" assume un peso ancor maggiore. Si stima infatti che circa la metà dei casi di demenza di Alzheimer siano potenzialmente attribuibili alla presenza di patologie quali diabete, obesità, ipertensione che, peraltro, accelerano l'insorgenza precoce del declino cognitivo con notevoli ripercussioni sulla Qualità di Vita. Considerando la necessità di intervenire precocemente, su tema terapeutico, la Food and Drug Administration, anche sulla base di risultati di studi clinici in cui non si è riscontrata una riduzione della progressione verso la demenza, tra pazienti con MCI trattati con farmaci per l'Alzheimer (es. donepezil), non ha approvato alcun farmaco come efficace nelle forme di pre-demenza (Mild Cognitive Impairment); conviviamo quindi con un vuoto prescrittivo ed appare evidente la necessità di valutare percorsi innovativi, che diano speranza per una migliore gestione preventiva del problema demenza. Nella ricerca di questi nuovi approcci, la letteratura scientifica pone attenzione sulle attività neuroprotettive ed antiossidanti di diversi "botanicals" e altri componenti naturali, riconosciuti dal Ministero della Salute Italiano, da utilizzare razionalmente secondo i principi della evidence based medi-

cine per favorire memoria e funzioni cognitive. Gli estratti di Bacopa monnieri, astaxantina da Haematococcus pluvialis, sono due esempi corredati da solida letteratura scientifica e clinica che, se opportunamente e rigorosamente dosati e titolati, possono essere un valido supporto per il medico nella gestione preventiva dei pazienti con declino cognitivo. La Bacopa monnieri vanta infatti attività nootrope, antiossidanti ed antinfiammatorie a livello neuronale, mentre l'astaxantina è un potente antiossidante in grado di permeare la barriera ematoencefalica e ridurre l'insulto ossidativo sulle membrane neuronali. La loro cooperazione all'interno di integratori alimentari è stata valutata come promettente.

- Le patologie metaboliche aumentano il rischio di MCI e Demenza
- Ad oggi non esistono farmaci riconosciuti per le forme di pre-demenza (MCI)
- Gestire precocemente l'MCI favorisce una migliore prevenzione della demenza
- Fitoterapia come approccio innovativo a supporto dei pazienti a rischio demenza

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Petersen RC et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N. Engl. J. Med. 2005
- Kongkeaw C et. Al. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of Bacopa monnieri extract. J Ethnopharmacol. 2014
- Liu X et al. Astaxanthin protects neuronal cells against oxidative damage and is a potent candidate for brain food. Forum Nutr. 2009

La stipsi idiopatica cronica



E. Roda

Presidente FISS: Fondazione Istituto Scienze della Salute

La **stipsi idiopatica cronica** è associata ad una ridotta motilità del colon; circa il 30% dei pazienti con questa patologia soffre anche di un disordine di evacuazione rettale. Questi ultimi rispondono male alle cure basate sui farmaci *procinetici* (es. la *prucalopride*). La costipazione cronica con feci dure riflette anche una turbe della naturale capacità a secernere acqua, difetto a rispondere ai fisiologici secretori come gli acidi biliari, in particolare l'*acido chenodesossicolico*. Per il trattamento, gli approcci clinici includono i lassativi osmotici (PEG 3350) e i sali

di magnesio agenti di superficie, stimolanti (*bisacodyl*) e *alcaloidi* della senna; tra i farmaci si annoverano il *lubiprostone* e il *linaclotide*, che attivano i canali del cloro. Tra i nuovi approcci si ricordano gli agonisti del recettore 5-HT, antagonisti del recettore periferico degli *oppioidi* e altri *secretagoghi* che attivano la *Guanyl Cyclase C*.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Michael Camilleri, Pharmacological agents currently in clinical trials for disorders in neurogastroenterology, in "The Journal of Clinical Investigation", Vol. 123, N° 10, October 2013 (pp. 4111-4120)

La condroprotezione nell'artrosi: nuove evidenze e linee guida terapeutiche



F. Salaffi

*Professore Associato di Reumatologia - Clinica Reumatologica
Università Politecnica delle Marche, Ancona*

Le linee guida attualmente disponibili per la gestione dell'artrosi (OA) comprendono quelle sviluppate dall'*European League Against Rheumatism* (EULAR), dall'*United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), dall'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS), dall'*American College of Rheumatology* (ACR), dall'*American Geriatrics Society* (AGS), dall'*American Pain Society* (APS) e dall'*Osteoarthritis Research Society International* (OARSI). Tali raccomandazioni sono state in prevalenza sviluppate con l'approccio GRADE (*Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*), un processo formale basato sulle evidenze degli studi clinici. L'approccio GRADE è stato adottato dall'Organizzazione Mondiale della Salute, dalla Cochrane Collaboration, the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) e da numerose altre organizzazioni professionali. Tali linee guida, rappresentano una risposta concreta ad una sentita esigenza di ammodernamento di precedenti raccomandazioni, ormai datate. Si è ritenuta necessaria una revisione sistematica che tenesse conto delle più recenti evidenze scientifiche e delle nuove opportunità terapeutiche. Tali aggiornamenti rappresentano lo strumento indispensabile per la corretta impostazione degli algoritmi terapeutico-decisionali rivolti ai numerosi pazienti affetti da artrosi della mano, del ginocchio e dell'anca. Nella pratica clinica quotidiana la maggiore difficoltà è risultata quella di integrare le evidenze di efficacia degli studi clinici sui sintomi artrosici con le comorbidità e le pluriterapie in atto sul singolo paziente. In generale, il trattamento ottimale dell'OA comprende modificazioni dello stile di vita, interventi medici non farmacologici e farmacologici, al fine di ottenere il massimo controllo del dolore e della mobilità articolare. In particolare, la perdita del 5% del peso corporeo totale risulterebbe il trattamento più efficace per ridurre la sintomatologia dolorosa. Le linee guida raccomandano di iniziare con un trattamento topico o intra-articolare in caso

di gonartrosi isolata, mentre suggeriscono interventi sistemici nell'artrosi generalizzata. In tal senso gli anti-infiammatori non-steroidi (FANS) restano i farmaci più utilizzati. I FANS orali dovrebbero essere prescritti alla dose minima efficace e, poiché i sintomi dell'OA sono spesso ciclici, bisognerebbe adottare somministrazioni intermittenti per prevenire gli effetti collaterali e le possibili complicanze: gastro-intestinali, cardiovascolari e renali. I FANS topici e la capsaicina, che sono considerati agenti terapeutici di seconda linea per l'OA, offrono il vantaggio di massimizzare la risoluzione locale del dolore, riducendo al minimo gli effetti collaterali e la tossicità. Farmaci sintomatici ad azione lenta o *Symptomatic Slow Acting Drugs for OA* (SYSADOAs), quali il condroitin solfato (CS) e soprattutto la glucosamina (GlcN) solfato (S) costituiscono parte del trattamento sintomatico dell'artrosi. Entrambi i farmaci hanno mostrato, in vitro, promettenti proprietà ed effetti. La glucosamina, in particolare, impedisce la sintesi di promotori dell'interleuchina IL-1beta, inibisce l'espressione della COX2, la produzione della PGE2, l'espressione della NO sintetasi, della metallo-proteinasi (MMP)-3, della MMP-2 e della MMP-9, confermando i suoi effetti sul fattore nucleare kappa-B ed AP-1. E' stato anche rilevato una sua influenza, sia sulla sintesi del fattore nucleare kappa-B che sulla sua traslocazione nucleare. L'effetto inibitore sul fattore nucleare kappa-B è stato osservato per la prima volta in condrociti di pazienti affetti da artrosi e questo induce a prospettare possibili effetti epigenetici.

Sebbene il loro effetto sintomatico sia ben documentato nei numerosi studi clinici e nelle metanalisi sistematiche, la capacità di modificare il danno strutturale osteo-cartilagineo, in osservazioni condotte su modelli animali e sull'uomo, necessita di ulteriori conferme. Inoltre, potrebbero essere utili studi prospettici-longitudinali inerenti l'uso associato delle due sostanze.

- Le linee guida raccomandano di iniziare con un trattamento topico o intra-articolare in caso di gonartrosi isolata, mentre suggeriscono interventi sistemici nell'artrosi generalizzata.
- Farmaci sintomatici ad azione lenta o *Symptomatic Slow Acting Drugs for OA* (SYSADOAs), quali il condroitin solfato (CS) e soprattutto la glucosamina (GlcN) solfato (S) costituiscono parte del trattamento sintomatico dell'artrosi

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Punzi L, Doherty M, Zhang W, Cimmino MA, Carrabba M, Frizziero L, Grassi W, Lapadula G, Modena V, Arioli G, Brignoli O, Canesi B, Cazzola M, Cricelli C, Faldini A, Fioravanti A, Gimigliano R, Giustini A, Iannone F, Leardini G, Meliconi R, Molfetta L, Patrignani P, Parente L, Ramonda R, Randelli G, Salaffi F, Spadaro A, Bombardieri S. Italian consensus on EULAR recommendations 2005 for the management of hip osteoarthritis. *Reumatismo*. 2006;58(4):301-9.
- Punzi L, Canesi B, Carrabba M, Cimmino MA, Frizziero L, Lapadula G, Arioli G, Chevallard M, Cozzi F, Cricelli C, Fioravanti A, Giannini S, Iannone F, Leardini G, Mannoni A, Meliconi R, Modena V, Molfetta L, Monteleone V, Nava T, Parente L, Paresce E, Patrignani P, Ramonda R, Salaffi F, Spadaro A, Marcolongo R. Italian consensus on Eular 2003 recommendations for the treatment of knee osteoarthritis. *Reumatismo*. 2004;56(3):190-201.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, Lusa Brandi M, Kanis JA, Altman RD, Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Reginster JY. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S3-S11.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):137-62.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465-74.

Nuove prospettive per la nutraceutica: "le patologie incurabili"



C.R. Sirtori

*Presidente Onorario SINut
Direttore Centro Dislipidemie, AO Niguarda Ca' Granda, Milano*

In numerose patologie umane la terapia è tuttora un'incognita o una speranza. Possono i nutraceutici offrire un'alternativa ai classici farmaci o ad altre terapie? Partiamo dalla malattia di **Alzheimer**. Due premesse: a) forti perplessità sul fatto che la β -amiloide ne sia la causa; b) il dato clinico più significativo è una ridotta attività metabolica cerebrale. Si può quindi agire o con attivatori metabolici (trioctanoina, AXONA) oppure basarsi sui dati del recente studio MIND che ha definito i principali determinanti dietetici dell'Alzheimer. La miscela SOUVENAI, prodotta in Australia, combina vari di questi elementi dietetici e sembra in grado di attivare la memoria.

L'**autismo** è una patologia in fortissima crescita. Il provvedimento più efficace sarebbe l'abolizione del parto cesareo, che porterebbe a una caduta di incidenza da un nato ogni 68 ad uno ogni 100. Queste osservazioni cliniche hanno polarizzato la ricerca sul tratto gastroenterico, che ha portato a diversi nuovi approcci nutraceutici. Si passa dagli omogenati di broccoli contenenti sulforafano, con un potente effetto anti-infiammatorio/antiossidante a livello centrale e un discreta efficacia sui principali sintomi, a provvedimenti diretti sul microbioma intestinale. Fra questi ultimi appare di particolare interesse il Trichuris suis, in grado di modulare l'assorbimento intestinale e l'immunità locale. Sono disponibili dati clinici sull'autismo molto incoraggianti.

Il microbioma intestinale appare di fondamentale rilievo nel trattamento moderno delle **infezioni antibiotico-resistenti**. Per patogeni come il Clostridium difficile il trattamento antibiotico va incontro ad altissime percentuali di fallimento con decesso del paziente. È molto efficace il ristabilimento della flora batterica, ottenibile con trapianto fecale da donatore o, più di recente, anche con formulazioni commerciali di omogenati. Una relativa resistenza al C. difficile può essere esercitata dalla colonizzazione intestinale con Barnesiella genus, attivata da prebiotici come il 2-fucosil-lattosio. Il Saccharomyces boulardii riduce invece la diarrea da antibiotici. L'obiettivo è raggiungere la formulazione di un prebiotico preventivo a largo

spettro per prevenire l'insorgenza di batteri multi-resistenti. Infine si aprono interessanti spiragli in alcune forme di **tumori** rispetto alla classica terapia antitumorale. Nel carcinoma pancreatico la terapia si presenta difficile anche per la comparsa di cloni di cellule staminali resistenti alle terapie convenzionali. Questi rispondono invece a trattamenti inibitori della funzione mitocondriale, data la dipendenza delle staminali dal metabolismo ossidativo. Tra i composti più efficaci sono la metformina ed il menadione. Quest'ultimo non è un vero e proprio nutraceutico, ma suoi derivati, reperibili nel mondo vegetale, appaiono di crescente interesse e potrebbero aprire nuove strade al trattamento di tumori a bassissima risposta terapeutica.

- Nell'Alzheimer approcci nutraceutici di stimolo al metabolismo cerebrale o indirizzati al miglioramento della trasmissione sinaptica hanno dimostrato interessanti vantaggi in forme resistenti alle terapie convenzionali
- Nell'autismo, come pure nelle patologie da resistenza antibiotica, il microbioma intestinale appare un importante bersaglio. Trattamenti prebiotici nell'autismo o, nelle infezioni batteriche, trapianti fecali da consanguinei o da banca fecale, hanno dimostrato importanti risultati.
- Si aprono interessanti prospettive nel trattamento di alcuni tumori resistenti alle terapie. Nel carcinoma pancreatico la proliferazione di cellule staminali endotumorali può essere un fattore di resistenza ai chemioterapici. Prodotti inibitori della funzione mitocondriale, vicini a intermedi vegetali, sembrano in grado di ridurre la proliferazione delle cellule staminali.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Sancho P, et al. MYC/PGC-1 α balance determines the metabolic phenotype and plasticity of pancreatic cancer stem cells, Cell Metab 22, 590-605, 2015.
- Ouwenend AC, Forsten S, Hibberd AA, Lyra A and Stahl B, Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. Ann Med 48: 246-255, 2016

Il ruolo nutraceutico dei pasti sostitutivi nella terapia dell'obesità tramite VLCKD



G. Spera

Medicina Interna, Endocrinologia - Sapienza Università di Roma

In un editoriale dello scorso anno, nel NEJM si afferma che nonostante la letteratura mondiale continui a dimostrare che la semplice perdita di peso, con qualunque sistema, abbatta il rischio di morbidità e mortalità, la quasi totalità dei soggetti obesi trattati non riesce a mantenere la perdita di peso ottenuta. I farmaci disponibili hanno efficacia limitata specie nel lungo periodo, mentre la chirurgia bariatrica sembra mantenere le promesse, salvo verifica nel tempo, ma è impensabile immaginare di trattare con la chirurgia 400 milioni di obesi nel mondo. Nel numero di gennaio scorso dello stesso giornale si prende atto infine che gli ambiziosi e costosi programmi di prevenzione dell'obesità infantile nel mondo hanno di fatto fallito gli obiettivi. In questo scenario, numerose evidenze nella letteratura più qualificata hanno candidato un nuovo approccio per il trattamento dietetico dell'obesità ed il mantenimento dei risultati, senza l'ausilio farmacologico e psicoterapeutico. I protocolli a base di diete a molto basso valore calorico, ipoglicidiche, normoproteiche, ketogeniche (VLCKD), proposte anche come preliminari all'intervento bariatrico, hanno dimostrato in numerosi trial clinici estrema efficacia nel ridurre la massa grassa eccedente e contemporaneamente la insulino resistenza, senza indurre alcun effetto collaterale indesiderato e con ottima compliance per i pazienti. Le tecnologie alimentari, alla base della produzione dei pasti sostitutivi, fondamentali per l'applicazione di questi protocolli, consentono un controllato e calibrato apporto di macronutrienti ed un equilibrato apporto di micronutrienti e la composizione dei pasti suggerisce una funzione nutraceutica di molti componenti con particolare riferimento agli aminoacidi delle proteine del siero del latte.

La modesta chetosi, volutamente indotta, svolge un'efficace azione sulla modulazione dell'appetito intervenendo direttamente sul sistema citochine periferiche/ipotalamo ed i protocolli dietetici hanno una potenzialità di azione sul microbiota intestinale le cui caratteristiche, tipiche nei soggetti obesi, possono essere modificate. Suggestiva la possibilità di una "riabilitazione" del complesso e multifattoriale sistema alla base dell'obesità in funzione dell'auspicato mantenimento della perdita di peso.

- Le VLCKD con pasti sostitutivi possono rappresentare una valida proposta terapeutica dietologica non in associazione, ma in alternativa ai farmaci ed alla chirurgia bariatrica per la cura dell'obesità e del sovrappeso.
- L'efficacia diretta sulle complicanze dell'obesità come l'insulino resistenza ed il DMT2 è da attribuire all'azione nutraceutica delle componenti dei pasti sostitutivi.
- La Chetosi, lungi dall'essere nociva, è alla base della riabilitazione comportamentale.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Apovian CM -The Obesity Epidemic. Understanding the Disease and the Treatment. NEJM 2016 Jan 14;374:2
- Basciani S et al.- Safety and Efficacy of a Multiphase dietetic protocol with meal replacements including a step with very low calorie diet. - Endocrine 2014; DOI 10.1007/s12020-014-0355-2
- Sumitran P et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. Eur.J.Clin. Nutr. 2013 May; doi:10.1038/ejcn.2013.90

Efficacia dell'integrazione con Glucosamina solfato, Condroitin solfato, Boswellia e Bromelina nel management clinico dell'osteoartrosi al ginocchio: l'esperienza del Gruppo di Studio MOG (Management Osteoartrosi del Ginocchio)



C. Vignali, C. De Cicco

Direzione Scientifica Stardea
Stardea S.r.l., Parma

L'osteoartrosi al ginocchio è il tipo più comune di patologia articolare ad evoluzione cronica caratterizzata da lesioni degenerative e produttive a carico della cartilagine. L'usura cartilaginea consegue ad un logoramento dell'osso sub-condrale rendendo lo sfregamento dei capi articolari doloroso e provocando tumefazione e impotenza funzionale. Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha focalizzato il proprio interesse su principi attivi condroprotettori in grado di rallentare il decorso della malattia osteoartrosica promuovendo la ricostruzione della cartilagine: Glucosamina solfato e Condroitin solfato sono identificati dalle Linee Guida EULAR e OARSI come SYSADOA "Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteo-Arthritis".

La Boswellia serrata è un antinfiammatorio naturale specifico contro i dolori osteoarticolari. È stato recentemente dimostrato che gli acidi boswellici inibiscono la produzione di metalloproteinasi-3 responsabili della degradazione della cartilagine, facendo di questo principio attivo naturale l'antinfiammatorio di riferimento nell'osteoartrosi.

Il Gruppo di Studio MOG ha condotto un'indagine multicentrica allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza d'uso del trattamento con REUMASTAR® 500, integratore alimentare con un'alta concentrazione di agenti condroprotettori (500 mg di Glucosamina solfato e 500 mg di Condroitin solfato) che agiscono sinergicamente con antinfiammatori di origine naturale, Bromelina e Boswellia serrata, in pazienti affetti da osteoartrosi al ginocchio (n=227). La durata dello studio è stata di 3 mesi (T3) e i pazienti sono stati trattati con 1 bustina al giorno di REUMASTAR® 500, 48 pazienti hanno proseguito il

trattamento per altri 3 mesi per una durata complessiva di 6 mesi (T6). Sono state analizzate le variazioni dei seguenti parametri: intensità e incidenza del dolore, assunzione di farmaci antidolorifici e miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Si è registrato un miglioramento statisticamente significativo dei parametri analizzati in tutti i pazienti trattati con REUMASTAR® 500 dopo 3 e 6 mesi di trattamento. Alla luce di questi risultati è possibile confermare che il trattamento con REUMASTAR® 500 garantisce una condroprotezione efficace e sicura nel management clinico dell'osteoartrosi al ginocchio.

- La somministrazione sinergica di condroprotettori e antinfiammatori naturali è efficace e compliant nel management clinico dell'osteoartrosi al ginocchio.
- L'integrazione con condroprotettori e antinfiammatori naturali può ridurre significativamente l'assunzione di farmaci antidolorifici in pazienti con osteoartrosi.
- L'integrazione con condroprotettori e antinfiammatori naturali è in grado di migliorare la qualità di vita del paziente con osteoartrosi.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(4): 476-99.
- Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(4): R85.

Aminoacidi e proteine: composizione corporea e dinamometria



F. Vignati, G. Di Sacco, A. Beretta, C. Sovrano, D. Pellegrino*, F. Muratori

*UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia, UOSVD di Nutrizione Clinica e Obesità, *UOC di Geriatria ASST Sant'Anna - Como*

Il ruolo del muscolo, inteso come insostituibile riserva aminoacidica in diversi stati fisiologici e patologici, è andato crescendo negli ultimi anni e ha portato al riconoscimento che la perdita di massa e forza muscolare, costituiscono di per sé una malattia, la sarcopenia, in grado di condizionare la qualità della vita e il decorso di patologie acute e croniche.

I maggiori esperti di nutrizione sono recentemente arrivati alla conclusione che la popolazione anziana necessita di un apporto proteico maggiore rispetto agli adulti sani fissando come intake raccomandabile un apporto di 1,2 g di proteine per kg di peso corporeo. Tale intake proteico dovrebbe essere anche superiore in corso di patologie croniche e gli esperti raccomandano la supplementazione con proteine di alto valore biologico o con aminoacidi essenziali per contrastare lo stato ipercatabolico che caratterizza gli stati acuti come malattie infettive, sepsi, ustioni, ictus, neoplasie ecc. Nella pratica clinica endocrino metabolica non è infrequente riscontrare condizioni di alterato turnover proteico con perdita di massa e forza muscolare legate alla patologia di base; ne sono esempio gli stati di iper- e di ipotiroidismo e l'obesità nella quale, in modo assai variabile, può essere rilevata una condizione di sarcopenia. In questo contesto clinico, presso la nostra UO di Endocrinologia, da circa un anno si è iniziato a sottoporre i pazienti iper ed ipotiroidei ed i pazienti obesi alla valutazione della composizione corporea mediante bioimpedenziometria e della forza muscolare mediante Handgrip test per identificare la prevalenza di sarcopenia ed identificare i soggetti che potevano trarre giovamento da cicli di supplementazione con aminoacidi essenziali o con supplementi proteici. Sono stati così analizzati mediante impedenziometria

117 (101 F e 16 M) soggetti ipotiroidei, 53 ipertiroidei (40 F e 13 M) e 64 obesi (51 F e 13 M); contestualmente è stato praticato Handgrip test in 108 (95 F e 13 M) soggetti ipotiroidei, 47 (34 F e 13 M) ipertiroidei e 52 (40 F e 12 M) obesi. La valutazione preliminare di questi dati ha consentito di identificare, trasversalmente in tutte le patologie esaminate, un significativo numero di soggetti con deficit di massa e forza muscolare nei quali è stata iniziata supplementazione aminoacidica e/o proteica.

- La massa muscolare costituisce una variabile indipendente di stato di salute
- Deficit di massa e forza muscolare (sarcopenia) possono interessare anche patologie della tiroide e l'obesità e solo recentemente stanno emergendo dati epidemiologici
- La combinazione di impedenziometria e dinamometria consentono di identificare in modo non invasivo e a basso costo i soggetti con sarcopenia.
- Il rilievo di sarcopenia potrebbe costituire un'aggravante della patologia di base e meritare supplementazione aminoacidica e/o proteica.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Bauer J et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group JAMDA 2013; 14: 542-559.
- Brennan, C et al. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. Thyroid 2006; 16(4):375-80.
- J Lee et al. Associations of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity With Metabolic Syndrome Considering Both Muscle Mass and Muscle Strength. J Prev Med Public Health. 2016 Jan;49(1):35-44. doi: 10.3961/jpmph.15.055.

Legumi: da alimento tradizionale a fonte di nutraceutici



S. Vittori

School of Pharmacy - Università di Camerino

La 68° Assemblea Generale delle Nazioni Unite ha dichiarato il 2016 “Anno internazionale dei legumi”, per sottolineare i benefici ambientali e nutrizionali derivanti dalla loro coltivazione e consumo. I legumi, uno dei costituenti principali della Dieta Mediterranea, sono altamente nutrienti (sono la categoria di alimenti vegetali più ricca in assoluto di proteine), economicamente accessibili anche per le persone a basso reddito, promuovono la biodiversità; la loro coltivazione apporta un contributo importante alla mitigazione dei cambiamenti climatici. Inoltre, il consumo regolare di legumi ha un significativo effetto positivo sulla salute, in particolare sui fattori di rischio per l'apparato cardiovascolare. Inoltre, il consumo regolare di legumi produce effetti significativamente benefici anche nei confronti di Obesità e Diabete Mellito.

Problemi che limitano un consumo diffuso dei legumi sono relativi alla moderata accettabilità di questo tipo di alimento da parte di una percentuale non trascurabile della popolazione, derivante anche dalla produzione di gas nell'apparato digerente successiva al consumo.

Nel nostro gruppo di ricerca si studiano da molti anni i legumi, soprattutto lenticchie. È stato determinato il loro contenuto in molecole bioattive, quali soiasaponine ed isoflavoni, ed è stata studiata la composizione in acidi grassi della frazione lipidica. È stato messo a punto un metodo per quantificare la percentuale di bioaccessibilità delle soiasaponine nell'intestino, tramite una digestione simulata. È stato strutturato un metodo di estrazione delle sostanze bioattive dalle lenticchie; l'estratto ottenuto è stato oggetto di recente presentazione di brevetto. Tale estratto ha dimostrato avere effetto prebiotico, misurato tramite la quantificazione di acidi grassi a catena corta e media, pari o leggermente superiore all'inulina, fibra solubile di

riferimento per tale effetto. Lo stesso estratto è stato anche studiato in vivo su un modello di ratti soggetti a dieta ipercolesterolemica, mediante la quantificazione di 5 acidi biliari (Acido Ursodesossicolico, Acido Colico, Acido Chenodesossicolico, Acido Desossicolico, Acido Litocolico) nelle feci per determinare l'aumento di escrezione degli stessi dopo somministrazione di estratto di lenticchie. Il risultato ha dimostrato un effetto molto evidente dell'estratto. In considerazione degli effetti biologici evidenti mostrati dall'estratto, è stato messo a punto un metodo per ottenere una compressa dall'estratto liofilizzato. È stata studiata la comprimibilità e la velocità di disgregazione di miscele di estratto con diversi eccipienti.

- I legumi sono, oltre che alimenti molto nutrienti, ricchi di sostanze bioattive che influenzano positivamente la salute dei consumatori.
- L'estratto di lenticchie ricco in soiasaponine riduce il colesterolo nei ratti del 17% attraverso un meccanismo che prevede un'aumentata escrezione di acidi biliari a livello fecale.
- Il rifiuto da parte di alcuni consumatori del consumo di legumi può essere superato producendo compresse contenenti estratti, che hanno gli stessi effetti benefici sulla colesterolemia.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Malika Bouchenak and Myriem Lamri-Senhadj. Nutritional Quality of Legumes, and Their Role in Cardiometabolic Risk Prevention: A Review. *Journal of Medicinal Food*. March 2013, 16(3): 185-198.
- Faris, Mo'ez Al-Islam Ezzat; Takruri, Hamed Rabah; Issa, Ala Yousef. Role of lentils (*Lens culinaris* L.) in human health and nutrition: a review. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013, vol 6(1), 3-16

Evidenze epidemiologico-cliniche dell'utilità di nutraceutici neuro-protettivi



G. Zuliani

Dipartimento di Scienze Mediche - Università degli studi di Ferrara

Numerosi nutraceutici, sostanze alimentari con caratteristiche benefiche e potenzialmente protettive nei confronti della salute umana, sono stati proposti per la prevenzione e/o il trattamento del deterioramento cognitivo negli anziani. I dati sulla dieta mediterranea, nel loro insieme, sono piuttosto incoraggianti per quanto riguarda la prevenzione della demenza. Tuttavia, non è stato possibile ad oggi enucleare un singolo nutriente specifico (o alcuni nutrienti) con comprovate caratteristiche protettive nei confronti del deterioramento cognitivo.

Nonostante alcuni studi sul possibile effetto positivo di alcuni nutraceutici abbiano dato risultati almeno in parte positivi (es. acidi grassi omega-3, ginkgo biloba, acidi grassi a catena media, ecc.) il reale significato clinico di tali sostanze rimane da dimostrare.

La colina è necessaria sia per la sintesi di acetilcolina che per la sintesi di fosfolipidi di membrana nei neuroni. Mentre la colina di origine dietetica è stata correlata positivamente alla performance cognitiva nello studio di Framingham, l'uso di lecitina non ha dimostrato alcun effetto. Al contrario, la supplementazione con citicolina, specie in pazienti con vasculopatia cerebrale, ha dato risultati positivi sulle funzioni cognitive. Nei pazienti con M. di Alzheimer, la colina alfoscerato, in aggiunta a trattamento con donepezil ha consentito di ottenere risultati migliori rispetto alla sola terapia con donepezil.

Il Tramiprosato, sostanza derivata dalle alghe marine è un composto in grado di legarsi al peptide della beta-amiloide nella sua forma solubile, impedendo la formazione di fibrille. Gli studi sul topo hanno dato risultati molto incoraggianti, mentre gli studi condotti sull'uomo, pur avendo evidenziato una riduzione significativa della progressione della ipotrofia ippocampale,

richiedono ulteriori conferme dal punto di vista clinico. Una associazione molto interessante tra deficit di vitamina D e deterioramento cognitivo/demenza è emersa negli ultimi anni, assieme alla consapevolezza di una vera e propria "epidemia" di ipovitaminosi D nelle popolazioni occidentali, specie negli anziani. Rimane da stabilire se la correzione del deficit di vit. D può determinare una riduzione significativa del rischio di demenza.

Anche il consumo di tè verde è stato chiaramente associato ad una riduzione del rischio di declino cognitivo/demenza, anche se i dati epidemiologici a tale riguardo non sono sempre omogenei.

Infine, sebbene il consumo di alcool etilico sia stato associato ad una riduzione lineare dei volumi cerebrali, i dati di letteratura suggeriscono una riduzione del rischio di declino cognitivo e M. di Alzheimer (ma non demenza vascolare) per un consumo moderato di alcool (<36g e 19g die, negli uomini e nelle donne, rispettivamente).

- La colina potrebbe avere un ruolo nei pazienti con declino cognitivo, specie in associazione ad altri farmaci oggi usati nel trattamento della demenza
- Il tramiprosato ha dato risultati incoraggianti anche nell'uomo ma necessita di ulteriori studi clinici
- Il ruolo della ipovitaminosi D nella patogenesi del deterioramento cognitivo deve essere approfondito ulteriormente
- Il consumo di tè verde (quotidiano) e di etanolo (in misura limitata) potrebbe avere un ruolo nella prevenzione della demenza in età avanzata

VI

Congresso Nazionale
SINut

Abstract **comunicazioni orali**

Valutazione dell'attività prebiotica dell'estratto di lenticchie sul microbiota intestinale mediante modello di fermentazione *in vitro*

C. Cecchini^{* 1,2}, M.M. Coman^{1,2}, M.C. Verdenelli^{1,2}, S. Silvi^{1,2}, C. Orpianesi^{1,2}, A. Cresci^{1,2}, G. Sagratini³, S. Vittori³

^{*} Presentatore/Referente dell'abstract. ¹ Synbiotec S.r.l., Camerino, Italia. ² Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria, Università di Camerino, Camerino, Italia. ³ Scuola del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università di Camerino, Camerino, Italia.

Razionale dello studio. L'estratto di lenticchia è un prodotto di origine vegetale che può essere d'aiuto nella prevenzione/cura di una serie di patologie. L'oggetto del presente studio *in vitro* è la verifica dell'effetto prebiotico dell'estratto di lenticchie, ricco in soiasaponine, nel favorire l'equilibrio della microflora intestinale.

Metodi. Lo studio è stato eseguito utilizzando un modello di fermentazione *in vitro* per testare l'attività prebiotica dell'estratto di lenticchie rispetto ad un controllo, su di una flora batterica intestinale umana standard.

Risultati. I risultati hanno mostrato un'azione prebiotica dell'estratto di lenticchie con un aumento significativo del numero dei bifidobatteri. Infatti nel test di controllo la concentrazione dei bifi-

dobatteri rimane stabile ($\sim 10^4$ log UFC/ml), mentre nei test effettuati con inulina e con l'estratto di lenticchie è stato osservato un significativo ($p < 0,05$) incremento di 3 log del loro numero, evidenziando quindi proprietà bifidogeniche dell'estratto testato simili a quelle dell'inulina.

Conclusioni. L'estratto di lenticchie, nella forma liofila, rappresenta un importante ingrediente per la realizzazione di nutraceutici allo scopo di svolgere un effetto benefico a livello intestinale e di prevenire e trattare disordini gastrointestinali. Questo composto è inoltre totalmente di derivazione naturale in quanto estratto esclusivamente da un legume edibile e rappresenta una reale innovazione nel campo degli integratori dato che attualmente non ci sono prodotti in commercio aventi una tale formulazione.

Determinazione del contenuto totale di polifenoli e valutazione *in vitro* dell'attività antiossidante, antimicrobica e prebiotica di estratti vegetali

M.M. Coman^{* 1,2}, A.M. Oancea³, S. Silvi^{1,2}, C. Cecchini^{1,2}, M.C. Verdenelli^{1,2}, G.E. Bahrim³, C. Orpianesi¹, A. Cresci¹

^{*} Presentatore/Referente dell'abstract. ¹ Synbiotec S.r.l., Camerino, Italia. ² Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria, Università di Camerino, Camerino, Italia. ³ Facoltà di Scienze e Ingegneria degli Alimenti, Università "Dunarea de Jos" Galati, Romania.

Razionale dello studio. I polifenoli sono componenti essenziali della frutta con elevate attività biologiche (antiossidante, antinfiammatoria e antimicrobica) e proprietà salutari.

Metodi. Il contenuto totale di antociani, di fenoli e di flavonoidi è stato determinato in estratti di prugne, uva e bacche di sambuco utilizzando rispettivamente i metodi del pH differenziale, Folin-Ciocalteu e colorimetrico. Inoltre, è stata valutata l'attività antiossidante e quella inibente o stimolante degli estratti su microrganismi patogeni e probiotici (Synbiotec Srl).

Risultati. Lo studio ha rilevato un alto contenuto di antociani ($355,4 \pm 511,7$ mg/l) negli estratti della buccia e polpa delle bacche di sambuco e della buccia d'uva. Il contenuto totale di fla-

vonoidi e fenoli risulta più elevato nell'estratto della buccia delle bacche di sambuco (66,8 e 125,6 μ g/ml). Inoltre, quest'ultimo e l'estratto d'uva mostrano un'attività antiossidante del 90% di inibizione di DPPH. Tutti gli estratti inibiscono significativamente i patogeni testati (zona inibizione tra 7,5 e 19,3 mm), dati confermati dai valori delle MIC, mentre non hanno attività inibente sui ceppi probiotici, ma ne stimolano la crescita.

Conclusioni. Gli estratti testati hanno una concentrazione di polifenoli, in particolare antociani, tale da poter essere considerati efficaci per la salute. Per la loro attività antiossidante, antimicrobica e prebiotica questi estratti vegetali possono essere considerati componenti bioattivi utili per la produzione di nuovi alimenti funzionali e prodotti nutraceutici benefici per la salute.

Analisi dei polifenoli nei legumi e correlazione con colore ed attività antiossidante

F. Giusti

Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università degli Studi di Camerino, Camerino, Italia

I legumi rivestono un ruolo importante nella dieta umana per il loro potenziale benefico attribuito alla presenza di un vasto range di molecole fitochimiche, inclusi metaboliti primari e secondari, quali i composti fenolici. Diversi studi hanno riportato un elevato contenuto polifenolico totale (TPC) in diverse varietà di legumi, a cui risulta associata una notevole attività antiossidante. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il consumo di alimenti ricchi di polifenoli, noti per il loro potere antiossidante, è associato ad una minore incidenza di alcune patologie croniche come l'invecchiamento cellulare, le patologie neurodegenerative, il diabete, le patologie cardiovascolari e il cancro. Recentemente è stata riscontrata una correlazione tra il colore dei legumi e la presenza caratteristica di determinati composti fenolici. In questo studio sono stati identificati e quantificati i principali composti fenolici presenti nei legumi (Acido Caffeoico, Acido Clorogenico, Acido Ferulico, Acido Gallico, Acido p-Cumarico, Acido Siringico, Campferolo-3-Glucoside, Quercetina, Rutina, (+)-Catechina, (-)-Epicatechina, Cianidina-3-O- β -D-Glucoside e Delfinidina-3-O- β -D-Glucoside) in 36 varietà di legumi mediante HPLC-DAD. Infine sono stati misurati, sugli estratti dei legumi interi macinati il contenuto totale dei polifenoli (TPC) attraverso il saggio di Folin Ciocalteu e la capacità antiossidante mediante il saggio con il DPPH. I risultati hanno mostrato generalmente una correlazione tra il colore dei legumi e la loro attività antiossidante, a sua volta correlata ad un elevato contenuto polifenolico. Da

questo studio è emersa la possibilità di identificare nei legumi, molecole ad azione nutraceutica attraverso il colore.

- Il colore degli alimenti può essere indicativo della presenza di molecole ad alto potere nutraceutico come i polifenoli.
- I polifenoli sono molecole bioattive presenti nei legumi, caratterizzate da una notevole attività antiossidante.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Xu B., Chang S.K. Characterization of phenolic substances and antioxidant properties of food soybeans grown in the North Dakota-Minnesota region. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008; 56(19), 9102–13.
- Zhang B., Deng Z., Ramdath D.D., Tang Y., Chen P.X., Liu R., Liu Q., Tsao R. Phenolic profiles of 20 Canadian lentil cultivars and their contribution to antioxidant activity and inhibitory effects on α -glucosidase and pancreatic lipase. *Food Chemistry* 2015; 172, 862–872
- Mojica, L., Meyer, A., Berhow, M. A., de Mejía E.G. Bean cultivars (*Phaseolus vulgaris* L.) have similar high antioxidant capacity, in vitro inhibition of α -amylase and α -glucosidase while diverse phenolic composition and concentration. *Food Research International* 2015; 69, 38–48.

Short-term impact of a combined nutraceuticals on cognitive function, perceived stress and depression in young elderly with cognitive impairment: a pilot, double-blind, randomized clinical trial

A. Colletti

Amministratore delegato HealthyVis srl. Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

Background. La demenza senile rappresenta ad oggi una delle problematiche più complesse negli anziani che si ritrovano con un aumento della durata di vita media, ma non con un miglioramento netto della qualità di vita (declino di diverse abilità cognitive quali il ragionamento, la memoria, la velocità di percezione e del linguaggio): in America 3,2 milioni di persone sono affette da demenza senile e si stima che entro il 2030 questo dato salirà a circa 72 milioni (20% della popolazione americana). Per questa ragione è divenuta di grande importanza la prevenzione del decadimento cognitivo (medicina di intervento) ancor più del trattamento farmacologico utilizzato il più delle volte a disturbo in atto, con risultati spesso non supportati da una forte "evidence based medicine" e con effetti collaterali non trascurabili (medicina di attesa).

Obiettivo. L'obiettivo del presente studio clinico è stato verificare l'effetto di una combinazione di nutraceutici a base di *Bacopa Monnieri* e.s., L-theanina, *Crocus Sativus*, Rame, Biotina, Acido Folico, Vitamina B6, Vitamina B12 e Vitamina D sulle funzioni cognitive

Metodi. Lo studio pilota, in doppio cieco, ha coinvolto 30 soggetti anziani (età media 66 anni) con declino cognitivo autopercepito e con un punteggio Mini-Mental State Examination (MMSE) al basale compreso tra i 20 e 27. Dopo un periodo di 2 mesi di trattamento o placebo, i pazienti sono stati valutati con Mini-Mental State Examination (MMSE), Perceived stress Questionnaire Index (PSQ-I) e Self-Rating Depression Scale (SDS).

Risultati. I risultati hanno evidenziato come il gruppo "test" abbia beneficiato di un netto miglioramento delle funzionalità cognitive (MMSE e PSQ-I) sia rispetto al baseline sia verso il gruppo "placebo" (MMSE: "test" +1,4 vs baseline, "placebo" -0,1 vs baseline). Entrambi i gruppi hanno sperimentato un miglioramento significativo nel punteggio SRDS.

Conclusioni. Questa combinazione di nutraceutici ha mostrato un miglioramento delle funzioni cognitive testate con il punteggio MMSE, PSQ-Index e SRDS. Ulteriori conferme sono necessarie per verificare queste osservazioni nel medio e lungo termine con un numero maggiore di soggetti.

Nutrizione e malattie mentali: un approccio sperimentale per la regolazione del HPA e della sindrome metabolica negli individui schizofrenici e i suoi risvolti sulla qualità della vita

F. D'Amico

Università degli Studi di Messina

Background. L'aumento delle evidenze verso l'efficacia dei singoli agenti nutrizionali nella schizofrenia suggerisce la necessità di interventi combinatori.

Obiettivo. Abbiamo deciso di determinare se l'intervento nutrizionale potrebbe avere un impatto positivo nei criteri di sindrome metabolica, funzionalità HPA e vitamina D. Inoltre come questo migliora la qualità della vita e i sintomi della schizofrenia.

Metodi. Uno studio case series è stato condotto in 24 soggetti residenti in comunità affetti da schizofrenia. I pazienti sono stati sottoposti a una formulazione nutrizionale per 6 settimane.

Risultati. I pazienti hanno riferito un miglioramento dei criteri diagnostici della sindrome metabolica (Trigliceridi $p < 0,01$, glicemia $p < 0,05$), della funzionalità di HPA ($p < 0,01$), misurata dal rapporto DHEAS/CORTISOLO, e nella concentrazione di vitamina D ($p < 0,01$). Il miglioramento si è riflesso sulla qualità della vita, misurato dalla scala psicometrica Q-LES-Q, in particolare nella voce sensazione soggettiva di benessere e piacere riguardo la propria condizione fisica ($p < 0,01$). La PANSS non è cambiata, si presume a causa del periodo di osservazione limitato.

Conclusioni. L'approccio nutrizionale risulta essere un mezzo fondamentale nel trattamento della schizofrenia come supplemento degli approcci farmacologici.

Effetto antinfiammatorio ed epatoprotettivo dell'eugenolo in ratti trattati con dieta iperlipidica e streptozotocina

I. Coppola¹, A. Vornoli², V. Longo¹, C.M. Della Croce¹

¹ Istituto di Biologia e Biotecnologia Agraria, CNR, Pisa. ² Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa.

Razionale dello studio. L'eugenolo (4-allil-2-metossifenolo) è un composto naturale estratto dalla pianta *Eugenia caryophyllata*, noto in letteratura come agente antiossidante, antinfiammatorio ed ipoglicemizzante, ma poco conosciuto per i suoi benefici sulle patologie metaboliche. Lo scopo del seguente studio è stato quello di saggiare l'effetto di tale molecola in ratti con steatosi epatica e diabete (IPL/STZ), ottenuti mediante alimentazione iperlipidica e somministrazione intraperitoneale di streptozotocina (35 mg/kg).

Materiali e metodi. La parte sperimentale è stata eseguita con metodiche biochimiche per i parametri ematici e per l'estrazione dei lipidi epatici; tramite real-time PCR per l'analisi di espressione genica.

Risultati. L'eugenolo ha significativamente ridotto parametri ematici (mg/dl) (GLU: 361 ± 127 vs 435 ± 45 ; COL: 176 ± 63 vs 293 ± 15 ; LDL: 56 ± 25 vs 127 ± 35 ; TG: 273 ± 148 vs 565 ± 170); epatici (mg/g) (lipidi: 147 ± 12 vs 214 ± 31), e l'espressione dei geni di infiammazione e fibrosi (TNF α : $0,8 \pm 0,3$ vs $2,6 \pm 0,5$; IL-6: $0,2 \pm 0,1$ vs $2,4 \pm 0,1$; TGF β : $0,9 \pm 0,3$ vs $2,3 \pm 0,4$), di stress del mitocondrio (UCP2: $0,6 \pm 0,3$ vs $2,0 \pm 0,4$), e di quelli chiave dell'ossidazione degli acidi grassi (PPAR α : $1,3 \pm 0,4$ vs $2,1 \pm 0,1$; CPT1 α : $0,8 \pm 0,3$ vs $2,7 \pm 0,7$) determinando l'aumento di altri geni coinvolti nella stessa via (HADH α : $1,6 \pm 0,3$ vs $0,4 \pm 0,1$; LCAD: $4,6 \pm 3,3$ vs $1,2 \pm 0,4$).

Conclusioni. I risultati indicano che l'eugenolo è in grado di migliorare il quadro patologico della steatosi epatica, oltre a confermare le proprietà già descritte in letteratura.

Glucosio: CTR:	$172,38 \pm 13,1$;	IPL:	$435,25 \pm 44,9$;	EUG:	$360,50 \pm 127,2$
Colesterolo: CTR:	$50,88 \pm 5,0$;	IPL:	$292,50 \pm 15,4$;	EUG:	$176,00 \pm 62,7$
ALT: CTR:	$39,75 \pm 4,9$;	IPL:	$103,75 \pm 51,5$;	EUG:	$67,33 \pm 11,9$
TG: CTR:	$92,62 \pm 52,0$;	IPL:	$564,50 \pm 170,0$;	EUG:	$273,17 \pm 147,4$
Lipidi epatici: CTR:	$32,68 \pm 3,56$;	IPL:	$213,82 \pm 31,46$;	EUG:	$146,85 \pm 12,20$
LDL = CTR:	$11,14 \pm 9,3$;	IPL:	$126,5 \pm 34,5$;	EUG:	$56,17 \pm 25,1$
TNFα = CTR:	$1 \pm 0,63$;	IPL:	$2,58 \pm 0,45$;	EUG:	$0,84 \pm 0,3$
IL-6 = CTR:	$1 \pm 0,13$;	IPL:	$2,44 \pm 0,130$;	EUG:	$0,230 \pm 0,1$
TGFβ = CTR:	$1 \pm 0,25$;	IPL:	$2,3 \pm 0,380$;	EUG:	$0,920 \pm 0,3$
PPARα = CTR:	$1 \pm 0,31$;	IPL:	$2,11 \pm 0,11$;	EUG:	$1,280 \pm 0,42$
CPT1α = CTR:	$1 \pm 0,46$;	IPL:	$2,7 \pm 0,68$;	EUG:	$0,81 \pm 0,31$
HADHα = CTR:	$1 \pm 0,2$;	IPL:	$0,420 \pm 0,140$;	EUG:	$1,610 \pm 0,25$
LCAD = CTR:	$1 \pm 0,6$;	IPL:	$1,160 \pm 0,380$;	EUG:	$4,590 \pm 3,33$
UCP2 = CTR:	$1 \pm 0,35$;	IPL:	$1,97 \pm 0,39$;	EUG:	$0,610 \pm 0,32$

Caratterizzazione di un estratto acquoso di Kavoli® e valutazione delle sue proprietà protettive nei confronti della steatosi epatica

L. Pozzo¹, R. Antonucci¹, F. Vizzarri², D. Casamassima², A. Vornoli³, C.M. Della Croce¹, M. Gabriele¹, V. Longo¹, L. Pucci¹

¹ Istituto di Biologia e Biotecnologia Agraria, CNR, Pisa. ² Dipartimento di Ambiente, Agricoltura e Alimenti, Università del Molise, Campobasso.

³ Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa.

Premesse e scopo dello studio. Il Kavoli® è un prodotto commerciale costituito da foglie giovani di Brassica oleracea var. acephala consumabili crude. Lo scopo del lavoro è stato caratterizzare l'estratto acquoso di Kavoli® e valutarne le proprietà protettive nei confronti di steatosi.

Materiali e metodi. L'estratto acquoso di Kavoli® è stato caratterizzato e ne sono state valutate la capacità antiossidante ed antiemolitica ex vivo su eritrociti umani. Inoltre è stato fatto un trattamento in vivo con l'estratto acquoso di Kavoli® (1 g/kg p.v.) per 28 giorni in ratti sottoposti ad un protocollo di dieta iperlipidica e iniezione di streptozotocina (40 mg/kg p.v.).

Risultati. L'estratto acquoso di Kavoli® ha mostrato un buon

contenuto di glucosinolati (mM GRN/g p.s.), polifenoli totali (9.23 ± 0.32 mg GAE/g p.s.), flavonoidi (4.72 ± 0.32 mg CE/g p.s.), flavonoli (2.46 ± 0.25 mg QE/g p.s.) ed un buon profilo fenolico, caratterizzato da un elevato contenuto di acido clorogenico (42.0 mg/100g p.s.). Inoltre ha mostrato elevate attività antiossidante ed antiemolitica sugli eritrociti, paragonabile a quella del Trolox. Infine, i ratti trattati con l'estratto acquoso di Kavoli® hanno mostrato un contenuto lipidico epatico inferiore rispetto ai ratti del controllo positivo ($167,1 \pm 36,1$ vs $203,2 \pm 15,2$ mg/g, $p < 0,05$).

Conclusioni. I dati finora ottenuti suggeriscono che l'estratto acquoso di Kavoli® ha mostrato un buon contenuto di composti fitochimici, proprietà antiossidanti sia in vitro che ex vivo, nonché azione protettiva nei confronti della steatosi indotta nei ratti.

Proprietà nutraceutiche di un polline millefiori toscano: effetti protettivi in cellule HMEC-1 sottoposte a stress del reticolo endoplasmatico

M. Gabriele, S. Frassinetti, L. Pucci

Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Biologia e Biotecnologia Agraria (IBBA), Pisa Unità, Area della Ricerca di Pisa, Italia.

Premessa e scopo dello studio. Il polline d'api è un prodotto di grande interesse per le sue importanti proprietà nutrizionali e terapeutiche.

Materiali e metodi. Il presente studio ha lo scopo di investigare le proprietà nutraceutiche di un polline millefiori toscano composto di tre famiglie botaniche: *Castanea*, *Rubus* e *Cistus*. Il nostro obiettivo è valutare in un modello ex vivo di eritrociti umani l'attività antiossidante cellulare (CAA) e l'effetto anti-emolitico del polline millefiori e delle sue frazioni, di cui abbiamo testato anche l'attività antimicrobica (MIC) su ceppi Gram- e Gram+. Infine, l'effetto del polline *Castanea*, con più alto contenuto in fitochimici, è stato valutato in cellule endoteliali del microcircolo (HMEC-1) sottoposte a stress del reticolo endoplasmatico (ER-stress), indotto dal trattamento con taspigargina, in termini di vitalità cellulare, produzione di ROS, e modulazione

genica di fattori coinvolti nell'ER-stress e nella risposta infiammatoria.

Risultati. I nostri risultati suggeriscono una buona attività biologica cellulare di tutti i campioni analizzati e una buona attività antibatterica verso tutti i ceppi, ad eccezione del *Rubus* efficace solo contro i Gram+. Infine, il trattamento con taspigargina induce efficacemente ER-stress, aumento della produzione di ROS e alterazione dei livelli di CHOP, IL-6, COX-2 e ICAM-1, significativamente ridotti in seguito al pre-trattamento con basse concentrazioni di polline *Castanea* (1 e 10 µg/ml).

Conclusioni. Il polline d'api toscano rappresenta un buon prodotto naturale ad attività antibatterica e antiossidante e un ottimo candidato come potenziale nutraceutico.

Il consumo di integratori alimentari nell'area territoriale di Lamezia Terme

G. Furguele, E. Caligiuri

Azienda Sanitaria Provinciale di Catanzaro, Dipartimento di Prevenzione

Premessa e scopo dello studio. Negli ultimi anni un'importante voce della spesa sanitaria ha riguardato il consumo di integratori alimentari. La conoscenza di queste sostanze è frammentaria: la maggior parte delle informazioni arriva da fonti non sempre attendibili. In questo contesto il Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione (SIAN) di Lamezia Terme ha sviluppato una serie di rilevazioni con l'obiettivo di avere un quadro esaustivo sull'impiego degli integratori alimentari nel territorio, le effettive modalità di assunzione ed eventuali benefici ottenuti dal loro utilizzo.

Materiali e metodi. Il progetto ha previsto la somministrazione alla popolazione di età >18 anni di un questionario specifico con domande atte ad indagare l'eventuale assunzione di integratori, quali sono i prodotti utilizzati, le motivazioni per le

quali se ne sta facendo uso, e dove sono state reperite le conoscenze in materia.

Risultati. I risultati dello studio che ha coinvolto 480 soggetti nell'arco di tempo 2012-2015, hanno confermato i dati nazionali: il 40% dei soggetti intervistati ha dichiarato di fare uso di integratori alimentari e il 23% di questi si affida al "fai da te", decidendo in maniera autonoma quali assumere ed in quale modalità, non informando il proprio medico.

Conclusioni. Alla luce dell'esperienza fatta si evidenzia come il vero limite del mondo degli integratori è rappresentato dal pericoloso "fai da te"; è dovere quindi di tutti gli operatori sanitari ricordare che, come per ogni sostanza, l'assunzione ingiustificata ed incontrollata di integratori può provocare effetti collaterali.

L'acido α -linolenico migliora la sensibilità insulinica in pazienti con sindrome metabolica

M.R. Scotto di Vettimo

Freia Farmaceutici Srl.

Premesse e scopo dello studio. L'insulino resistenza è associata ad elevati livelli plasmatici di trigliceridi e LDL, basse concentrazioni di HDL ed elevata lipidemia postprandiale. Molti lavori ipotizzano che l'acido α -linolenico (ALA) possa avere effetti favorevoli su questi fattori di rischio, aumentando la sensibilità insulinica. La presente review si propone di illustrare le attuali conoscenze circa l'efficacia di ALA nel trattamento di pazienti con sindrome metabolica.

Materiali e metodi. Consultazione delle principali banche dati internazionali (Medline, Google scholar, ResearchGate, Mendeley) con selezione di pubblicazioni redatte negli ultimi 10 anni i cui pazienti abbiano integrato la loro dieta con ALA e misurato la variazione dei livelli di insulina nel sangue alla fine del periodo di osservazione. Successivamente sono stati classificati

per rilevanza. (Keywords: ALA, insulin resistance, dyslipidemia, metabolic syndrome, glucose metabolism).

Risultati. Sono stati analizzati diversi studi, di questi solo 12 hanno soddisfatto i criteri di selezione. In questi studi è riportata una associazione inversa tra la quantità di ALA e l'indice HOMA-IR. Questo denota un effetto positivo sull'insulino resistenza in pazienti con sindrome metabolica, prevenendo l'insorgere di patologie cardiovascolari.

Conclusioni. Questo studio suggerisce che l'omeostasi del glucosio migliora con un apporto di alimenti contenenti ALA, suggerendo una potenziale utilità clinica nel prevenire il diabete di tipo 2 e patologie cardiovascolari. Si richiedono ulteriori indagini.

Acido α -linolenico ed ipertensione: review sistematica degli studi clinici sull'uomo

M.R. Scotto di Vettimo

Freia Farmaceutici Srl.

Premessa e scopo dello studio. L'Acido α -linolenico (ALA) è suggerito dalla European Food Safety Agency (EFSA) nel trattamento delle ipercolesterolemie. Inoltre diete ricche di ALA sono efficaci nel ridurre la mortalità cardiovascolare. La letteratura documenta anche un effetto ipotensivo di ALA. Scopo di questo studio è definire l'entità dell'effetto dell'integrazione di ALA sui valori di pressione arteriosa sistodistolica e sulla pulse pressure in soggetti iper- e normo-tesi.

Materiali e metodi. Consultazione delle principali banche dati internazionali (Medline, Google Scholar, ResearchGate, Mendeley) e selezione delle ricerche cliniche controllate (KW: ALA, blood pressure, Hypertension). Sono stati presi in considerazione studi in cui i partecipanti hanno integrato la loro dieta abituale con alimenti ricchi di ALA e misurato la variazione di

pressione per un periodo ≥ 3 settimane. Le pubblicazioni sono state anche classificate in base al JADAD score.

Risultati. 17 trials sono stati inclusi nell'analisi. I risultati dimostrano che una dieta arricchita con ALA determina una riduzione, rispetto ai valori baseline, della pressione arteriosa sistolica di $-4,17 \pm 4,24$ (SD) mmHg ($p=0,0009$) e diastolica di $-2,26 \pm 3,74$ (SD) mmHg ($p=0,025$). È stata calcolata la differenza tra le media della pulse pressure iniziale e finale pari a $-1,91 \pm 2,38$ (SD) mmHg.

Conclusioni. Il presente studio suggerisce che l'integrazione nella dieta di alimenti ricchi di ALA può ridurre la pressione sistolica.

Effetti di una farina di grano fermentato/lisato di grano sulle alterazioni indotte dal trattamento con lipopolisaccaride in cellule progenitrici endoteliali

M. Gabriele¹, D. Lucchesi², L. Giusti², G. Penno², V. Longo¹, L. Pucci¹

¹ Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Biologia e Biotecnologia Agraria (IBBA), Pisa Unità, Area della Ricerca di Pisa, Italia.

² Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione Malattie Metaboliche, Pisa, Italia.

Premesse e scopo dello studio. I cereali integrali sono fonti di nutrienti, fibre alimentari fermentabili e composti bioattivi che esercitano effetti positivi sulla salute.

Materiali e metodi. Scopo del nostro studio è stato valutare in cellule progenitrici endoteliali (EPCs) l'effetto protettivo del Lisosan G (LisG), un fermentato di grano biologico ottenuto da una particolare lavorazione di cruschetto e germe di grano, sulle alterazioni indotte dal trattamento con LPS in termini di vitalità cellulare, adesione, produzione di ROS e modulazione genica di fattori coinvolti nella risposta infiammatoria (IL-6, COX-2, ICAM-1, ET-1), antiossidante (Gpx-1, SOD-2, HMOX-1) e nello stress del reticolo endoplasmatico (CHOP, Casp-3, Casp-9). Infine, abbiamo valutato la traslocazione nucleare del fattore di trascrizione NFkB, coinvolto nella risposta infiammatoria, mediante saggio d'immunocitochimica.

Risultati. I nostri risultati dimostrano che il trattamento con LPS non altera la vitalità e l'adesione cellulare e aumenta la produzione di ROS, l'espressione di molecole pro-infiammatorie, dei fattori pro-apoptotici e degli enzimi antiossidanti. Diversamente, il pre-trattamento con LisG proteggeva le EPC dall'insulto infiammatorio riducendo sia la produzione di ROS che l'espressione dei fattori pro-infiammatori e pro-apoptotici e potenziando l'attività degli enzimi antiossidanti. Infine, il trattamento con LPS induce, come atteso, la traslocazione nucleare di NFkB, tuttavia ridotta dal pre-trattamento con LisG.

Conclusioni. Lisosan G protegge le EPCs, coinvolte nel mantenimento dell'omeostasi endoteliale, dall'insulto infiammatorio LPS-indotto.

Vini simbiotici e convenzionali a confronto: profilo fitochimico e proprietà antiossidanti

M. Gabriele¹, V. Longo¹, V. Domenici², L. Pucci¹

¹ Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Biologia e Biotecnologia Agraria (IBBA), unità di Pisa, Area della Ricerca di Pisa, Italia.

² Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale, Università di Pisa, Italia.

Premesse e scopo dello studio. Il presente studio ha lo scopo di investigare l'effetto di un approccio "bio-friendly" sulla qualità di vini rossi Sangiovese.

Materiali e metodi. Il nostro obiettivo è stato valutare mediante HPLC-DAD, saggi *in vitro* ed *ex vivo* in eritrociti umani l'effetto del consorzio microbiologico Micosat F sulla composizione fitochimica e sulle proprietà antiossidanti di vini rossi Sangiovese simbiotici rispetto ai vini da agricoltura convenzionale, sottoposti a medesimi processi di vinificazione, con particolare attenzione alla loro stabilità ossidativa in seguito ad esposizione all'ossigeno. I vini sono stati forniti da Arcipelago Muratori (Adro, BS).

Risultati. I nostri risultati dimostrano che i vini simbiotici presentano sia un livello significativamente più alto di composti bio-

attivi, che una maggiore stabilità ossidativa in seguito ad esposizione all'ossigeno rispetto ai vini da agricoltura convenzionale. Tuttavia, nonostante la diversa composizione fitochimica non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di capacità antiossidante *in vitro*. Infine, il pre-trattamento con i vini simbiotici ha esercitato una migliore attività biologica in eritrociti umani con un significativo aumento dell'attività antiossidante cellulare, sia in termini di *scavenger* dei radicali che di resistenza all'emolisi, rispetto a quello dei vini convenzionali.

Conclusioni. L'utilizzo nei vigneti di consorzi microbiologici rappresenta una soluzione ecologicamente ed economicamente rilevante per la produzione di vini ad alto valore nutrizionale e nutraceutico, riducendo al tempo stesso l'uso di trattamenti chimici.

Effetti di una combinazione di berberis aristata, silybum marianum e monacolina sul lipidico profilo in un campione di soggetti a basso rischio cardiovascolare: studio randomizzato, placebo-controllato

G. Derosa^{1,2,3,4}, A. D'Angelo^{1,3}, D. Romano¹, P. Maffioli^{1,5}

¹ Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia.

² Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia.

³ Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia.

⁴ Centro per la Prevenzione, Sorveglianza, Diagnosi e Terapia delle Malattie Rare, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia.

⁵ Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale, Università di Pavia.

Premesse e scopo dello studio. Valutare l'efficacia e la sicurezza di un agente ipocolesterolemizzante contenente Berberis Aristata, Silybum Marianum e Monacolina K e KA (Berberol® K) in un campione di pazienti caucasici con basso rischio cardiovascolare.

Materiali e metodi. Centoquarantatre pazienti sono stati randomizzati ad assumere placebo o Berberol® K, una volta al giorno, per 3 mesi. Sono stati valutati: la glicemia a digiuno (FPG), l'insulinemia a digiuno (FPI), l'indice HOMA, il profilo lipidico, la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (Hs-CRP), l'interleuchina-6 (IL-6), il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α).

Risultati. Abbiamo registrato una riduzione statisticamente significativa di FPG e un aumento di FPI con Berberol® K

sia rispetto al basale sia rispetto al placebo. Di conseguenza, l'indice HOMA ottenuto dopo trattamento con Berberol® K è risultato inferiore a quello del gruppo placebo. Non ci sono state variazioni del profilo lipidico con placebo, mentre c'è stata una diminuzione statisticamente significativa del colesterolo totale, dei trigliceridi e del colesterolo LDL (-22%) con Berberol® K, sia rispetto al basale, che a placebo. C'è stata una diminuzione dei livelli di Hs-CRP, IL-6 e TNF- α con Berberol® K, ma non con placebo.

Conclusioni. Utilizzare una combinazione contenente diversi agenti ipocolesterolemizzanti come Berberis aristata, Silybum Marianum e Monacolina K e KA potrebbe essere efficace e sicuro per ottenere una riduzione del profilo lipidico e un miglioramento dei parametri infiammatori.

Estratti di broccolo contrastano la formazione dei prodotti di ossidazione del colesterolo nel fegato di ratti sottoposti ad esercizio fisico esaustivo

M. Malaguti¹, V. Cardenia², M.T. Rodriguez Estrada², S. Hrelia¹

¹ Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università di Bologna. ² Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari, Università di Bologna

Premesse ed obiettivi. L'esercizio esaustivo (EE) è fonte di stress ossidativo e causa di danni sia muscolari sia epatici dove il colesterolo (CO), una delle molecole facilmente ossidabili, genera i suoi prodotti di ossidazione (COPs) che sono stati correlati a diversi processi patologici degenerativi. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'azione protettiva di un estratto di broccoli (BE) nei confronti dell'ossidazione del CO in ratti sottoposti ad EE.

Metodi. I ratti suddivisi in 4 gruppi, sono stati alimentati con una dieta standard (gruppo C ed S) e con una dieta arricchita di BE (gruppo B e BS). Dopo 45gg i ratti del gruppo S e BS hanno eseguito una sessione di EE e subito dopo sacrificati. Sono stati determinati l'attività della LDH nel plasma, mentre l'attività di GR, GST, CAT e i livelli di COPs in omogenati di fegato.

Risultati. L'aumento di LDH, +256% nel gruppo S rispetto a C, indica che EE determina un danno tissutale, assente nel gruppo BS. Le attività di GR e GST sono significativamente aumentate nel gruppo BS (+47 e +41% rispettivamente vs. S). L'attività di CAT è ridotta nel gruppo S rispetto a C e BS. I livelli di COPs sono fortemente aumentati nel gruppo S (+100% vs. C), mentre nel gruppo BS rimangono paragonabili al gruppo C.

Conclusioni. Lo studio indica che BE protegge il CO epatico dall'ossidazione modulando le attività di GR, GST e CAT, suggerendo il ruolo protettivo degli estratti di broccolo nella prevenzione del danno ossidativo e nella modulazione dell'ambiente redox a livello epatico.

Determinazione del profilo farmacocinetico di μ SMIN PlusTM, una forma innovativa di diosmina micronizzata, dopo somministrazione orale nel ratto

R. Russo¹, A. Mancinelli², M. Ciccone², C. Terruzzi¹, C. Pisano², L. Severino³

¹ Giellegi S.p.A. Health Science, Lissone (MB), Italia. ² Biogem - IRGS, Ariano Irpino (AV), Italia. ³ Università Federico II di Napoli, Italia.

Premesse e scopo dello studio. La diosmina è un flavonoide contenuto negli agrumi e nei frutti di specie vegetali appartenenti alla famiglia delle Rutaceae, utilizzato per il trattamento dell'insufficienza venosa cronica (CVI) per la sua azione vasotonica e per l'elevata sicurezza e tollerabilità. Lo scopo del presente studio *in vivo* è stato quello di analizzare il profilo farmacocinetico di una formulazione innovativa a base di diosmina micronizzata (μ SMIN PlusTM) e confrontarlo con quello della diosmina micronizzata convenzionale.

Materiali e metodi. I due prodotti (μ SMIN PlusTM e diosmina micronizzata) sono stati somministrati a ratti alla dose di 50 mg/kg p.c. mediante *gavage* intragastrico. Da ogni animale sono

stati prelevati campioni di sangue ad intervalli di tempo regolari per un periodo di 24 ore ed analizzati mediante LC/MS al fine di determinare le concentrazioni plasmatiche degli analiti di interesse. Per ogni animale sono stati determinati i seguenti parametri farmacocinetici: massima concentrazione plasmatica (C_{max}), tempo necessario per il raggiungimento di quest'ultima (T_{max}), l'area sotto la curva (AUC_{0-last}), emivita ($t_{1/2}$) e biodisponibilità relativa (F).

Risultati e conclusione. I risultati hanno dimostrato un miglioramento dei parametri farmacocinetici negli animali trattati con μ SMIN PlusTM rispetto a quelli trattati con la diosmina micronizzata. In particolare, μ SMIN PlusTM è risultato circa 4 volte più biodisponibile della diosmina micronizzata convenzionale.

Effetto neuroprotettivo di un fermentato di grano: omeostasi del calcio e attivazione dell'eme-ossigenasi in un modello neuronale di stress del reticolo endoplasmatico

R. Russo¹, G. Della Sala², L. Pucci¹, L. Colombaioni², V. Longo¹

¹ Istituto di Biotecnologia e Biotecnologia Agraria (IBBA), CNR, Pisa, Italia. ² Istituto di Neuroscienze, CNR, Pisa, Italia

Razionale dello studio. Lo stress ossidativo e l'aggregazione di proteine mal conformate sono fattori tipici delle patologie neurodegenerative. La ricerca di sostanze in grado sia di contrastare l'insulto ossidativo che di assicurare il corretto funzionamento del reticolo endoplasmatico (ER), è alla base di questo progetto.

È stato valutato l'effetto neuroprotettivo del Lisosan G, un fermentato di grano, in cellule d'ippocampo murino (HN9.10e) esposte a ditiotreitolo (DTT), induttore dello stress dell'ER che determina una deplezione del calcio e un aumento dello stress ossidativo.

Materiali e metodi. L'azione del Lisosan G è stata testata monitorando la vitalità (MTT), i ROS sia nel citoplasma (DCFH-DA) che nei mitocondri (mtROS), i livelli di calcio nell'ER (FRET) e

l'espressione genica di enzimi antiossidanti e di fattori coinvolti nello stress dell'ER (Real Time PCR).

Risultati. Il trattamento con Lisosan G migliora la resistenza cellulare del 40%, riduce i ROS sia nel citoplasma (42%) che nei mitocondri (50%) e inibisce la perdita di calcio dall'ER (23%). Inoltre, induce l'espressione genica di enzimi antiossidanti, soprattutto HO-1 (cinque volte più espresso) e riduce lo stress dell'ER, come dimostrato dalla minor espressione di CHOP (sette volte meno) rispetto alle cellule esposte solo a DTT.

Conclusioni. Il Lisosan G riduce lo stress ossidativo agendo sia da scavenger sia attivando le difese antiossidanti mediante il pathway Nrf2-ARE. Inoltre protegge dallo stress dell'ER mantenendo ottimali i livelli di calcio e prevenendo l'attivazione dei fattori coinvolti.

L'alimentazione nell'allevamento della razza bovina piemontese: effetti sulla stabilità ossidativa e sulla contaminazione da micotossine

R. Russo¹, C.M. Della Croce¹, M. Ciardi¹, L. Intorre², V. Meucci², V. Lubrano³, V. Longo¹

¹ Istituto di Biotecnologia e Biotecnologia Agraria (IBBA), CNR, Pisa, Italia. ² Dipartimento di Cliniche Veterinarie, Università di Pisa, Italia. ³ Fondazione G. Monasterio, CNR-Regione Toscana, Pisa, Italia

Razionale dello studio. La qualità della carne è fortemente influenzata dalle abitudini alimentari degli animali. Il rapido arricchimento di additivi nei mangimi, avvenuto di recente, spesso non considera i potenziali effetti collaterali. In questo studio è stata confrontata la carne di bovini di razza piemontese appartenenti a due diversi allevamenti: il Lotto X, che fa uso di numerosi additivi e di OGM e l'allevamento La Granda che utilizza prodotti locali, derivati da terreni non trattati con antibiotici o additivi ma ricchi di micorrize naturali.

Materiali e metodi. Sulla fesa di dieci animali è stata misurata la stabilità ossidativa mediante saggio dei dieni coniugati, attività di enzimi di fase II, glutazione, perossidazione lipidica e carbonilazione proteica. Inoltre è stata misurata la concentrazione della micotossina Zearalenone e dei suoi metaboliti α -ZOL e β -ZEA.

Risultati. In tutte le condizioni, i campioni La Granda hanno mostrato una migliore stabilità ossidativa rispetto al Lotto X in cui il contenuto di glutazione è inferiore (25%) mentre i livelli di perossidazione raddoppiano e la formazione dei carbonili proteici aumenta (30%). Tutte le attività enzimatiche aumentano nei campioni La Granda, in particolare la catalasi (153 vs 81 $\mu\text{mol/g}$) e l'inibizione sull'ossidazione delle LDL è superiore (15%). Infine, nel gruppo La Granda è presente una bassa concentrazione di α -ZOL, che triplica nel gruppo Lotto X ($17 \pm 2 \text{ ng/g}$).

Conclusioni. Le strategie alimentari dell'allevamento La Granda hanno portato a un prodotto di maggiore qualità rispetto a quello del Lotto X.

L'effetto di estratti vegetali, ad attività antiossidante, sul profilo lipidico ematico del coniglio impiegato come modello animale per la specie umana

F. Vizzarri, M. Palazzo, D. Casamassima

Dipartimento Agricoltura, Ambiente e Alimenti, Università degli Studi del Molise, Campobasso, Italia

Premessa e scopo dello studio. L'integrazione alimentare, con estratti vegetali, ricchi in polifenoli e carotenoidi, negli animali consente di ridurre lo stress ossidativo plasmatico e di migliorare il profilo di alcuni parametri ematici. Scopo del lavoro è stato quello di valutare l'effetto dell'integrazione nel mangime con estratti vegetali, a base di Licopene e Verbascoside, sul profilo lipidico ematico del coniglio impiegato come modello animale per la specie umana.

Materiali e metodi. Sono stati utilizzati, per una durata di 60d, 120 conigli di razza NZB, divisi in 4 gruppi di 30 soggetti ciascuno, sottoposti al seguente trattamento alimentare: un gruppo riceveva mangime di controllo (CON) e gli altri tre sperimentali ricevevano, individualmente, la sola integrazione di licopene, nella misura di 5 mg/kg di mangime (gruppo LIC), quella di verba-

scoside, nella misura di 5mg/kg mangime (gruppo VB), e il terzo gruppo la combinazione di entrambi gli estratti con il medesimo dosaggio (gruppo MIX). Sui campioni di sangue, prelevati a 0d, 30d e 60d, è stato determinato il profilo lipidico.

Risultati. Il trattamento alimentare, con Licopene e Verbascoside, ha determinato un marcato miglioramento ($p < 0.01$) del profilo lipidico ematico, con riduzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dei trigliceridi nei tre gruppi, LIC, VB e MIX, rispetto al gruppo CON. È stato riscontrato, anche, un significativo aumento del colesterolo HDL nei gruppi VB e MIX.

Conclusioni. L'utilizzo di estratti vegetali, a base di Licopene e Verbascoside, ha migliorato il profilo lipidico ematico del coniglio impiegato come modello animale per la specie umana.

Efficacia della curcuma fitosoma associata o meno all'acido alfa lipoico sulla riduzione del quoziente respiratorio in pazienti con deficit dell'ossidazione lipidica

F. Saviano¹, E. Lapini¹, V. Bicchiega², M.L. Petroni^{1,3}

¹ Ospedali Privati, Forlì. ² IRCCS Istituto Auxologico Italiano. ³ Ospedale Sol et Salus, Rimini.

Premesse e scopo dello studio. In pazienti obesi con refrattarietà alla riduzione ponderale si riscontrano frequentemente valori elevati di quoziente respiratorio (QR). Lo scopo di questo studio pilota è stato quello di valutare la potenzialità terapeutica della curcuma fitosoma associata o meno ad acido alfa-lipoico (ALA) in tali pazienti.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 11 pazienti con deficit dell'ossidazione lipidica (QR proteico ≥ 0.85) rilevato mediante calorimetria indiretta. Tali pazienti sono stati randomizzati secondo blocchi di 4, secondo un disegno a crossover, ad una delle due sequenze di trattamento: A) ALGOCUR® (curcuma fitosoma 1000 mg - 1 cp/die) + dieta per 3 settimane → sola dieta per 3 settimane (wash out) → LIPICUR® (ALA 400 mg + curcuma fitosoma 400 mg - 2 cp/die) + dieta per 3 settimane; B) LIPICUR® +

dieta per 3 settimane → sola dieta per 3 settimane (wash out) → ALGOCUR® + dieta per 3 settimane. È stata eseguita una calorimetria ai seguenti tempi: basale (T0), a 3 (T1), 6 (T2) e 9 settimane (T3).

Risultati. I trattamenti hanno entrambi determinato una normalizzazione dell'ossidazione lipidica (QR ≤ 0.85). Tale riduzione si è verificata nel primo periodo della sequenza di trattamento (T0-T1) e si è successivamente stabilizzata sia durante il periodo di wash out (T1-T2), che durante il successivo periodo (T2-T3).

Conclusioni. Questo studio documenta che la curcuma fitosoma associata o meno ad ALA potrebbe rappresentare un potenziale presidio terapeutico in pazienti con refrattarietà alla riduzione ponderale associata ad elevazione del QR.

Il network Nutrheff per la valorizzazione dei nutraceutici e dei functional food

A. D’Acerno, P. Lavermicocca, V. Longo, F. Nazzaro, S. Predieri, M. Rossi, F. Tenaglia

Dipartimento di Scienze Bio-Agroalimentari, Consiglio Nazionale delle Ricerche

Nutrheff–Nutraceutical Health Enhancing Functional Food, è il network promosso dal Dipartimento di Scienze Bio-Agroalimentari del CNR volto a favorire l’interazione, la crescita e la diffusione della ricerca scientifica e dello sviluppo tecnologico nel campo degli alimenti funzionali e dei nutraceutici. Gli alimenti funzionali rappresentano, infatti, una delle più importanti aree di sviluppo interdisciplinare tra le scienze agrarie, biologiche, della nutrizione e bio-mediche. In Italia, la richiesta di mercato è in aumento soprattutto a livello industriale, così come negli altri paesi occidentali. La ricerca nel settore può sostenere questa crescita fornendo solide evidenze scientifiche che dimostrino la relazione tra alimenti e salute e offrendo soluzioni tecnologiche per la re-

alizzazione di alimenti efficaci. Nutrheff intende quindi mettere a sistema le competenze interdisciplinari presenti all’interno dei Dipartimenti e degli Istituti CNR allo scopo di incoraggiare la cooperazione tra i ricercatori e il settore produttivo e promuovere la diffusione dei risultati, la crescita delle conoscenze e lo sviluppo della ricerca per l’innovazione e il trasferimento tecnologico. Nutrheff conta la partecipazione di 116 gruppi di lavoro che provengono da 44 istituti CNR dislocati su tutto il territorio nazionale ed è articolato in 5 macrotematiche: Nutraceutici; Alimenti funzionali; Valutazione biologica *in vitro* e *in vivo* e in silico di alimenti funzionali e nutraceutici; Qualità, packaging e sicurezza; Aspetti legislativi, divulgazione, Trasferimento tecnologico.

Effetti a medio-termine di Trixy[®], nutraceutico combinato, su assetto lipidico ed insulino sensibilità: follow-up di uno studio clinico randomizzato in doppio cieco

A.F.G. Cicero, M. Rosticci, A. Parini, M. Morbini, R. Urso, E. Grandi, C. Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

INTRODUZIONE

Con la crescita del fenomeno dell'obesità e del sovrappeso è aumentata anche la prevalenza di insulino-resistenza, di dislipidemie e di sindrome metabolica [1,2]. In un medio-lungo termine, questo comporta un aumento del rischio cardiovascolare, di diabete mellito di tipo 2 e di steatoepatite non alcolica [3,4]. Tuttavia, se si riuscissero a identificare precocemente la resistenza insulinica e la sindrome metabolica, si potrebbe intervenire in modo precoce sullo stile di vita, correggendo l'alimentazione e implementando l'attività fisica in modo da rallentare o prevenire l'insorgenza di diabete e malattie cardiovascolari [5]. Diversi composti di origine naturale possono avere un effetto positivo sulle alterazioni metaboliche associate al sovrappeso e possono permettere di raggiungere più efficacemente l'obiettivo [6].

Abbiamo precedentemente pubblicato uno studio clinico randomizzato e controllato in doppio cieco contro placebo con disegno cross-over su un nutraceutico combinato, costituito da Berberina, Tocotrienoli e Acido clorogenico [7].

Lo studio ha incluso 40 soggetti sovrappeso con iperlipidemia mista e alterata glicemia a digiuno. Dopo le prime 8 settimane di trattamento (o placebo), i pazienti hanno effettuato un periodo di wash out di 2 settimane dopo le quali hanno invertito il trattamento, che hanno assunto per ulteriori 8 settimane. Il nutraceutico in studio ha mostrato di migliorare diversi parametri metabolici ed epatici nel breve periodo in questo gruppo di soggetti. Infatti, colesterolo totale (CT), colesterolo LDL (LDL-C), trigliceridi, colesterolo non-HDL (nonHDL-C), insulinemia a digiuno, *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), GOT e *Lipid Accumulation Product* (LAP) si sono

ridotti in modo significativamente maggiore nel gruppo che ha assunto il nutraceutico rispetto al placebo [7]. Abbiamo quindi continuato la somministrazione del prodotto nello stesso gruppo di pazienti, aggiungendo una fase di follow-up di ulteriori 8 settimane per valutare la sicurezza e l'efficacia della combinazione sugli stessi parametri precedentemente considerati.

Scopo di questo studio è quindi quello di comparare gli effetti a breve termine del prodotto con quelli a 16 settimane ottenuti mediante l'aggiunta di una fase di follow-up in aperto.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio. Il prodotto (Trixy[®], Nathura S.p.A.) è una compressa contenente Berberina da *Berberis aristata*, Tocotrienoli di *Elaeis guineensis* e Acido clorogenico da Caffè verde decaffeinato (*Coffea canephora*).

Durante questa fase di follow-up in aperto abbiamo chiesto ai 40 pazienti di assumere una compressa al giorno del nutraceutico per 8 settimane. Di questi, 20 soggetti stavano già assumendo il prodotto da 8 settimane (tempo totale di trattamento = 16 settimane), mentre gli altri 20 avevano precedentemente assunto il placebo (tempo totale di trattamento = 8 settimane) (Figura 1).

A tutti e 40 i soggetti in studio è stato chiesto di mantenere le indicazioni nutrizionali e comportamentali che avevano seguito nella fase cross-over. I dati clinici e laboratoristici sono stati raccolti all'inizio e alla fine del follow-up.

Valutazioni.

Sono stati raccolti parametri antropometrici (peso corporeo, Circonferenza Vita [CV], Indice di Massa Corporea

Schema dello studio clinico cross-over e della fase di follow-up

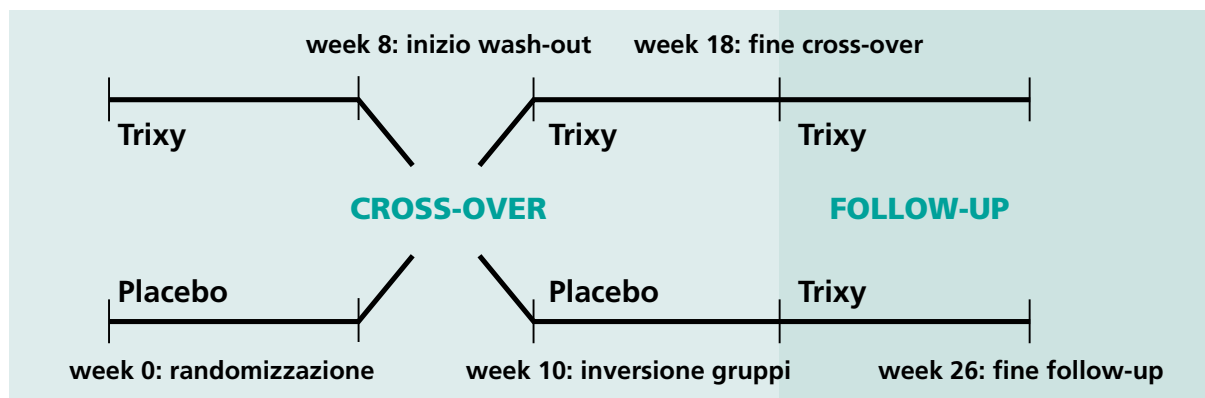


Fig. 1

[IMC]), parametri emodinamici (pressione arteriosa sistolica e diastolica, pressione di polso, frequenza cardiaca) e biochimici: CT, HDL-C, trigliceridi, LDL-C, nonHDL-C, lipoproteina_(a) (Lp_(a)), glicemia a digiuno, insulinemia a digiuno, creatinina, uricemia, GOT, GPT, gGT, HOMA-IR, LAP e *Hepatic Steatosis Index* (HSI) sono stati calcolati. I dati sono stati raccolti ed elaborati mediante gli stessi metodi dello studio clinico in cross-over precedentemente citato [7]. Sono state valutate anche la tollerabilità, l'accettabilità e l'aderenza al trattamento.

Analisi statistica.

I dati sono stati analizzati per intention to treat con l'aiuto dello Statistical Package for Social Science (SPSS) 21.0, versione per Windows. Le variabili con distribuzione normale sono state confrontate col test di Student's t test, quelle con distribuzione non normale col test di Mann-Whitney-U test. I confronti fra gruppo sono stati eseguiti con analisi della covarianza. Tutti i dati sono espressi come media e deviazione standard (DS). Le statistiche sono considerate significative per valori di P inferiori a 0.05.

RISULTATI

Alla fine della fase di studio cross-over, molti parametri biochimici si erano ridotti significativamente nel gruppo che aveva assunto il nutraceutico rispetto al placebo. I due gruppi mostravano quindi differenze in alcuni parametri e presentavano i valori medi descritti in Tabella 1.

Tutti e 40 i pazienti che hanno iniziato o proseguito il trattamento con il prodotto lo hanno mantenuto senza interruzioni per i 2 mesi del follow-up. In entrambi i gruppi abbiamo osservato un miglioramento significativo di molti parametri antropometrici e biochimici. In particolare, nel gruppo che precedentemente assumeva placebo la riduzione dei parametri lipidici è stata marcata e sovrapponibile a quella ottenuta nel periodo precedente dai soggetti in trattamento con Trixy®. A fine studio, infatti, i pazienti che avevano iniziato Trixy® alla fine della fase in doppio cieco mostravano livelli di parametri lipidici, glucidici ed epatici migliorati allo stesso livello di quanto osservato nei pazienti che avevano chiuso lo studio randomizzato in Trixy® ($p < 0.05$) nel confronto fra gruppi. Al contrario, i pazienti sottoposti a prolungamento del trattamento con Trixy® hanno ottenuto un ulteriore miglioramento rispetto alla baseline per circonferenza vita, colesterolemia totale, LDL e non-HDL, glicemia, HOMA-index e LAP. Per quanto riguarda il LAP, questo ulteriore miglioramento è stato statisticamente significativo anche rispetto alla riduzione ottenuta nel gruppo Placebo $\geq$ Trixy®.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il controllo dei parametri lipidici e glucidici è particolarmente importante nella gestione dei pazienti sovrappeso con sindrome metabolica, caratterizzati da un più alto rischio di malattie cardiovascolari e nei quali la sola

	Placebo (N = 20)	Trixy® (N = 20)
Peso corporeo (kg)	80.5 ± 10.2	80.5 ± 9.5
IMC (kg/m²)	28.7 ± 4.0	28.0 ± 2.2
CV (cm)	101.7 ± 7.5	100.3 ± 8.0
CT (mg/dl)	194.1 ± 15.6	167.1 ± 14.5
LDL-C (mg/dl)	114.3 ± 19.8	91.9 ± 18.0
TG (mg/dl)	203.2 ± 27.0	180.1 ± 30.6
HDL-C (mg/dl)	39.3 ± 2.8	43.3 ± 1.4
non HDL-C (mg/dl)	154.9 ± 15.7	127.9 ± 14.9
Glicemia a digiuno (mg/dl)	101.4 ± 5.5	103.3 ± 5.0
Insulina (μU/ml)	14.9 ± 4.0	15.1 ± 3.7
HOMA-IR	3.7 ± 1.0	3.8 ± 1.0
GOT (U/l)	23.6 ± 7.0	25.1 ± 9.2
GPT (U/l)	27.9 ± 10.3	28.7 ± 12.0
LAP	91.8 ± 22.4	80.5 ± 21.9
HSI	36.6 ± 4.9	35.8 ± 2.4

Valori medi al baseline dei parametri nei due gruppi. Il gruppo Placebo rappresenta i soggetti che avevano assunto placebo come ultimo trattamento nello studio cross-over, mentre il gruppo Trixy® rappresenta il gruppo che era stato in trattamento con il prodotto attivo.

Tab. 1

correzione degli stili di vita può non essere sufficiente. Nella prima fase dello studio, eseguita con un disegno crossover, avevamo osservato un miglioramento significativo di LDL-C (-24%), TG (-19%), non HDL-C (-22%), insulinemia a digiuno (-5%) e indice HOMA (-10%), in un gruppo di pazienti sovrappeso trattati con una combinazione di berberina, tocotrienoli e acido clorogenico. Inoltre, si era verificata una riduzione significativa anche del LAP (-25%), un indice validato di steatosi epatica. Tuttavia, per indagare l'efficacia e la sicurezza del trattamento in un lasso di tempo più lungo, era necessario prolungare la durata della somministrazione mediante una fase di follow-up in aperto, per poi comparare gli effetti a breve termine del prodotto con quelli a 16 settimane.

In questo studio, sia il gruppo che aveva precedentemente assunto il placebo sia il gruppo che era già in trattamento con il nutraceutico hanno visto un miglioramento significativo dei parametri antropometrici e biochimici, senza la comparsa di effetti collaterali o alterazioni nella

compliance per quanto riguarda il gruppo che assumeva già il prodotto. Nella prosecuzione del trattamento è stata osservata una lieve ulteriore riduzione di peso e circonferenza vita, colesterolo totale, LDL e non-HDL, glicemia a digiuno, insulinemia, indice HOMA-IR e indice LAP, nonché un ulteriore incremento del colesterolo HDL. I livelli raggiunti, tuttavia, non erano significativamente diversi rispetto al gruppo che ha assunto il prodotto per soli 2 mesi, proprio perché il miglioramento è stato di lieve entità.

Come descritto in [7], l'acido clorogenico agisce come un insulino-sensibilizzante con un'azione simile a quella della metformina. Non a caso il consumo di caffè è stato associato, indipendentemente dalla presenza di caffeina, a una riduzione del rischio di diabete e di steatosi epatica non alcolica (NAFLD) in diversi studi epidemiologici [8]. La berberina possiede ben noti effetti ipolipemizzanti e insulino sensibilizzanti [9]; recentemente è stata proposta anche per il trattamento della NAFLD [10]. Anche l'azione dei tocotrienoli su ipercolesterolemia e ipertri-

	Placebo ≥ Trixy® (N = 20) (8 settimane di esposizione)			Trixy® ≥ Trixy® (N = 20) (16 settimane di esposizione)		
	Δ medio	SD	P vs. baseline	Δ medio	SD	P vs. baseline
Δ Peso corporeo (kg)	-1.0	5.4	0.427	-0.6*	1.4	0.050
Δ IMC (kg/m²)	-0.5	2.0	0.305	-0.2	0.7	0.189
Δ CV (cm)	-0.8	7.3	0.624	-2.8*	1.9	<0.001
Δ CT (mg/dl)	-26.2*	18.0	<0.001	-6.9*	5.5	<0.001
Δ LDL-C (mg/dl)	-23.1*	21.2	<0.001	-6.7*	5.2	<0.001
Δ TG (mg/dl)	-20.4*	19.7	<0.001	-3.5	10.3	0.150
Δ HDL-C (mg/dl)	0.8*	1.0	0.001	0.6*	1.1	0.030
Δ non HDL-C (mg/dl)	-27.0*	18.1	<0.001	-7.5*	5.6	<0.001
Δ Glicemia a digiuno (mg/dl)	-3.2*	3.4	<0.001	-3.0*	2.6	<0.001
Δ Insulina (μU/ml)	-1.3	3.7	0.129	-0.2*	0.4	0.023
Δ HOMA-IR	-0.4	1.0	0.058	-0.1*	0.1	<0.001
Δ GOT (U/l)	1.4	4.8	0.224	0.3	6.2	0.858
Δ GPT (U/l)	-5.2	4.9	<0.001	1.4	6.1	0.337
Δ LAP	-1.9	16.8	0.618	-10.0*°	4.7	<0.001
Δ HSI	0.9	2.8	0.175	-0.6	1.9	0.198

Variazioni medie dei parametri nei due gruppi fra la fine dello studio randomizzato in doppio cieco e la fine del follow-up (*p<0.05 vs. fine dello studio in doppio cieco, °p<0.05 vs. Placebo)

Tab. 2

gliceridemia è stata osservata in diversi studi clinici e su modelli animali [11].

La combinazione di questi tre ingredienti sembra agire simultaneamente su molti parametri antropometrici e biochimici legati alla sindrome metabolica: su peso corporeo e circonferenza vita, su tutta la componente lipidica e glucidica e sull'insulino-resistenza, il meccanismo fisiopatologico alla base della sindrome metabolica e della NAFLD. Il prodotto mostra la sua efficacia già dopo 2 mesi di trattamento e la prosecuzione dello stesso aiuta a mantenere i risultati raggiunti e in alcuni casi a migliorarli ulteriormente, in particolare per quanto riguarda circonferenza vita, colesterolemia e LAP, come marcatore indiretto di steatosi epatica, ma anche di insulino-resistenza. Gli effetti osservati nel gruppo passato da placebo a Trixy® ha confermato l'efficacia a breve termine del trattamento (già osservata nello studio precedente [7]).

Le limitazioni principali della sperimentazione sono la bassa numerosità campionaria unita al fatto che si trattava di uno studio in aperto e quindi tutti i pazienti erano a conoscenza del trattamento somministrato. Per confermare i risultati osservati sarebbe necessario effettuare uno studio in doppio cieco contro placebo su un numero superiore di pazienti. Sarebbe inoltre interessante valutare l'efficacia e la sicurezza del prodotto in un periodo di tempo superiore ai 4 mesi.

In conclusione, l'aggiunta di una fase di follow up in aperto ha dimostrato che il prolungamento del trattamento con berberina, tocotrienoli e acido clorogenico può portare a un ulteriore miglioramento dei parametri lipidici e glucidici e dell'insulino-resistenza in pazienti sovrappeso con sindrome metabolica. Ulteriori studi clinici ben strutturati saranno necessari per confermare i risultati da noi osservati.

BIBLIOGRAFIA

1. Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. 2014; 384(9937): 45-52.
2. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association Between Visceral and Subcutaneous Adipose Depots and Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *Circulation*. 2015; 132: 1639-1647.
3. Sperling LS, Mechanick JL, Neeland IJ, Herrick CJ, Després J-P, Ndumele CE, Vijayaraghavan K, Handelsman Y, Puckrein GA, Araneta MRG, Blum QK, Collins KK, Cook S, Dhurandhar NV, Dixon DL, Egan BM, Ferdinand DP, Herman LM, Hessen SE, Jacobson TA, Pate RR, Ratner RE, Brinton EA, Forker AD, Ritzenhaler LA, Grundy SM. The CardioMetabolic Health Alliance. Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(9): 1050-1067.
4. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metab Clin Exp*. 2016; pii: S0026-0495(16)00027-5.
5. Ebbert JO, Elrashidi MY, Jensen MD. Managing overweight and obesity in adults to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16(10): 445.
6. Cicero AF, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine*. 2016; pii: S0944-7113(15)00361-X.
7. Cicero AF, Rosticci M, Parini A, Morbini M, Urso R, Grandi E, Borghi C. Short-term effects of a combined nutraceutical of insulin-sensitivity, lipid level and indexes of liver steatosis: a double-blind, randomized, cross-over clinical trial. *Nutr J*. 2015; 14:30.
8. Natella F, Scaccini C. Role of coffee in modulation of diabetes risk. *Nutr Rev*. 2012; 70(4): 207-17.
9. Kong E, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H, Wang S, Wu J, Wang Y, Li Z, Liu J, Jiang JD. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nature Med* 2004; 10(12): 1344-1351.
10. Yan HM, Xia M-F, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, Zeng MS, Tu YF, Feng R, Jia W-P, Liu J, Deng W, Jiang JD, Gao X. Efficacy of Berberine in Patients with NonAlcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE* 2015; 10(8):e0134172.
11. Zhao L, Fang X, Marshall MR, Chung S. Regulation of Obesity and Metabolic Complications by Gamma and Delta Tocotrienols. *Molecules* 2016; 21:344.