Anno III, N. 2 - Giugno 2018
ISSN 2499-7196

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE
SINut
Società Italiana di Nutraceutica

VIII Congresso Nazionale SINut

15-16 GIUGNO 2018 - BOLOGNA

ABSTRACT

RELATORI • COMUNICAZIONI ORALI

Sinergie
Edizioni scientifiche

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno III, N. 2 - Giugno 2018
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

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

DIRETTORE RESPONSABILE Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO

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

Maciej Banach (Lodz, Polonia)
Marco Manca (Maastricht, Paesi Bassi)
Amirhossein Sahebkar (Mashhad, Iran)

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

© Copyright 2018 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta
senza l'autorizzazione dell'Editore.

ABSTRACT RELATORI

10 **LA NUTRACEUTICA FISIOLOGICA: I 6 PILASTRI DELLA SALUTE E IL TRATTAMENTO DELLE "3R: RIPULISCI, RIPARA, RIPOPOLA"**
Barbara Aghina

12 **VITAMINA D NELLO SPORT TRA MITO E REALTÀ**
Fabrizio Angelini

14 **NUTRACEUTICI EFFICACI NEL MIGLIORARE IL BENESSERE SESSUALE**
Antonio Aversa

15 **CUCINALINEAREMETABOLICA: NEWS DALLA RICERCA**
Luca Barbieri

16 **CATECHINE DEL TÈ VERDE ED ONCOPREVENZIONE**
Saverio Bettuzzi

17 **IL MERCATO RETAIL ITALIANO ED IL RUOLO DELLA NUTRACEUTICA**
Filippo Boschetti

18 **SCARTI DELLA FILIERA AGROALIMENTARE: UNA RISORSA SOSTENIBILE DI COMPOSTI BIOATTIVI PER LA SALUTE DELL'UOMO**
Cristiana Caliceti

19 **I LEGUMI: FONTE PREZIOSA DI NUTRIENTI E DI COMPOSTI BIOATTIVI**
Giovanni Caprioli

20 **DOCUMENTO DI INDIRIZZO FEDERSALUS PER LO STANDARD QUALITATIVO DEI PRODOTTI**
Massimiliano Carnassale

21 **DIETA CHETOGENETICA E CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI**
Roberto Cesareo

23 **PRESENTAZIONE DOCUMENTI IN SVILUPPO CON LA SOCIETÀ ITALIANA IPERTENSIONE ARTERIOSA (SIIA)**
Arrigo F.G. Cicero

24 **IPERURICEMIA MODERATA: DAL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ALLA "SOLUZIONE" NUTRACEUTICA**
Arrigo F.G. Cicero

25 **LA CONDROPROTEZIONE DELLO SPORTIVO**
Arrigo F.G. Cicero

26 **IMMUNOSTIMOLANTI PER LO SPORTIVO: QUALI PROVE CLINICHE?**
Alessandro Colletti

28 **"DISBIOSI INTESTINALE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: VALORE CLINICO ED ECONOMICO DELL'INTERVENTO NUTRACEUTICO"**
Giorgio L. Colombo

29 **NUTRACEUTICI AD AZIONE EUGLICEMIZZANTE: LE EVIDENZE CLINICHE**
Giorgio Derosa

31 **FARMACOCINETICA DEI NUTRACEUTICI E STRUTTURAZIONE DI UN PRODOTTO EFFICACE**
Francesco Di Pierro

32 **LA RIEDUCAZIONE DIETETICA DOPO UN APPROCCIO CHETOGENICO**
Maurizio Fadda

33 **SELENIO E SALUTE DELL'OSSO**
Falchetti Alberto

34 **SI PUÒ DEBELLARE IL DIABETE SFRUTTANDO LA CHETOSI?**
Simona Valeria Ferrero

35 **TECNOLOGIE FARMACEUTICHE IN NUTRACEUTICA: CIÒ CHE FA LA DIFFERENZA**
Andrea Fratter

36 **LA BIRRA COME ALIMENTO FUNZIONALE DELLO SPORTIVO**
Luca Gatteschi

37 **APPROCCIO CHETOGENICO ALLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO**
Elena Gianetti

38 **TÈ, CAFFÈ E CACAO: EFFETTI VASOPROTETTIVI**
Davide Grassi

39 **PROBIOTICI ED AUTISMO: UNA SPERANZA PER IL FUTURO?**
Enzo Grossi

40 **NUTRACEUTICI: NON SOLO ANTIOSSIDANTI**
Silvana Hrelia

41 **BERGAMOTTO E SINERGIE NUTRACEUTICHE IN PREVENZIONE CARDIO-METABOLICA**
Francesco Landi, Anna Maria Martone, Luca Santoro

42 **SAFFRON (*CROCUS SATIVUS L.*) AND ITS POTENTIAL APPLICATIONS IN SEXUAL DYSFUNCTION**
Sheila Leone

43 **NECESSITÀ DI INTEGRAZIONE NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE AFFETTO DA DCA**
Annalisa Maghetti

45 **PRESENTAZIONE CONSENSUS SU PROBIOTICI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE**
Alberto Martina

46 **NUTRACEUTICA A TUTELA DELLA NEUROTOSSICITÀ IATROGENA**
Marta Maschio

47 **LA NUTRACEUTICA: MODERNO STRUMENTO AL SERVIZIO DELLA SOSTENIBILITÀ SANITARIA?**
Alberto Mazza

49 **NUTRACEUTICA E PCOS**
Cecilia Motta

50 **COADIUVANTI NUTRACEUTICI AL CALO PONDERALE**
Fabrizio Muratori, Federico Vignati, Domenico Pellegrino, Gianleone Di Sacco

52 **NUTRACEUTICI PER LA SALUTE DEL CUORE E MEDICO DI MEDICINA GENERALE**
Danilo Pasotti

53 **NUTRACEUTICI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI: RAZIONALE DI COMPOSIZIONE E ADERENZA ALLE LINEE GUIDA**
Matteo Pirro

55 **NEURONUTRIZIONE: MICRONUTRIENTI E SOSTANZE BIOATTIVE**
Maurizio Salamone

57 **NEUROPROTEZIONE E NEUROPRESERVAZIONE: IL RUOLO DEI NUTRACEUTICI**
Giovanni Scapagnini

58 **MODIFICHE DEL FLUSSO SANGUIGNO DELLA CAPILLARITÀ VASCOLARE RETINICA DOPO INGESTIONE DI CIOCCOLATO FONDENTE**
Gianluca Scuderi

60 **NUTRACEUTICA 3.0 – DOVE NON ARRIVA IL FARMACO**
Cesare R. Sirtori

62 **LA TERAPIA NUTRIZIONALE DELLA SARCOPENIA NELLE MALATTIE METABOLICHE**
Federico Vignati, Fabrizio Muratori, Domenico Pellegrino e Gianleone Di Sacco

63 **APPROCCIO NUTRACEUTICO ALLA IPERTROFIA PROSTATICA**
Teo Zenico, Carito Zenico

ABSTRACT COMUNICAZIONI ORALI

66 **LA SOMMINISTRAZIONE DI UN INTEGRATORE NATURALE A BASE DI ACIDO CLOROGENICO E LUTEOLINA IN SOGGETTI CON SINDROME METABOLICA MIGLIORA IL PATTERN EPATICO ED IL COMPENSO GLICOMETABOLICO: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO IN DOPPIO CIECO A 6 MESI**
Chianetta R., Nikolic D., Castellino G., Patti A.M., Speciale S., Davi R., Lo Sciuto A., Bonfiglio A., Magán-Fernández A., Citarrella R., Montalto G., Rizzo M., Cicero A.F.G.

66 **LA SOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA PER UN MESE DI PASTA ARRICCHITA IN *OPUNTIA FICUS- INDICA* (OFI) IN SOGGETTI A RISCHIO METABOLICO DETERMINA MIGLIORI EFFETTI CARDIOMETABOLICI NEGLI OBESI RISPETTO AI NON OBESI**
Speciale S., Chianetta R., Castellino G., Patti A.M., Nikolic D., Giglio R.V., Ruggirello D., D'Alessandro C.M., Bonfiglio A., Magán-Fernández A., Montalto G., Rizzo M., Carruba G., Cicero A.F.G.

67 **LA SOMMINISTRAZIONE DI UN INTEGRATORE NATURALE CONTENENTE BERGAMOTTO IN SOGGETTI CON IPERCOLESTEROLEMIA MODERATA MIGLIORA LE LIPOPROTEINE ATEROGENE E L'ATEROSCLEROSI SUBCLINICA INDIPENDENTEMENTE DAL PROFILO DI RISCHIO CARDIO-METABOLICO: STUDIO PROSPETTICO A 6 MESI**
Castellino G., Chianetta R., Nikolic D., Patti A.M., Giglio R.V., Bonfiglio A., Davi R., Lo Sciuto A., Magán-Fernández A., Castruccio Castracani C., Li Volti G., Montalto G., Rizzo M., Cicero A.F.G.

67 **A 2,3-DIPHENYLPYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATIVE SELECTIVELY INHIBITS TNF-α-INDUCED ANGIOGENIC FACTORS BUT NOT THE CAPILLARY-LIKE TUBE FORMATION**
Serena Del Turco, Luca Quattrini, Rocchina Colucci, Melania Gaggini, Concettina La Motta, Giuseppina Basta

68 **EFFETTI DI UNA SUPPLEMENTAZIONE CON COENZIMA QTER® E CREATINA SULLA PERFORMANCE FISICA, IN PAZIENTI BPCO IN OSSIGENOTERAPIA A LUNGO TERMINE: STUDIO CLINICO MULTICENTRICO CONTROLLATO RANDOMIZZATO**
De Blasio F., Pastorelli R., Ferrario M., Marinari S., De Benedetto F.

68 **MODULAZIONE DEL MICROBIOMA INTESTINALE E DIFFERENZA DI GENERE: UNA REVIEW SISTEMATICA INTERNAZIONALE**
Rosolino Catania, Carmela Flaccomio

69 **I LEGUMI: FONTE PREZIOSA DI NUTRIENTI E DI COMPOSTI BIOATTIVI**
Giovanni Caprioli, Sauro Vittori, Gianni Sagratini

69 **ERUCA SATIVA MILL. (BRASSICACEAE) SVOLGE EFFETTI CARDIOPROTETTIVI ATTRAVERSO IL RILASCIO DI SOLFURO DI IDROGENO: UNO STUDIO PRE-CLINICO IN VIVO SU MODELLO DI INFARTO DEL MIOCARDIO**
Testai L., Piragine E., Citi V., Martelli A., Breschi M.C., Pagnotta E., Ugolini L., Lazzeri L., Calderone V.

70 **EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL MANGOSTANO NELLA GESTIONE DELL'INSULINO-RESISTENZA E DELL'OBESITÀ GRAVE: STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO**
M. Watanabe, E. Gangitano, S. Basciani, D. Francomano, E. Addessi, R. Toscano, D. Costantini, S. Mariani, G. Spera, L. Gnessi, C. Lubrano

70 **PROPRIETÀ NUTRACEUTICHE DI UN ESTRATTO RICCO IN IDROSSITIROSOLO DERIVATO DA ACQUE DI VEGETAZIONE OLEARIE SU UN MODELLO CELLULARE DI ASTROCITOMA UMANO 132N1**
M.D. Di Mauro, B. Tomasello, R. Acquaviva, N. D'Antona, M. Renis, C. Di Giacomo

71 **CITRUS FLAVONOID SUPPLEMENTATION IMPROVES EXERCISE PERFORMANCE IN TRAINED ATHLETES**
Yala Stevens, Lieke van Iersel

71 **CITRUS FLAVONOIDS AND GUT HEALTH: EFFECTS IN VITRO AND IN HUMAN VOLUNTEERS ON MICROBIOME MODULATION AND GUT INFLAMMATION**
Yala Stevens, Bouke Salden, Judit Pitart, Sam Possemiers, Ad Masclee

72 **VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE DI DIGERITI *IN VITRO* DI MISCELE PEPTIDICHE BIOATTIVE DERIVANTI DALLA CASEINA BOVINA IN COLTURE DI CELLULE INTESTINALI E OSTEOBLASTI UMANI**
Michela Bottani, Anita Ferraretto

72 **ALOE VERA E PROTOCOLLO DETOX: VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA NELL'INSUFFICIENZA VENOSA FUNZIONALE CON ECOCOLORDOPPLER**
M. Bruschi

73 **LA VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA DEI PREPARATI DI ORIGINE NATURALE**
Salvatore Bianco

VIII Congresso Nazionale SINut

15-16 GIUGNO 2018 - BOLOGNA

ABSTRACT RELATORI

LA NUTRACEUTICA FISIOLOGICA: I 6 PILASTRI DELLA SALUTE E IL TRATTAMENTO DELLE "3R: RIPULISCI, RIPARA, RIPOPOLA"

Barbara Aghina

Coordinatore scientifico Nutraceutica Fisiologica e Dispositivi Medici Guna
Biologo molecolare-Nutrizione

La *Nutraceutica Fisiologica* è la più moderna ed innovativa espressione della Scienza dell'alimentazione e dello studio della nutraceutica; si basa sui principi della Fisiologia umana, sviluppata seguendo le più recenti acquisizioni nel campo della biochimica delle sostanze nutrizionali e della biologia molecolare in ambito P.N.E.I. (Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia).

La Nutraceutica Fisiologica poggia su sei pilastri concettuali quali: Superorganismo, P.N.E.I., Omeostasi, Centralità dell'intestino, Microbioma, Infiammazione. Lo status fisiologico di un organismo (oggi si tende a parlare di "Superorganismo", intendendo per esso i rapporti di simbiosi tra batteri e cellule), coincide con la sua condizione di omeostasi.

- **L'importanza per la prevenzione del bilanciamento nutrizionale e dello stile di vita: dieta ricca in alimenti antiflogosi e antiossidanti.**
- **Centralità dell'equilibrio del microbiota e della barriera intestinale per la salute dell'organismo.**
- **Il supporto nutraceutico documentato della Nutraceutica Fisiologica e del trattamento delle "3R": Ripulire-Riparare-Ripopolare per ripristinare l'omeostasi dell'ambiente e della barriera intestinale.**

Sempre maggiori quantità di "*stressor*" endogeni ed esogeni, tra questi un ruolo sempre più crescente è giocato da alimenti più impoveriti di sostanze nutrizionali e dai processi di produzione industriale e di conservazione) tendono a perturbare l'equilibrio dell'omeostasi dell'organismo, e non sempre le capacità di adattamento del Sistema P.N.E.I. sono sufficienti ad assorbire l'insulto da essi portati. Un Apparato, l'Apparato gastrointestinale più di ogni altro e di esso un viscere (l'intestino), più di tutti rappresenta un vero microcosmo P.N.E.I. assurgendo al ruolo di *controller* omeostatico primario dell'intero organismo.

La mucosa intestinale, rappresenta l'interfaccia più estesa dell'organismo tra ambiente interno ed esterno, ha competenza metabolica, nervosa, endocrina, immunitaria ed è in intima interconnessione con altri organi, Apparati e Sistemi: risulta chiaro che una perturbazione a livello intestinale non solo interessi questo viscere ma si ripercuota inevitabilmente anche a livello sistemico. Si pensi, ad esempio alla relazione tra intestino e cervello (per il tramite del GBA, *Gut-Brain Axis* - asse intestino-cervello), un rapporto bidirezionale dove le emozioni, attraverso la via dello stress, sono in grado di alterare la funzione intestinale e quest'ultima, a sua volta, è in grado di condizionare la funzione nervosa, finanche il comportamento.

In questa *liaison*, così come in quella tra intestino e Sistema immunitario, un ruolo centrale è giocato dalla comunità del Microbiota simbionte. Le alterazioni quali-quantitative del Microbiota infatti, possono rappresentare l'*onset* di patologie locali caratterizzate principalmente da alterazioni della permeabilità della mucosa (IBDs, *Inflammatory Bowel Diseases*); IBS (*Irritable Bowel Syndrome*); *gluten sensitivity, Leaky Gut Syndrome*, ma anche di patologie extra-intestinali correlate. Un elemento comune collega tutte queste patologie: la *Low Grade Chronic Inflammation* (infiammazione cronica di bassa intensità-LGCI), un killer silenzioso che, nel suo progredire, conduce verso l'alterazione della permeabilità della mucosa intestinale e da qui alla perdita della sua funzione di controller omeostatico. Dalla ricerca della Nutraceutica Fisiologica nascono 3 regole sequenziali per ristabilire l'omeostasi dell'ambiente intestinale, che sono: *Rimozione* delle tossine attraverso la

pulizia selettiva (enteroadsorbimento selettivo) del tubo digerente con la rimozione dei *trigger* flogogeni a livello della mucosa intestinale; *Riparazione* della mucosa intestinale, ripristinando il *turnover* delle cellule epiteliali, modulando gli stati infiammatori a livello della mucosa conferendo integrità ai sistemi giunzionali; *Ripopolamento* della microflora intestinale per ristabilire una fisiologica eubiosi.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- C.Mazza «I sei Pilastri della Salute ; Nutraceutica Fisiologica Il nuovo paradigma della Nutraceutica» Nuova IPSA Editore 2017 - 3° edizione
- V Matkovic, A Hovanov Enterosorption as a supportive treatment during external radiotherapy in patients with uterine and cervical cancer. Gut Jul 2017, 66 (Suppl 2) A195; DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314472.380
- Diego Cardani. New perspective in dietary supplementation: bovine colostrum and noni juice synergic protective effects on intestinal epithelium and microbiota. Inflamm Cell Signal 2014; 1: 254-261. doi: 10.14800/ics.237.

VITAMINA D NELLO SPORT TRA MITO E REALTÀ

Fabrizio Angelini

Presidente SINSeB _ Italina Chief ISSN
Resp. Servizio di Nutrizione Sportiva e Nutrizione Clinica JMedical Torino
Resp. Servizo di Nutrzione Sportiva Vr46Riders Academy
Università di Camerino

Vitamina D e Performance Sportiva

Nei primi decenni del secolo scorso la Vitamina D fu definita la Vitamina della Luce Solare poiché fu correlata ai miglioramenti dei pazienti affetti da Rachitismo e Tubercolosi che risentivano positivamente dell'esposizione ai raggi solari nei cosiddetti Ospedali Elioterapiaci.

La Vitamina D non può essere considerata solamente un micronutriente, anche se il suo insufficiente apporto con la nutrizione può causare patologie carenziali, ma dobbiamo definirla più correttamente nella sua forma attivata un ormone secosteroideo.

Il 90% della secrezione della Vitamina D è legata all'esposizione solare che forma il Colecalciferolo o Vitamina D3.

La Vitamina D3 è poi metabolizzata a livello epatico e renale con due processi d'idrossilazione trasformandosi nella forma attiva 1,25-diidrossi-Vitamina D o Calcitriolo, il tutto sotto l'influenza del Paratormone (PTH).

Esiste anche un'altra forma di Vitamina D, la Vitamina D2 o Ergocalciferolo di origine vegetale. Il restante 5-10% della Vitamina D circolante proviene dagli alimenti che ne sono ricchi quali fegato, oli di pesce (soprattutto quello di fegato di merluzzo), pesci grassi come salmone e sardine, latte e derivati (soprattutto il burro), e uova mentre sempre in alcuni di questi alimenti, per esempio latte e yogurt, possono essere ulteriormente arricchiti con Vitamina D in una forma di "alimento funzionale". Il marker nel sangue maggiormente utilizzato è il precursore del Calcitriolo, il 25-OH-D3 per le sue caratteristiche di stabilità che lo rendono più affidabile. La quantità di Vitamina D nel sangue è influenzata da vari fattori tra i quali il sesso (quello femminile è più predisposto all'Ipovitaminosi D), la ridotta esposizione alla luce solare (correlata spesso al cambiamento dello stile di vita), la latitudine, la stagione (con quella invernale più a rischio), l'aumentata pigmentazione cutanea (ad esempio nelle persone di colore), la dieta, l'aumento del tessuto adiposo, la ridotta funzione renale e l'età ed anche il polmorifismo genetico legato alla proteina legante l'ormone che ne permette il suo trasporto nel corrente ematico il livello desiderabile nello sport ma anche nella clinica è di almeno 50 nmo/l.

L'1,25-diidrossi-vitamina D mostra un ampio spettro di azioni tramite un recettore nucleare (Vitamin D Receptor o VDR) di cui sono stati identificati diversi polimorfismi genetici localizzati sul cromosoma 12 due dei quali potrebbero influenzare non solamente la densità ossea ma anche la composizione corporea, la risposta all'esercizio fisico e la forza muscolare.

Tenendo conto dunque dei dati sovraesposti potremmo riassumere che l'interesse per lo studio della Vitamina D nella performance sportiva è giustificato da:

- Effetto positivo sulla struttura ossea e diminuzione

- **La vitamina D è un ormone secosteroideo con una serie di azioni evidenziate in letteratura a livello muscolare, ormonale, metabolico e del sistema immunitario molto interessanti a livello di performance fisica e sportiva.**
- **Il valore desiderabile nel sangue è stimabile in 50 nmol/l.**
- **Negli atleti si assiste ad un calo fisiologico della Vitamina D dalla stagione estiva a quella autunnale.**
- **La sua integrazione deve essere assolutamente valutata dopo aver effettuato il dosaggio della stessa nel sangue tramite il dosaggio della 25 OHD3.**
- **Per quanto riguarda la supplementazione sembrerebbe che l'assunzione giornaliera sia da preferire a quella a cadenza settimanale, mensile, tri e semestrale.**

del rischio di frattura sia traumatica che da "stress" legate ad esempio ad attività sportive di endurance.

- Diminuzione della sintomatologia dolorosa ossea e muscolare.
- Diminuzione degli infortuni muscolari.
- Aumento della forza muscolare per una possibile azione favorente la differenziazione delle cellule muscolari (partendo dalle cellule satellite) indotta dall'esercizio fisico soprattutto quello di "contro-resistenza" e possibile influenza positiva sulla performance sportiva.
- Azione regolatrice e modulatrice sui processi infiammatori e di stimolo su quelli immunitari messi entrambi a rischio durante la performance sportiva a elevata intensità e ritmo.
- Possibile azione positiva sulla performance.

La supplementazione della Vit. D deve sempre essere personalizzata e valutata in base al suo monitoraggio nel sangue e sembra che la supplementazione giornaliera sia migliore rispetto a quella settimanale, mensile, tri o semestrale.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Angelini F, Bonuccelli A et al. Seasonal pattern of vitamin D in male elite soccer players. J Int Soc Sports Nutr. 2011, 8(Suppl 1):P35
- Barker T, Martins TB, Hill HR, Kjeldsberg CR, Trawick RH, Weaver LK, Traber MG. Low Vitamin D Impairs Strength Recovery After Anterior Cruciate Ligament Surgery. Compl Health Pract Rev. 2011 Jul; 000(00) 1-9.
- Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. Expert Opin Pharmacother 2008;9:107-18.
- Gorkin Z, Gorkin MJ, Teslenko NE. The effect of ultraviolet irradiation upon training for 100m sprint. Fiziol Zh USSR 1938;25:695-701.1976;39:686-93.
- Grundberg E, Brandstrom H, Ribom EL, Ljunggren O, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. Eur J Endocrinol 2004;150:323-8.
- Halliday TM, Peterson NJ, Thomas JJ, Kleppinger K, Hollis BW, Larson-Meyer DE. Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. Med Sci Sports Exerc. 2011 Feb;43(2):335-43.
- Shinchuk LM and Holick MF. Vitamin d and rehabilitation: improving functional outcomes. Nutr Clin Pract. 2007 Jun;22(3):297-304.
- Shindle MK, Voos JE, Gulotta L, Weiss L, Rodeo SA, Kelly B, Lane J, Barnes R, Warren R. Vitamin D Status in a Professional American Football Team. American Orthopaedic Society for Sports Medicine (AOSSM) 2011 Annual Meeting. 2011 Jul, San Diego. Abstract 46.

NUTRACEUTICI EFFICACI NEL MIGLIORARE IL BENESSERE SESSUALE

Antonio Aversa

Direttore Scuola Specializzazione in Endocrinologia
Dip. di Medicina Sperimentale e Clinica
Magna Graecia Università di Catanzaro

L'uso di sostanze naturali per aumentare le prestazioni sessuali è un fenomeno in crescita negli ultimi anni, soprattutto dopo la commercializzazione degli inibitori della fosfosdiesterasi tipo 5 (PDE5i). Generalmente i prodotti definiti "naturali" e "sicuri" spesso contengono sostanze proibite ovvero non dichiarate (quantità minime di PDE5i), i cui effetti sinergici sul paziente possono essere dannosi. È stato calcolato che in Europa si vendano in e-Commerce sei milioni di pezzi all'anno, inducendo il paziente a saltare la consultazione medica. Gli effetti collaterali, spesso a carico del sistema nervoso centrale (alterazioni tono dell'umore, ansia/depressione, mania, allucinazioni e dipendenza) si possono verificare con estrema frequenza e sono spesso determinati dalla presenza di sostanze contaminanti ovvero da interazioni tra componenti noti e non noti. Si stima che meno del 1% di tali eventi viene registrato dagli enti regolatori preposti. Inoltre, molti pazienti che acquistano su Internet o direttamente in Farmacia senza consultazione medica, sono spesso affetti da disordini psichiatrici minori non diagnosticati o assumono farmaci concomitanti di cui è difficile valutare le interazioni farmacologiche senza ausilio medico. Esistono delle condizioni para-fisiologiche (invecchiamento) dove avviene spesso una diminuzione del desiderio sessuale e disturbi sessuali associati a insoddisfazione nel rapporto di coppia. È stato chiarito come la riduzione età-correlata degli androgeni determina numerose alterazioni a livello del tessuto penieno/vaginale, tra cui il più importante sembra essere la riduzione dell'espressione della PDE5, che costituisce la base fisiopatologica della mancata risposta ai PDE5i. Per questo motivo, i nutraceutici in questo momento disponibili dichiarano spesso di contenere sostanze attive sulla stimolazione della produzione di testosterone endogeno (*Tribulus, Fieno Greco*) per migliorare la funzione sessuale maschile che femminile. Numerosi sono i composti utilizzati da soli o in combinazione ed alcuni prodotti (*Yohimbina, Epimedium*), sono nella "black list" del Ministero della Salute e non possono pertanto essere utilizzati in Italia, mentre altri non presentano evidenza clinica di un chiaro meccanismo di azione nell'uomo (vi sono soltanto studi pre-clinici) e possono risultare pericolosi (*Maca e Ginkgo biloba*) in alcuni contesti psichiatrici. Uno studio recente ha dimostrato che una particolare combinazione di elementi sequenziali somministrati al mattino ed alla sera, ha migliorato il desiderio sessuale, l'energia fisica e la funzione urinaria in soggetti anziani in discreto stato di salute generale. In conclusione i nutraceutici non rappresentano un'alternativa all'utilizzo di PDE5i per il trattamento della disfunzione erettile; tuttavia in alcune fasce di età (giovani ed anziani) essi possono migliorare alcuni disturbi sessuali, evitando una medicalizzazione del disturbo. La SIAMS ha espresso la propria posizione raccomandando di non utilizzare i nutraceutici per incrementare i livelli di testosterone e i disturbi della sessualità come terapia di prima scelta. L'utilizzo non controllato di qualunque supplemento può determinare eventi avversi e pertanto si raccomanda un uso con molta cautela.

- **Si raccomanda di non usare nutraceutici per aumentare i livelli di testosterone (1ØØØØ).**
- **Si raccomanda di non usare i nutraceutici per migliorare il desiderio sessuale, la funzione erettile o il riflesso eiaculatorio come terapia di prima scelta (1ØØØ0).**
- **Si suggerisce l'utilizzo di yohimbina per migliorare la funzione erettile in uomini eugonadici con deficit erettivo a predominante componente psicogena in associazione a terapia psicosessuologica (2Ø000).**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Perri A, Ilacqua A, Valenti M, Aversa A. Effects of nutraceuticals on sexual satisfaction and lower urinary tract symptoms in a cohort of young-old men. Phytother Res, 2018; 32(2): 284-289.
- Calogero AE, Aversa A, La Vignera S, Corona G, Ferlin A. The use of nutraceuticals in male sexual and reproductive disturbances: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Mdicine (SIAMS). J Endocrinol Invest. 2017; 40(12):1389-1397.

CUCINALINEAREMETABOLICA: NEWS DALLA RICERCA

Luca Barbieri

Chef Supervisor Direttore area ricerca e sviluppo, food engineering, Brescia

La continua evoluzione delle tecniche relative al "Food Engineering" ci porta a sperimentare continuamente nuovi prodotti e tecniche di manipolazione degli alimenti. In particolare, stiamo ottimizzando la creazione di nuove tipologie di impasto che spazino dalla pasta fresca ai desserts da credenza.

Sono state utilizzate materie prime integrali e semi integrali (sfarinati e non solo) anche naturalmente prive di glutine e senza lattosio, in modo da essere rispettosi di coloro che devono convivere con specifiche intolleranze alimentari. L'obiettivo è, inoltre, sempre rivolto al controllo dell'indice glicemico ed al corretto apporto di principi nutritivi, al fine di ottenere prodotti di alto valore nutrizionale ed in linea con le reali esigenze dell'utenza. I grassi sono stati protagonisti assoluti delle ultime ricerche, spesso indispensabili per creare impasti, valorizzandoli anche dal punto di vista nutrizionale.

Cucinalinearemetabolica® propone l'utilizzo di diverse qualità di grassi "fortificati" che consentano di sfruttare le qualità benefiche di spezie ed erbe aromatiche; queste preparazioni possono essere utilizzate anche per la pratica culinaria di tutti i giorni. Gli ultimi risultati sperimentali sono confortanti e le materie prime utilizzate sono sempre più innovative, sicure e di assoluto valore biologico.

- **Le fibre alimentari, se trattate con le corrette modalità e sapientemente dosate, apportano numerosi benefici, soprattutto in termini di bilanciamento nutrizionale all'interno delle preparazioni.**
- **I grassi utilizzati per le preparazioni di fondi o soffritti non dovrebbero mai essere utilizzati all'inizio del processo, bensì aggiunti al termine.**
- **L'olio extra vergine di oliva fortificato con gli oli essenziali ricavati dal trattamento delle erbe aromatiche, aumenta il proprio potere antiossidante.**

BIBLIOGRAFIA

- Gambacorta G., Faccia M., Pati S., Lamacchia C., Baiano A., La Notte E. Changes in the chemical and sensorial profile of extra virgin olive oils flavored with herbs and spices during storage. J Foof Lipids 2007 14; 202-214.
- Cabras – Martelli Titolo: Chimica degli alimenti Mese/Anno: febbraio 2004

CATECHINE DEL TÈ VERDE ED ONCOPREVENZIONE

Saverio Bettuzzi

Dip. di Medicina e Chirurgia (DiMec), Unità di Biochimica, Oncologia Molecolare e Traslazionale; Vice-Direttore COMT, Centro di Oncologia Molecolare e Traslazionale, Università di Parma

Il tumore della prostata (PCa) è la neoplasia più diagnosticata nel maschio adulto e seconda causa di morte per cancro. Malgrado la letalità specifica non sia elevata, nel 2008 in Europa ci sono stati 90.000 decessi per PCa. Anni di ricerca non hanno ancora portato ad un miglioramento della qualità della vita e della sopravvivenza dei pazienti, mentre i costi di trattamento aumentano costantemente. La strategia migliore è la prevenzione: un trattamento precoce che blocchi la progressione della malattia già nelle sue forme iniziali. Alcuni meta-studi epidemiologici hanno evidenziato una correlazione diretta fra l'elevato consumo di tè verde e la bassa incidenza di alcuni tipi di tumori, soprattutto il PCa. Le molecole bioattive presenti nel tè verde sono una famiglia di polifenoli, le catechine. L'EGCG è il principio più attivo: numerose sono le pubblicazioni internazionali che ne hanno dimostrato la capacità anti-proliferativa in numerosi modelli tumorali. Le nostre ricerche hanno dimostrato che l'EGCG inibisce la proliferazione e induce morte cellulare in cellule prostatiche immortalizzate (PNT1a) e in cellule trasformate, androgeno indipendenti e tumorigeniche (PC3 e DU145), senza effetti su cellule epiteliali prostatiche normali di controllo (1).

- **I polifenoli (catechine) del tè verde (EGCG) sono molecole naturali con proprietà antitumorali dimostrate in numerosi modelli in vitro ed in vivo.**
- **Sono efficaci agenti chemio-preventivi in pazienti umani con lesioni iniziali di cancro della prostata, con bassissima tossicità ed altissima tolleranza.**
- **Avendo superato livelli di studio altamente stringenti di ricerca traslazionale, sono tra i pochissimi nutraceutici che al momento rappresentano una concreta speranza applicativa per la chemio-prevenzione del cancro della prostata.**

Nel modello murino TRAMP di PCa la somministrazione di un estratto standardizzato di catechine del tè verde (GTE) inibisce lo sviluppo del PCa nell'80% degli animali (1). Abbiamo confermato l'efficacia di GTE nella chemioprevenzione del PCa in un trial clinico su pazienti ad alto rischio di sviluppare la neoplasia (con lesione iniziale HGPIN). In questi soggetti, il trattamento con 600 mg/die di GTE ha ridotto l'incidenza di PCa dal 30% (gruppo placebo) al 3% (gruppo trattato) (2). Abbiamo inoltre identificato geni la cui espressione è specificatamente modificata dalla somministrazione di GTE. Tra questi un ruolo biologico particolarmente importante è esercitato da Clusterina (CLU), un onco-soppressore del CaP, e MCM-7, un gene sovraespresso nel CaP necessario per la replicazione del DNA; entrambi specificamente regolati da GTE. Le nostre ricerche sul meccanismo d'azione di GTE in "vitro" ed "in vivo" ne hanno dimostrato l'azione sul Reticolo Endoplasmatico (ER), con alterazione della maturazione di proteine ed innesco di ER-stress response (3). I dati traslazionali ottenuti fin'ora supportano l'idea che gli estratti standardizzati di tè verde siano efficaci "*in vitro*" ed "*in vivo*" nell'inibire lo sviluppo del PCa. Rappresentano pertanto una nuova e concreta speranza terapeutica.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

1. Caporali A, et al. The chemopreventive action of catechins in the TRAMP mouse model of prostate carcinogenesis is accompanied by clusterin over-expression. Carcinogenesis. 2004 vol 11:2217-24;
2. Bettuzzi S, et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. Cancer Res. 2006 vol 66(2):1234-40;
3. Rizzi F, et al. Polyphenon E(R), a standardized green tea extract, induces endoplasmic reticulum stress, leading to death of immortalized PNT1a cells by anoikis and tumorigenic PC3 by necroptosis. Carcinogenesis. 2014 vol 35(4):828-39.

IL MERCATO RETAIL ITALIANO ED IL RUOLO DELLA NUTRACEUTICA

Filippo Boschetti

Associate Director, Consumer Health
IQVIA Italia

Il mercato dei nutraceutici nel nostro Paese ha un valore pari a 3,1 miliardi di euro, in crescita del 6% dal 2015 al 2017. Tra i vari canali, la farmacia assorbe l'84% del peso totale. La varietà di competitor sul mercato ha portato all'affermarsi di nuovi paradigmi competitivi dal lato dell'offerta di nutraceutici, dai quali sono emersi mix di leve promozionali a cavallo tra il mondo del pharma e quello FMCG.

Probiotici e integratori di minerali sono le principali classi, seguite da regolatori del colesterolo e polivitaminici. In termini di crescita, sono in forte ascesa i prodotti antitosse, anche favoriti da due stagioni invernali particolarmente intense, i regolatori del colesterolo, che continuano a crescere anche a fronte di una progressiva spinta al cost containment sulle statine rimborsate, così come i polivitaminici e i prodotti per lo stomaco.

In crescita positiva anche se meno forte rispetto alle classi precedenti, le categorie più importanti a valore dell'area nutraceutica: probiotici e integratori di minerali. Antiossidanti e lassativi sono le categorie con minor performance, pur rimanendo in territorio positivo.

- **La Nutraceutica è una categoria chiave per tutto il comparto commerciale in Farmacia.**
- **Esistono significative differenze di consumo a livello regionale.**
- **Le aziende che propongono offerta di nutraceutica in Farmacia sono le più svariate: dalle grandi aziende Pharma alle più piccole realtà locali.**
- **Probiotici, Regolatori del Colesterolo e Integratori di Minerali sono le categorie più importanti.**
- **In costante cresctia il contributo prescrittivo della classe medica.**
- **L'introduzione delle Catene di Farmacie aumenterà l'importanza di questa classe di prodotti.**

Le regioni italiane vedono forti differenze nella spesa pro capite dei nutraceutici. Per fare degli esempi, Liguria e Toscana registrano una spesa pro capite superiore a 49€, seguite da Valle d'Aosta, Veneto, Emilia Romagna, Marche e Lazio. Tra le fasce medie Lombardia, Piemonte, Friuli Venezia Giulia, Abruzzo, mentre Basilicata e Molise registrano una spesa inferiore ai 34€. Da notare che i prodotti nutraceutici hanno un prezzo medio superiore rispetto a tanti altri comparti commerciali, come l'OTC, il parafarmaco e il nutrizionale.

Il contributo prescrittivo della classe medica al mercato nutraceutico in Italia è in crescita: dal 2015 al 2017 è cresciuto del 22%, principalmente grazie a medici di base (27%), pediatri (16%) e ginecologi (14%), che tendono a prescrivere più frequentemente ai propri pazienti questo tipo di prodotti. In questo quadro va ovviamente considerato il peso prescrittivo dei medici di base per la loro significativa numerosità (c.ca 45.000 MMG in Italia). È un trend positivo per la categoria, che vede un potenziale anche in abito ortopedico e oculistico.

SCARTI DELLA FILIERA AGROALIMENTARE: UNA RISORSA SOSTENIBILE DI COMPOSTI BIOATTIVI PER LA SALUTE DELL'UOMO

Cristiana Caliceti

Dipartimento di Chimica "Giacomo Ciamician"
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

L'industria agroalimentare genera un'enorme quantità di rifiuti spesso non adeguatamente smaltiti, sia in termini ambientali che economici. Spesso questi residui sono ricchi di molecole bioattive potenzialmente utili per molte applicazioni (nutraceutici, ingredienti per cosmetici, ecc.); il recupero e l'identificazione dei componenti da tali matrici si traduce nell'ottenimento di un prodotto ad alto valore aggiunto ed ecosostenibile in un'ottica di "economia circolare".

L'obiettivo di questo progetto è stato quello di sviluppare un nuovo approccio integrato bio-analitico per l'identificazione e la valutazione della sicurezza e delle attività biologiche di peptidi provenienti da materiale di scarto della lavorazione del cavolfiore (*Brassica oleracea var. botrytis*) e da microalghe (*Tetradesmus obliquus*). Attraverso cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) sono state ottenute 12 frazioni da ogni matrice.

Gli estratti peptidici provenienti dagli scarti del cavolfiore sono stati analizzati per valutare il possibile effetto benefico sull'endotelio vasale. Dosaggi di citotossicità e vitalità cellulare su cellule HUVECs trattate con le frazioni peptidiche hanno permesso di discriminare quelle "sicure", che sono poi state analizzate per valutare l'attività antiossidante, discriminando 2 frazioni che abbassavano significativamente le specie reattive dell'ossigeno (ROS) intracellulari. Attraverso un biosensore chemiluminescente è stata determinata l'attività inibitoria sulla xantina ossidasi (XO), una delle principali fonti di ROS nelle cellule endoteliali, utilizzando l'ossipurinolo come standard, il metabolita attivo dell'allopurinolo [1]. I risultati hanno mostrato che la frazione 8 inibiva significativamente l'attività della XO, ottenendo una IC50 (concentrazione inibente il 50% dell'attività dell'enzima) paragonabile allo standard. Infine, è stata investigata l'espressione genica di diversi enzimi pro e antiossidanti, osservando che in cellule trattate con la citochina pro-infiammatoria Tumor Necrosis Factor α, l'espressione della SOD1 diminuiva significativamente ed il trattamento con la frazione 12 ne contrastava l'effetto. In aggiunta, la frazione 12 riduceva significativamente la proteina di adesione leucocitaria VCAM1, altamente espressa sull'endotelio di vasi in condizioni infiammatorie.

Tra le frazioni peptidiche provenienti dalle microalghe, abbiamo identificato invece che una, non citotossica su cellule intestinali epiteliali umane, inibiva significativamente la crescita del batterio enteropatogeno *E. Coli sierotipo O157:H7* e riduceva significativamente l'espressione del gene CXCL8 (biomarker di infiammazione) in una co-coltura di cellule intestinali epiteliali umane infettate con batteri enteropatogeni [2].

I risultati ottenuti utilizzando idonee tecniche separative combinate con tecniche bio-analtiche su modelli cellulari altamente predittivi supportano la possibilità di sfruttare gli estratti provenienti da scarti vegetali come ingredienti per prodotti funzionali e innovativi nell'industria salutistica.

- **Il riutilizzo efficiente di composti bioattivi dagli scarti vegetali rappresenta una nuova strategia per l'ottenimento di prodotti ad alto valore aggiunto e a basso impatto ambientale.**
- **I peptidi provenienti dagli scarti del cavolfiore e dalle microalghe possono essere utilizzati, previo studio clinico sull'uomo, come ingredienti per prodotti funzionali e innovativi nell'industria salutistica.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

1. Caliceti C, Calabria D and Roda A. A new sensitive and quantitative chemiluminescent assay to monitor intracellular xanthine oxidase activity for rapid screening of inhibitors in living endothelial cells. Anal Bioanal Chem. 2016;408(30):8755-8760.
2. Montone et al. Peptidomic strategy for purification and identification of potential ACE-inhibitory and antioxidant peptides in Tetradesmus obliquus microalgae. Anal Bioanal Chem. 2018;410(15):3573-3586.

I LEGUMI: FONTE PREZIOSA DI NUTRIENTI E DI COMPOSTI BIOATTIVI

Giovanni Caprioli

Ricercatore in Chimica degli Alimenti
Scuola di Scienze del Farmaco e Dei Prodotti della Salute
Università di Camerino

I legumi rappresentano una fonte importante di nutrienti quali proteine, carboidrati, oltre a fibra alimentare e sali minerali.
Hanno inoltre un basso contenuto in grassi, di tipo prevalentemente insaturo e contengono numerose molecole bioattive come polifenoli e soiasaponine con azione ipocolesterolemizzante.
Nei nostri laboratori sono state sviluppate metodiche analitiche per determinare il profilo in acidi grassi di diverse varietà di legumi (lenticchie, fagioli, ceci, piselli, etc) mediante GC-FID, oltre al quantitativo di soiasaponine I e βg tramite HPLC-MS. Di recente è stata messa a punto una nuova metodica di estrazione ed analisi di 16 polifenoli mediante HPLC-MS/MS. Lo scopo di questo lavoro è stato in primis quello di quantificare queste importanti molecole bioattive in diversi legumi per promuovere un loro più ampio consumo. Inoltre sono stati preparati degli estratti di lenticchie ricchi di soiasaponine ed è stata testata l'azione ipocolesterolemica in uno modello animale, valutando quantitativamente il contenuto degli acidi biliari espulsi con le feci, per investigarne l'eventuale meccanismo d'azione. Tale studio è attualmente oggetto di un'applicazione brevettuale.
I risultati ottenuti mostrano che gli acidi grassi principali nei legumi sono di tipo insaturo. Nei fagioli abbiamo un tenore di PUFA che si aggira sul 65%, nelle lenticchie 55% circa. In queste ultime, particolarmente interessante è il rapporto n-6/n-3 che è di 4:1, valore ottimale secondo le tabelle dei LARN (Livelli di Assunzione Raccomandata di Nutrienti per la popolazione italiana). Il contenuto di polifenoli è molto alto nei fagioli (media nei vari campioni analizzati di 117 mg/kg) e lenticchie (99.2 mg/kg), e comunque sono solitamente presenti ad alte concentrazioni in quelli di colore scuro.
Per quanto riguarda lo studio sotto brevetto, possiamo dire che al termine del trattamento con estratto di lenticchie, i livelli ematici di colesterolo dei ratti trattati sono stati significativamente inferiori (17%) rispetto ai controlli ($p<0.05$).
Inoltre nei ratti ipercolesterolemici trattati con l'estratto vi è un significativo aumento dell'espulsione di acidi biliari rispetto ai ratti ipercolesterolemici trattati con il veicolo (acqua).
Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante consisterebbe quindi in un'aumentata escrezione di acidi biliari, per mancato riassorbimento nel circolo entero-epatico; di conseguenza il colesterolo endogeno viene impiegato per la nuova sintesi degli acidi biliari. In conclusione, i legumi sono una fonte di importanti nutrienti e di molecole bioattive ad effetto nutraceutico.

- **I legumi sono una fonte importante di nutrienti e di sostanze bioattive.**
- **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 contenuto di polifenoli è molto alto nei fagioli e nelle lenticchie.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Caprioli G, Giusti F, Ballini R, Sagratini G, Donat PV, Vittori S, Fiorini D. Lipid Nutritional Value of Legumes: Evaluation of Different Extraction Methods and Determination of Fatty Acid Composition. Food Chemistry. 2016; 199, 965-971.
- Giusti F, Caprioli G, Ricciutelli M, Vittori S, Sagratini G. Determination of fourteen polyphenols in pulses by high performance liquid chromatography-diode array detection (HPLC-DAD) and correlation study with antioxidant activity and colour. Food Chemistry. 2017, 221, 689–697.

DOCUMENTO DI INDIRIZZO FEDERSALUS PER LO STANDARD QUALITATIVO DEI PRODOTTI

Massimiliano Carnassale

Direttore generale
FederSalus
Associazione nazionale produttori e distributori prodotti salutistici

Il mercato nazionale degli integratori alimentari esprime un valore di sell out di circa € 3.000 milioni. Le dimensioni raggiunte e la diffusione dei consumi (sono stimati circa 32 milioni di consumatori) implicano la formulazione e la commercializzazione di prodotti di indubbia *value*.
Concorrono all'obiettivo un rigoroso quadro normativo, i criteri di indirizzo delle Autorità nazionali (es. le norme di buone pratiche di fabbricazione di prossima pubblicazione) e l'impegno di FederSalus a promuovere best practice produttive, come ad esempio il Paper sulla formulazione ed il Manuale di corretta prassi igienica per il settore (ufficialmente approvato dal Ministero della Salute). Lo sviluppo di un prodotto deve quindi attraversare vari processi di controllo di qualità e sicurezza per assicurare la produzione di integratori efficaci e sicuri. Il Paper associativo ha lo scopo di fornire una descrizione del processo di riferimento per lo sviluppo di un integratore di qualità. FederSalus raccomanda una particolare attenzione alla gestione delle materie prime, alla definizione di un rigoroso piano analitico (anche sul prodotto finito) ed alla qualifica dei fornitori. I piani di stabilità e le relative analisi sono un requisito essenziale dello sviluppo formulativo insieme alla valutazione della forma di somministrazione (ad esempio compressa, polvere, liquido) ed il relativo packaging in funzione delle materie prime scelte e della destinazione del prodotto.

- **Il quadro normativo dispone le regole ineludibili per il controllo della sicurezza degli integratori alimentari.**
- **Il Position Paper FederSalus fornisce una descrizione delle best practice per lo sviluppo di un integratore di qualità.**
- **Particolare attenzione viene posta sul controllo delle materie prime, la qualifica dei fornitori e lo sviluppo formulativo.**

DIETA CHETOGENETICA E CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

Roberto Cesareo

Endocrinologo
Responsabile ambulatorio Malattie Metaboliche
Ospedale "S.M.Goretti", Latina

L'obesità è considerata oggigiorno una vera e propria pandemia che si correla ad una elevata mortalità e morbilità soprattutto a causa di una aumentata incidenza di eventi cerebro e cardiovascolari. L'incongrua assunzione di zuccheri costituisce un indubbio fattore di rischio pro-aterogeno come dimostrato da una incontrovertibile numerosità di dati di elevata evidenza scientifica.

La chirurgia bariatrica nei soggetti grandi obesi dovrebbe costituire il gold standard ma i costi ancora elevati e gli effetti collaterali non consentono un estensione diffusa della metodica.

Così anche l'approccio farmacologico nella terapia del paziente obeso ha ancora, a tutt'oggi, dati cost-effective non lusinghieri. Pertanto, l'approccio nutrizionale rimane ancora oggi l'armamentario terapeutico più corretto da utilizzare. Le VLCD (very low caloric diet) sono diete fortemente ipocaloriche (circa 800 Kcal/die), solitamente normoproteiche che trovano sempre più una validata applicazione nel paziente obeso e affetto da morbilità cardiovascolari. Queste diete, consentono rispetto alle diete ipocaloriche convenzionali, un più rapido calo ponderale, una maggior preservazione della massa magra e determinano, verosimilmente per il meccanismo annesso della chetosi controllata, un minor senso della fame.

- **L'obesità è una vera e propria pandemia che si associa ad elevata mortalità e comorbilità.**
- **Il corretto approccio nutrizionale rimane a tutt'oggi il gold standard. Le diete a bassissimo contenuto calorico chetogeniche hanno documentate prove di efficacia sulla riduzione del calo ponderale anche a medio e lungo termine.**
- **Sono sempre più numerosi i dati di evidence-based che testimoniamo l'efficacia di questo approccio nutrizionale in merito al miglioramento di numerosi parametri cardio-vascolari tanto da validarne il loro utilizzo nei pazienti obesi affetti da diabete mellito tipo 2 e/o con altre comorbilità cardiovascolari (ipertensione, dislipidemie, OSAS).**
- **È auspicabile che in futuro si possano organizzare sempre più numerosi trial clinici volti ad evidenziare l'efficacia della riduzione di queste diete su end-point cardiovacolari strong quali la riduzione degli eventi cardio e cerebrovascolari.**

Studi meta-analitici a lungo termine hanno validato l'efficacia di questo approccio dietetico nella capacità di indurre e mantenere un significativo calo ponderale.

Sempre più sono, inoltre, gli studi clinici a supporto dell'efficacia di queste diete sulla riduzione di fattori di rischio cardiovascolari.

Infatti c'è concordanza di dati, dalla disamina dei dati della letteratura, sull'efficacia della riduzione dei valori pressori, dei livelli dei trigliceridi, dell'elevazione del colesterolo HDL e del miglioramento dei parametri glicemici (riduzione dell'emoglobina glicosilata in particolare).

Dati contrastanti ci sono in merito ad una effettiva riduzione dei valori di colesterolo totale e LDL anche se probabilmente l'effetto benefico netto è sempre presente, in quanto in tali condizioni si rileva una modificazione strutturale delle LDL con riduzione delle LDL piccole che hanno un chiaro effetto pro-aterogeno. Inoltre, nel corso di tali diete si rilevano anche mo-

dificazioni strutturali cardiache valutate all'ecocardiogramma che, in ultima analisi, sono testimoni di un miglioramento delle performances miocardiche.
Per la molteplicità di dati comprovanti l'efficacia sulla riduzione dei parametri cardiovascolari, queste diete sono state autorizzate anche come primo step nel paziente obeso affetto da diabete mellito tipo 2, nel paziente obeso che si approcci alla chirurgia bariatrica o nei soggetti obesi affetti da Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in cui è più auspicabile la necessità di un più rapido calo ponderale.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

1. Tian Hu, Katherine T. Mills, Lu Yao et al. Swystematic Reviews and Meta- and Pooled Analyses. Effects of Low-Carbohydrate Diets Versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials Effects of Low-Carbohydrate Diets Versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. Am J Epidemiol. 2012;176(Suppl):S44–S54
2. F. L. Santos, S. S. Esteves, A. da Costa Pereira et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Obesity reviews (2012) 13, 1048–1066
3. Nassib Bezerra Bueno, Ingrid Sofia Vieira de Melo, Suzana Lima de Oliveira et al. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. British Journal of Nutrition 2013, 110, 1178–1187

PRESENTAZIONE DOCUMENTI IN SVILUPPO CON LA SOCIETÀ ITALIANA IPERTENSIONE ARTERIOSA (SIIA)

Arrigo F.G. Cicero

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

La commercializzazione dei nutraceutici in Italia è regolata da leggi specifiche che garantiscono (entro certi limiti) che i prodotti commerciali non possano contenere componenti tossici e/o a dosi potenzialmente pericolose per l'uomo né promettere direttamente effetti sulla salute non chiaramente dimostrati sull'uomo (effetti vantabili solo per alcuni componenti e definiti dal Ministero della Salute e/o dall'Ente Europeo per la Sicurezza Alimentare). Tuttavia spesso le aziende includono in prodotti combinati un componente con un claim salutistico autorizzato per vantare l'efficacia di un prodotto, affidando la caratterizzazione del proprio prodotto ad altri componenti di cui legalmente non si può necessariamente vantare una proprietà specifica ma che dovrebbero in teoria "migliorare" il prodotto. In questo contesto il mercato si satura di prodotti non necessariamente efficaci, con razionale farmacologico non sempre chiaro e spesso non clinicamente testati. In questo contesto la Società Italiana di Nutraceutica ha iniziato l'anno scorso a collaborare con diverse società scientifiche per redigere documenti di consensus che classifichino le evidenze cliniche a supporto di nutraceutici singoli o combinati per la gestione di disturbi comuni potenzialmente gestibili con approccio nutraceutico. Sono quindi già stati pubblicati un documento di consensus nazionale ed uno internazionale sui nutraceutici ad azione ipolipemizzante e sulle relative associazioni.

La Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA) è stata una delle prime firmatarie di questo documento ed è stata intrapresa una collaborazione che ha portato subito dopo alla redazione di un documento di consensus sui nutraceutici ad azione antipertensiva (un mercato ancora molto ristretto in Italia, per la mancanza di players maggiori che vi abbiano investito, ma con un potenziale epidemiologico molto importante). Infatti, esistono numerosi nutraceutici di comprovata azione antipertensiva, la cui efficacia è supportata per lo più da meta-analisi di studi clinici controllati. Per ognuno di essi vi sono indicazioni specifiche, range di dosi efficaci e talora alcune controindicazioni relative che è bene sia note ad esperti ed utilizzatori.

Fra le sostanze classificate vi sono: potassio, magnesio, calcio, vitamina C, antiossidanti stabili (flavanoli del cacao, resveratrolo, coenzima Q10, licopene), melatonina a lento rilascio, e succo di barbabietola. I sali di magnesio rappresentano sicuramente i nutraceutici con azione antipertensiva visibile nel range di dosi legalmente utilizzabili come integratori col miglior rapporto costo-efficacia e con rarissime controindicazioni relative.

Gli antiossidanti stabili sono spesso gravati da costo relativamente importante delle materie prime e necessità di formulazioni farmaceutiche che ne migliorino la biodisponibilità. La melatonina è il miglior presidio terapeutico per la gestione dell'ipertensione notturna, ma a dosi da farmaco (da 2 mg/die in su). In corso di sviluppo collaborativo con SIIA vi è anche un documento sull'approccio pre-farmacologico alla gestione dell'iperuricemia lieve-moderata, ove il supporto di letteratura ed il numero di nutraceutici trattati è molto inferiore rispetto a quanto disponibile per dislipidemie ed ipertensione arteriosa.

Tuttavia è necessario impostare il discorso con chiarezza in funzione ancora una volta dell'importante impatto epidemiologico del disturbo e la relativa scarsa disponibilità di approcci terapeutici ben tollerati e/o economici.

- **Esistono numerosi nutraceutici di comprovata efficacia antipertensiva nell'uomo.**
- **È necessario conoscerne dosaggi, indicazioni elettive e controindicazioni relative.**
- **La Società Italiana Nutraceutica (SINut) sta collaborando con la Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA) per razionalizzare le conoscenze esistenti.**

BIBLIOGRAFIA

- Borghi C, **Cicero AF.** Nutraceuticals with clinically detectable blood pressure lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *British Journal Clinical Pharmacology* 2017;**83(1)**:163-171.
- Sirtori CR, Arnoldi A, **Cicero AF.** Nutraceuticals for blood pressure control. Ann Med. 2015;47(6):447-56.

IPERURICEMIA MODERATA: DAL RISCHIO CARDIOVASCOLARE ALLA "SOLUZIONE" NUTRACEUTICA

Arrigo F.G. Cicero

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

L'iperuricemia massiva è un noto fattore di rischio per lo sviluppo di gotta. Tuttavia una crescente mole di letteratura clinica suggerisce che l'iperuricemia moderata (fra 6 ed 8 mg/dL per l'uomo e fra 5 e 8 nella donna) costituisca un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari e loro recidiva, diabete di tipo 2 ed insufficienza renale cronica. La dieta sembra avere poco impatto sull'iperuricemia moderata, anche perché non è stato ancora completamente definito un pattern dietetico ipouricemizzante e le indicazioni generali fornite sono quelle usualmente consigliate per la prevenzione cardiometabolica. Numerosissimi principi attivi di origine naturale inibiscono la sintesi della xantina-ossidasi (enzima chiave nella produzione di acido urico) in vitro, ma pochi ad oggi sono stati testati in trials clinici controllati per la loro attività ipouricemizzante nell'uomo. La vitamina C è uno dei principi nutrizionali che sembra maggiormente influenzare il metabolismo dell'acido urico. Una meta-analisi di 13 studi randomizzati controllati ha infatti dimostrato un significativo effetto ipouricemizzante di vitamina C. La riduzione dell'uricemia mediata da vitamina C è principalmente da ricondurre al suo effetto uricosurico ascrivibile ad una inibizione competitiva del sistema di scambio anionico a livello del tubulo prossimale del nefrone e all'inibizione di uno specifico recettore (URAT1) presente a livello dell'orletto a spazzola delle cellule del tubulo prossimale. Da un punto di vista epidemiologico anche il consumo di alimenti ad alto contenuto in polifenoli è associato a minori livelli di uricemia, probabilmente per una doppia azione di riduzione dello stress ossidativo sistemico e di inibizione diretta della xantina-ossidasi. Purtroppo nella maggior parte dei casi questo dato epidemiologico è confermato in modelli preclinici, ma non in studi clinici controllati. Fra i polifenoli isolati meglio studiati per l'attività ipouricemizzante in studi clinici randomizzati ricordiamo i polifenoli della mela e la quercetina. Di recente il "*Pilot, double blind, placebo-controlled, randomized study to assess the effects of a COmbination of Nutraceutics on serum Uric Acid concentration 90 (PICONZ-UA Study)*" ha dimostrato l'efficacia di una combinazione fissa di estratti secchi di Ginkgo biloba (titolato in campferolo), Scutellaria (titolato in baicalina), e caffè verde (titolato in acido clorogenico e caffeina) ha dimostrato un significativo miglioramento a breve termine dell'uricemia in paziente affetti da iperuricemia lieve-moderata, senza alcun effetto collaterale evidente. Quindi l'approccio nutraceutico, associato ad una dieta finalizzata alla riduzione del rischio cardiometabolico globale può contribuire ad un significativo miglioramento dell'uricemia, quantificabile in circa 1 mg/dL, variazione sufficiente ad ottimizzare i livelli di acido urico nella maggior parte dei soggetti affetti da iperuricemia di entità lieve-moderata, evitando la necessità di un trattamento farmacologico ad hoc. Studi di maggiore durata su campioni di dimensioni maggiori sono necessari per confermare i risultati clinici preliminari.

- **Molti nutraceutici hanno dimostrato di avere effetti ipouricemizzanti in modelli in vitro ed in vivo, ma pochi nell'uomo.**
- **Fra quelli attivi nell'uomo da segnalare la vitamina C ed i polifenoli (specie i polifenoli della mela e la quercetina).**
- **Un approccio alternativo è lavorare sulla riduzione dello stress ossidativo sistemico con flavonoidi antiossidanti per inibire indirettamente la sintesi di acido urico.**

BIBLIOGRAFIA

- Borghi C, **Cicero AF.** Serum Uric Acid and Cardiometabolic Disease. Another Brick in the Wall? Hypertension 2017; **69(6)**:1011-1013.
- Caliceti C, Calabria D, Roda A, **Cicero AF.** Fructose intake, serum uric acid and cardiometabolic disorders: a critical review. Nutrients. 2017;**9(4)**. pii: E395.

LA CONDROPROTEZIONE DELLO SPORTIVO

Arrigo F.G. Cicero

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

L'osteoartrosi è una patologia cronico-degenerativa che ha spesso origine in un età molto precoce rispetto a quella di comparsa delle sue manifestazioni cliniche più classiche (dolore e limitazione funzionale). Fra le principali cause dell'osteoartrosi vi sono micro- e macro-traumi ripetuti, tipici di chi svolge attività sportiva, specie se non controllata da personale esperto. Di conseguenza la condroprotezione è particolarmente utile nello sportivo, specie quando eseguita in età giovane-adulta.

Infatti, condizione principale perché la condroprotezione sia efficacia è che a livello articolare la cartilagine, per quanto lesa, sia ancora presente e vitale. La finalità della condroprotezione nutraceutica è quindi da un lato quella di preservare la salute della cartilagine per prevenire (o almeno rallentare) lo sviluppo di osteoartrosi, e dall'altro quello di ridurre la sintomatologia dolorosa preservando o migliorando la funzionalità articolare.

- **L'osteartrosi è una patologia cronico-degenerativa che ha inizio in età giovanile ed è aggravata da micro- e macro-traumi sportivi.**
- **Alcuni nutraceutici possono rallentare il decorso della malattia e ridurre sintomatologia dolorosa e perdita di funzionalità associate.**
- **È fondamentale però che il trattamento sia cronico e continuativo e comunque per cicli lunghi (>3 mesi).**

I nutraceutici condroprotettori più studiati sono glucosamina, condroitina e metilsulfonilmetano. In particolare l'efficacia clinica di glucosamina e condroitina nel ridurre la sintomatologia e la perdita di funzione correlata all'osteoartrosi sono comprovati da ampie meta-analisi di decine di trials clinici controllati in doppio cieco, tanto che anche la Mayo Clinic suggerisce di intraprendere la condroprotezione con queste molecole giudicando buono/ottimo il livello di supporto scientifico disponibile. L'efficacia del metilsulfonilmetano è supportata da meno trials, ma il suo effetto si è dimostrato additivo rispetto a quello di glucosamina e condroitina. Di recente sono stati pubblicati anche report suggestivi di una certa efficacia clinica di acido ialuronico e collagene di tipo 2 somministrati per via orale, però sono necessarie ulteriori conferme per suggerirne un più ampio impiego, specie come monocomponenti. Usualmente tutti questi nutraceutici sono molto ben tollerati, salvo intolleranza individuale. Specie quando il dolore è frequente o costante, per migliorare la compliance al trattamento (spesso scarsa perché i condroprotettori sono efficaci sul medio termine) è possibile accelerare la percezione di benessere aggiungendo nelle formulazioni combinate nutraceutici ad azione direttamente antinfiammatoria come la curcumina e/o gli acidi boswellici. La curcumina infatti, oltre ad avere azioni centrali di tipo antidepressivo, inibisce direttamente NfKb, agendo quindi ad ampio spettro sulla riduzione dell'infiammazione in senso lato, mentre gli acidi boswellici sono inibitori selettivi della Lipoossigenasi-5, enzima chiave nella sintesi di leucotrieni coinvolti tipicamente nell'infiammazione articolare. Ancora una volta, entrambi questi nutraceutici sono usualmente molto ben tollerati. Questo approccio nutraceutico alla gestione della condroprotezione nel soggetto sportivo (e non solo) può quindi consentire di ridurre l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei e/o dei corticosteroidi, e di conseguenza l'impatto che questi possono avere in termini di effetti collaterali gastrici e cardiovascolari. È tuttavia essenziale che l'utilizzo dei prodotti combinati con nutraceutici antinfiammatori non comporti un sovraccarico articolare non calibrato del soggetto sportivo che, sentendo meno dolore, ha usualmente la tendenza a riproporre lo stesso schema di allenamento che il dolore gli impediva di affrontare.

BIBLIOGRAFIA

- Castrogiovanni P, Trovato FM, Loreto C, Nsir H, Szychlinska MA, Musumeci G. Nutraceutical Supplements in the Management and Prevention of Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2016;17(12). pii: E2042.
- Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2018;52(3):167-175.

IMMUNOSTIMOLANTI PER LO SPORTIVO: QUALI PROVE CLINICHE?

Alessandro Colletti

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

Da diversi anni è ormai noto che lo stress psicologico, fisico e ambientale, associato ad uno squilibrio dietetico e/o ad altre componenti dello stile di vita tra le quali una bassa qualità del sonno, possono incidere negativamente sul sistema immunitario dello sportivo, sia esso professionista o dilettante. In tal senso, il supporto con alcuni nutraceutici è stato studiato da diversi gruppi di ricerca. Partendo dai probiotici, alcuni ceppi specifici si sono dimostrati un ottimo adiuvante nel ridurre l'infiammazione sistemica di basso grado, responsabile dell'aumento di metaboliti infiammatori e dell'attivazione di risposte immunitarie sia specifiche che aspecifiche responsabili verosimilmente di una riduzione della performance e della manifestazione di sintomi più o meno specifici sia di natura gastrointestinale (diarrea, stipsi, gonfiore e disturbi addominali) che extra-intestinale (es. astenia, stanchezza).

- **Esiste un potenziale razionale per l'immuno-modulazione "nutraceutica" sia nello sportivo agonista sia nello sportivo amatoriale.**
- **Nutraceutici potenzialmente efficaci sono i beta-glucani, le vitamine D e C, alcune piante adattogene, alcuni ceppi probiotici ed alcuni polifenoli.**
- **Gli RCTs a disposizione sono stati condotti prevalentemente su piccole popolazioni campionarie e su tipologie di soggetti estremamente variabili: in tal senso, vi è una grande necessità di nuovi RCTs su popolazioni selettive di sportivi per rafforzare le evidenze promettenti ma preliminari attualmente a disposizione.**

Diversi RCTs hanno dimostrato che le IgA salivari si riducono dopo un'intensa sessione di esercizio fisico e che la riduzione delle IgA salivari è associata ad un aumento del numero di giorni sintomatici di infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI) post-esercizio. La supplementazione con B-glucano in particolare nel post-maratona, potrebbe ridurre significativamente il rischio di URTI oltre a migliorare le concentrazioni di IgA salivari. Anche l'echinacea, qualora supplementata in forma standardizzata e titolata (echinacosidi) può avere un impatto significativo nella riduzione del rischio di URTI o di complicanze relative tra le quali otiti, polmoniti e tonsilliti. I flavonoidi, tra cui quelli del cacao, presentano proprietà immunomodulanti agendo soprattutto nella riduzione parallela di immuno-marcatori infiammatori (IL-6, TNF-alfa, Interferone-gamma). In aggiunta, esercitano attività migliorative della stiffness vascolare. Il colostro bovino, può rappresentare una valida opzione di trattamento in quei soggetti immunodepressi, che praticano sport di endurance: in questi casi infatti, questo nutraceutico ha dimostrato di ridurre il rischio di infezioni, migliorando la funzionalità immunitaria probabilmente grazie alla presenza di peptidi bioattivi che resistono ai processi digestivi. Un ormone estremamente importante nell'individuo in senso lato, ed in particolare nello sportivo è la vitamina D.

Infatti, bassi livelli plasmatici di tale molecola, oltre ad essere stati associati ad un aumento del rischio di infortuni e del rischio cardiovascolare, sono stati correlati a bassi livelli di IgA salivari e quindi ad una maggiore incidenza di URTI.

In aggiunta è ormai evidente il ruolo chiave della vitamina D nella produzione di citochine antinfiammatorie, nella riduzione del rilascio dalle cellule dendritiche e dai monociti di IL-1, -6, -8, -12, TNF-alfa, nell'aumento del rilascio di defensine, catelicidine, della chemotassi e della risposta antimicrobica di natura innata, nella modulazione dell'attività delle cellule natural killer e dell'aumento della produzione di specie ROS all'interno dei fagociti.

Infine, a dosaggi >1 g/die, la vitamina C ha mostrato di migliorare l'immunodepressione linfocitaria indotta dall'overtraining, l'incidenza, la durata e la severità di URTI e di attenuare l'aumento dei livelli plasmatici di citochine proinfiammatorie (dosaggi >1 g/die).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. Immunol Cell Biol. 2016;94(2):117-23.
- Pae M, Wu D. Nutritional modulation of age-related changes in the immune system and risk of infection. Nutr Res. 2017;41:14-35.

"DISBIOSI INTESTINALE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: VALORE CLINICO ED ECONOMICO DELL'INTERVENTO NUTRACEUTICO"

Giorgio L. Colombo

Docente di Organizzazione Aziendale, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Pavia e Direttore Scientifico S.A.V.E. - Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

L'aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media della popolazione, l'attenzione maggiore nei confronti della prevenzione e quindi del benessere derivante da stili di vita e alimentari corretti, insieme allo sviluppo delle moderne tecnologie alimentari, hanno incentivato l'interesse per i nutraceutici e stimolato la ricerca in quest'area verso nuovi campi di applicazione. Oltre ai benefici clinici, i prodotti nutraceutici possono giocare un ruolo importante sul contenimento dei costi sanitari quando adottati per la prevenzione e controllo di specifiche patologie ad alto impatto socioeconomico.

La determinazione dell'efficacia, appropriatezza e costo-efficacia dei prodotti nutraceutici diventa, quindi, un elemento importante per influenzare le scelte di policy in campo nutraceutico.

Promuovere la prevenzione tramite l'uso di questi prodotti ha come conseguenza la diminuzione dei costi socio-sanitari dovuti in particolare alla cura e ai ricoveri, aspetto estremamente importante in caso di patologie croniche. A sostegno di tali asserzioni la letteratura internazionale conferma il valore anche economico del nutraceutico per i Sistemi Sanitari. Sono interessanti in questo senso, a titolo di esempio, i benefici clinici ed economici dell'impiego di acido folico nella prevenzione dei difetti del tubo neurale (spina bifida) e del trattamento dietetico conservativo nella malattia renale cronica tramite diete ipoproteiche ed eventuale supplementazione (con chetoanaloghi e amminoacidi essenziali).

Un ulteriore categoria di prodotti nutraceutici in rilievo è rappresentata dai prebiotici, il cui uso sta incontrando un impiego sempre più ampio. Recenti studi hanno evidenziato come squilibri a livello del microbiota intestinale possano incidere significativamente sullo stato di salute ed essere associati alla presenza di patologie cardiovascolari e metaboliche sistemiche. Sulla base di questi presupposti l'impiego dei prebiotici, in quanto in grado di modulare la microflora intestinale, è stato individuato come uno strumento di prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Secondo i risultati di una recente analisi nutra-economia il potenziale risparmio che si generebbe per il Sistema Sanitario Nazionale nell'arco temporale di 10 anni a seguito dell'uso dei prodotti nutraceutici nell'ipercolesterolemia ammonterebbe a circa 116 milioni di euro, che si tradurrebbe, pertanto, in un risparmio annuo di circa 11,6 milioni di euro. Se l'intento è quello di spostarsi dalla medicina tradizionale alla medicina preventiva e dalla promozione del farmaco a quella della salute, i prodotti nutraceutici potrebbero risultare utili per la riduzione dell'incidenza di importanti patologie croniche e/o delle loro complicanze e comportare, quindi, un reale risparmio per il Sistema Sanitario.

- **I prodotti nutraceutici stanno assumendo un importante posizione come strumento di contenimento dei costi sanitari in virtù dell'efficacia clinica dimostrata nella prevenzione di patologie croniche dal rilevante peso socio-economico.**
- **Presentandosi come ulteriore strumento di controllo della patologia, il nutraceutico offre opportunità alternative di gestione del paziente in grado anche di ridurre i costi per il Sistema Sanitario.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders.Nutrients 2016; 8(3): 173.
- La nutraceutica in Italia: a che punto siamo. Focus su utilizzo rischio-beneficio e costo-efficacia dei farmaci e sulle politiche sanitarie. Numero monotematico Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2017; 9 (1), marzo 2017

NUTRACEUTICI AD AZIONE EUGLICEMIZZANTE: LE EVIDENZE CLINICHE

Giuseppe Derosa[1,2,3] MD, PhD, FESC

[1]Ambulatori di Diabetologia, Malattie Metaboliche e Dislipidemie - Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia
[2]Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia
[3]Centro per la Prevenzione, Sorveglianza, Diagnosi e Terapia delle Malattie Rare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Dopo opportuni accertamenti per classificare la disglicemia, il primo intervento da proporre al paziente è un adeguato stile di vita.
Quando questo non è sufficiente, si può ricorrere all'uso di nutraceutici ad azione ipoglicemizzante ed insulino-sensibilizzante. Berberis aristata, per esempio, è una pianta medicinale appartenente alla famiglia delle Berberidaceae, che ha dimostrato di avere diversi effetti benefici tra i quali un'azione anti-iperglicemica, ipolipemizzante ed anti-ossidante.
Uno studio condotto dal nostro gruppo ha dimostrato che la somministrazione di Berberis aristata/Sylibum marianum in pazienti dislipidemici ha portato ad un miglioramento della secrezione insulinica dopo test al glucagone e ad una riduzione delle citochine tipiche dell'insulino-resistenza. Un altro nutraceutico ad azione ipoglicemizzante è una miscela di alghe e cromo picolinato.
Le alghe coinvolte sono Ascophyllum nodosum e Fucus vesiculosus, due alghe brune della famiglia delle Fucaceae che contribuiscono all'equilibrio del peso corporeo. Il cromo, invece, contribuisce al mantenimento dei normali livelli di glucosio nel sangue.
Questo nutraceutico determina un'azione di blocco non competitivo e reversibile degli enzimi alfa-amilasi e alfa-glucosidasi determinando un rallentamento dell'assorbimento e della digestione dei carboidrati, determinando la riduzione della glicemia post-prandiale.
Questo è stato dimostrato anche nell'uomo, in particolare in due nostri studi coinvolgenti, rispettivamente, pazienti disglicemici o pazienti diabetici di tipo 2.
In entrambi gli studi abbiamo osservato una riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale dopo 6 mesi di trattamento con il nutraceutico, non osservate con placebo (dati in fase di pubblicazione). Anche gli Omega-3 hanno dimostrato un'azione ipoglicemizzante.
In uno studio condotto dal nostro gruppo, abbiamo dimostrato che assumere omega-3 alla dose di 3 g al giorno, porta ad una riduzione dei valori di glicemia e dell'indice HOMA in soggetti disglicemici, riducendo i casi di passaggio a diabete rispetto a placebo e aumentando i casi di ritorno ad uno stato di euglicemia. Altri due nutraceutici con azione ipoglicemizzante sono Psyllium e Gomma di Guar.
In letteratura sono stati pubblicati diversi studi sugli effetti positivi di Psyllium e Gomma di Guar; per esempio Derosa et al. ha pubblicato uno studio di 6 mesi somministrando Psyllium o Gomma di Guar

- **L'insulino-resistenza è una condizione caratterizzata da una diminuita capacità delle cellule degli organi periferici a rispondere al segnale fisiologico insulinico.**
- **Il primo intervento da proporre al paziente è un adeguato stile di vita. Quando questo non è sufficiente, si può ricorrere all'uso di nutraceutici ad azione ipoglicemizzante ed insulino-sensibilizzante.**
- **Tra i nutraceutici che hanno dimostrato di avere un'evidenza clinica come ipoglicemizzanti ed insulino-sensibilizzanti possiamo annoverare Berberis Aristata, Ascophyllum nodosum, Fucus vesiculosus, Omega-3, Psyllium, Gomma di Guar e Acido Alfa Lipoico.**

3.5 gr tre volte al giorno prima dei pasti principali: entrambi hanno migliorato significativamente la glicemia e l'indice HOMA.
Da non dimenticare, infine, l'Acido Alfa Lipoico, che prende parte ad alcune reazioni enzimatiche coinvolte nel metabolismo del glucosio.
Lo studio condotto dal nostro gruppo ha valutato gli effetti di un integratore alimentare a base di Acido Alfa Lipoico o placebo sul controllo glico-metabolico in pazienti diabetici di tipo 2, dimostrando una riduzione della glicemia a digiuno, post-prandiale e dell'emoglobina glicata con Acido Alfa Lipoico rispetto al basale, e al placebo.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

1. 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.
2. 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.
3. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Borghi C, Maffioli P. Effects of n-3 PUFAs on fasting plasma glucose and insulin resistance in patients with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. Biofactors 2016; 42(3): 316-322.
4. Derosa G, D'Angelo A, Romano, D, Maffioli P. Clinical trial about a food supplement containing alpha lipoic acid on oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. Int J Mol Sci 2016; 17(11).

FARMACOCINETICA DEI NUTRACEUTICI E STRUTTURAZIONE DI UN PRODOTTO EFFICACE

Francesco Di Pierro

Direttore Scientifico, Velleja Research, Milano

Si è soliti definire la biodisponibilità orale di una sostanza quella percentuale di composto in grado, dopo somministrazione orale, di raggiungere la circolazione plasmatica, paragonando tale valore a quello ottenuto da un'equi-ponderale somministrazione endovenosa. La maggior parte delle biomolecole endogene (con qualche eccezione) mostra parametri farmacocinetici accettabili.

Lo stesso non può essere certamente detto per i principi attivi di origine fitoterapica essendo questi caratterizzati da una scarsa, talvolta nulla, biodisponibilità orale. Basti pensare a sostanze assolutamente "celebri" e facilmente reperibili anche nelle piante alimentari come la curcumina, gli antociani o il resveratrolo, o a sostanze reperibili più esclusivamente in piante medicinali come la berberina, assorbite, tutte, per valori spesso inferiori anche all'1% della dose somministrata. La ragione di un dato cinetico così deludente ha molte spiegazioni, tra le quali la possibile instabilità chimica in succo gastrico e/o enterico, il metabolismo degradativo a cui le sostanze fitoterapiche vengono sottoposte per azione del microbiota intestinale, il ruolo svolto dai citocromi intestinali ed epatici e il lavoro di ri-estrusione enterocitaria dovuta ai sistemi proteici delle ATP-Binding Cassette (ABC). Solo quindi un approccio formulativo in grado di tenere in forte considerazione tutti questi aspetti può migliorare la scarsa biodisponibilità del fitoterapico. Va comunque sottolineato come in alcuni casi si possa invece sfruttare l'incapacità del fitoterapico a raggiungere con efficienza la circolazione plasmatica. L'impatto infatti del microbiota sul fitoterapico è certamente di tipo degradativo, ma da tale interazione spesso il microbiota stesso ne esce potenziato con importanti conseguenze per la salute dell'ospite.

- **I nutraceutici fitoterapici sono caratterizzati da uno scarso profilo farmacocinetico.**
- **Solo un approccio formulativo mirato può migliorare tale parametro.**
- **Per alcuni fitoterapici uno scarso assorbimento ne favorisce gli aspetti di interazione con il microbiota dell'ospite.**

Akkermansia muciniphila ad esempio viene amplificata dalla somministrazione di berberina e per risposta si osserva l'ispessimento del muco intestinale a cui segue una minor permeazione di LPS. Tale minor permeazione riduce l'infiammazione di basso grado che, quando esistente, alimenta epato-steatosi, insulino-resistenza, e sindrome metabolica. Tutti disordini nei quali la berberina è descritta avere effetto.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Di Pierro F. Roles of chemical complexity and evolutionary theory in some hepatic and intestinal enzymatic systems in chemical reproducibility and clinical efficiency of herbal derivatives. ScientificWorldJournal. 2014;2014:732045
- Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(22):9066-71.

LA RIEDUCAZIONE DIETETICA DOPO UN APPROCCIO CHETOGENICO

Maurizio Fadda

S.C. Dietetica e Nutrizione Clinica
Città della Salute e della Scienza di Torino

Diete a bassissimo contenuto di carboidrati o diete chetogeniche sono in uso dagli anni '20 come terapia per l'epilessia e sono in grado, in alcuni casi, di eliminare completamente l'utilizzo di farmaci. Dagli anni '60 in poi le diete chetogeniche vengono regolarmente utilizzate per il trattamento dell'obesità. Più recentemente hanno dimostrato il loro potenziale terapeutico in numerose patologie, ad esempio il diabete, sindrome metabolica, patologie neurologiche, in previsione di chirurgia bariatrica e come coadiuvante nel trattamento dei tumori durante chemio e/o radioterapia. Se i protocolli relativi all'utilizzo delle Very Low Calorie Diet (VLCD) chetogeniche sono sufficientemente standardizzati, sia utilizzando prodotti naturali che con i "*meal replacements*" ed anche dal punto di vista della sicurezza di utilizzo e supplementazione secondo le linee guida dell'EFSA, si discute ancora molto su come implementare il periodo di transizione dalla uscita della chetosi ad una impostazione di sana alimentazione mediterranea secondo le più recenti linee guida. Si può dire che, attualmente, il razionale della fase di transizione è costruito più sulla esperienza clinica dei terapeuti che utilizzano questa impostazione dietetica chetogenica, che su evidenze cliniche pubblicate sulla letteratura scientifica a tutt'oggi molto carenti, per non dire completamente assenti. Alcuni studi dimostrano che probabilmente la durata della fase di transizione e i vari livelli di gradualità nell'aumento calorico e nella reintroduzione dei carboidrati potrebbero essere legati a migliori risultati nel mantenimento non solo del peso a lungo termine, ma anche al miglioramento di tutti i parametri metabolici legati al calo ponderale. Vi è quindi la necessità di riprendere l'apporto calorico in modo graduale, soprattutto allo scopo di indurre, presumibilmente, nell'organismo, una progressiva ripresa del consumo calorico probabilmente depresso durante il periodo di restrizione dietetica, in quanto ogni restrizione dell'apporto calorico porta nell'individuo, soprattutto se in sovrappeso o obeso, una proporzionale riduzione del Metabolismo di Base.

- **Il mantenimento del calo ponderale a lungo termine è l'obiettivo primario per qualsiasi tipologia di intervento dietetico.**
- **I fattori biologici, comportamentali e ambientali concorrono per resistere alla perdita di peso e promuovono il recupero ponderale.**
- **Il passaggio da una VLCD chetogenica, ad una impostazione di sana alimentazione normocalorica, deve essere estremamente graduale, sia per quanto riguarda la progressione aclorica, sia per quanto riguarda l'apporto in carboidrati.**

Anche per quanto riguarda la reintroduzione dei carboidrati, deve avvenire anche questa in modo estremamente graduale, probabilmente privilegiando i carboidrati a basso indice glicemico, presenti in alimenti ad alto contenuto di fibre, anche se in realtà non esistono al riguardo specifici studi presenti in letteratura. Si potrebbe poi ancora discutere se sia meglio, nel periodo di transizione, che questa reintroduzione di alimenti glucidici avvenga con apporti graduali giornalieri, oppure alternando giornate di non consumo glucidico ad altre in cui è presente la reintroduzione di carboidrati. Questo, è un argomento ancora in itinere, che presenta la necessità di trial specifici ed approfonditi in quanto pare essere un punto cruciale nel successo a lungo termine delle impostazioni chetogeniche che hanno come obiettivo il trattamento della obesità.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- A. Paoli, A. Rubini, JS. Volek, KA. Grimaldi. *Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets.* European Journal of Clinical Nutrition (2013) 67, 789–796
- KD. Hall, S. Kahan. *Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity.* Med Clin North Am. 2018 Jan;102(1):183-197

SELENIO E SALUTE DELL'OSSO

Falchetti Alberto

Specialista in Endocrinologia e Genetica Medica
Consiglio Direttivo della S.I.O.M.M.M.S.
Villa Alba (GVM), Centro Hercolani, Bologna; Villa Donatello, Firenze

È stato descritto che livelli inadeguati di selenio (Se) possono ritardare la crescita e i cambiamenti fisiologici del metabolismo osseo. Nel genere umano, ridotte concentrazioni sieriche di Se associano con aumentato turnover osseo e prevalente ridotta massa ossea (BMD) e ridotti intake di Se associano anche con aumento del rischio di patologia metabolica ossea.

Il Se è quindi un nutriente essenziale che svolge un ruolo anche nella salute ossea, ruolo che con molta probabilità coinvolge funzioni di specifiche Se-proteine. Molte, se non tutte, Se-proteine hanno un'attività enzimatica anti-ossidante e partecipano nel mantenimento del bilancio redox cellulare che è importante nella regolazione dell'infiammazione e nella proliferazione/differenziazione delle cellule ossee. Almeno nove Se-proteine sono note per essere espresse dagli osteoblasti fetali e la loro espressione sembra contribuire a proteggere le cellule ossee dallo stress ossidativo presente nel microambiente osseo.

- **La conservazione di Se-proteine nell'osso è essenziale per lo sviluppo scheletrico normale.**
- **L'assunzione eccessiva o inadeguata di Se risulta in scarso sviluppo osseo e bassa BMD.**
- **Lo stato di selenio è inversamente correlato al turnover osseo e positivamente con la BMD in donne in postmenopausa sane eutIroidee.**

Una produzione di livelli eccessivi di specie reattive dell'ossigeno (ROS) è ritenuta contribuire allo sviluppo di osteoporosi, attraverso l'inibizione della differenziazione osteoblastica a partire da precursori cellulari stromali del midollo osseo (BMSCs).

Ridotti livelli di Se sono noti per essere associati con malattie scheletriche in soggetti con mutazioni in Se-proteine, con l'osteoartropatia di Kashin-Beck e nelle donne in genere. Inoltre, l'intake di Se appare inversamente correlato con il rischio di fratture osteoporotiche a livello femorale.

Anche se il sesso femminile è noto per essere più "vulnerabile" all'osteoporosi, recenti risultati di studi osservazionali dimostrano che lo stato di Se influenza la BMD anche nel sesso maschile. In un recente studio di coorte su soggetti di sesso maschile, Se-proteine e Se sono state positivamente associate con la BMD a livello femorale, totale e trocanterica.

Il Se, ma non Se-proteine, associava con la BMD a livello del collo femorale e l'analisi lineare multivariata ha mostrato che queste associazioni restano statisticamente significative in un modello comprendente TSH, FT4, IMC, frequenza d'esercizio fisico, età, abitudine al fumo, diabete mellito e quantità di farmaci concomitanti.

Il Se potrebbe anche svolgere ulteriori ruoli cellulari, specie a dosi sopranutrizionali, dosi maggiori di quelle richieste per una massima espressione di Se-proteine. Queste comprendono l'induzione dell'arresto del ciclo cellulare, apoptosi, funzioni immunitarie e prevenzione del riassorbimento osseo mediata dall'inattivazione degli osteoclasti.

Queste attività cellulari del Se, sia a dosi nutrizionali che sovranutrizionali, potrebbe rendere ragione, almeno in parte, della potenziale protezione contro artrite reumatoide, osteoartrosi, osteoporosi e formazioni di ROS prodotte dagli osteoclasti durante il rimodellamento osseo.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Huawei Zeng, Jay J Cao and Gerald F. Combs Jr. Selenium in Bone Health: Roles in Antioxidant Protection and Cell Proliferation. Nutrients 2013, 5, 97-110.
- Q Zhichao Zhang a, Linsong Zhang b, Jianru Xiaoa. Selenoproteins and selenium status in bone physiology and pathology. Biochimica et Biophysica Acta. 2014

SI PUÒ DEBELLARE IL DIABETE SFRUTTANDO LA CHETOSI?

Simona Valeria Ferrero

Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione
Istituto Auxologico Italiano
Responsabile Auxologico Procaccini- Milano

Obesità e diabete di tipo 2 condividono fattori di rischio, meccanismi patogenetici e comorbidità. L'obesità è considerata l'anticamera del diabete che la complica nel 50% dei casi. Il rapporto tra queste due patologie non è però univoco, dal momento che il paziente diabetico frequentemente sviluppa obesità e sovrappeso a causa dell'insulinoresistenza e dell'azione di alcuni farmaci ed insulina.

L'indicazione alla perdita di peso è assoluta e inderogabile. Nel soggetto diabetico l'effetto ipoglicemizzante della VLCKD è così rapido e rilevante da determinare nella quasi totalità dei pazienti la sospensione o quantomeno un'importante riduzione della terapia antidiabetica. Il miglioramento del controllo glicemico è evidente fin dalle primissime fasi della dieta e precede il calo di peso, si mantiene sia nelle fasi di graduale reintroduzione dei carboidrati dopo la fase intensiva della VLCKD, sia alla ripresa di un'alimentazione normocalorica bilanciata. Il controllo glicemico persiste più a lungo del risultato sul peso corporeo e si mantiene anche dopo un parziale recupero ponderale. Unitamente all'effetto sul peso e sul controllo glicemico, la VLCKD migliora significativamente gli altri parametri della sindrome metabolica: quadro lipidico e valori pressori. I meccanismi coinvolti nella regolazione glicometabolica in corso di VLCKD sono plurimi e in parte ancora sconosciuti: intervengono la perdita di peso, la restrizione calorica, il ridotto contenuto di carboidrati, la composizione specifica della dieta e le whey protein attraverso l'inibizione endogena del DPP- 4. È sempre più evidente anche un ruolo specifico dei corpi chetonici, che si esplica migliorando l'insulinosensibilità, bloccando alcune citochine proinfiammatorie e promuovendo una maggior resistenza allo stress ossidativo. Il βidrossibutirrato in particolare ha dimostrato avere un effetto diretto sul controllo glicemico e sul rallentamento delle complicanze macrovascolari della malattia. La specificità della VLCKD è rappresentata dalla sua efficacia nel mobilizzare il grasso ectopico depositato a livello viscerale rispetto ad altri trattamenti dietetici e farmacologici.

Il Counterpoint Study nel 2011 ha dimostrato come la riduzione del grasso viscerale in corso di VLCKD a livello epatico sia determinante nel ridurre l'insulinoresistenza e quindi la glicemia a digiuno già dopo due settimane di trattamento, mentre la riduzione di tessuto adiposo pancreatico migliori la secrezione insulinemica dopo otto settimane di trattamento. In un recente trial randomizzato inglese il trattamento ha portato in 12 mesi alla remissione del diabete di tipo 2 nel 46% dei casi e nel 86% se associato a calo ponderale di 15 kg.

- **La VLCKD è un trattamento sicuro ed efficace nella riduzione ponderale del paziente diabetico e nel controllo glicometabolico della malattia.**
- **I corpi chetonici non solo aiutano a tollerare la ristrettezza calorica della dieta, ma giocano un ruolo specifico e attivo nel controllo della patologia diabetica, dello stato infiammatorio e delle complicanze macrovascolari.**
- **Rappresenta l'unica alternativa medica alla chirurgia metabolica per quanto riguarda la remissione del diabete.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Rehackova L, Arnott B, Araujo-Soares V, Adamson A A, Taylor R, Sniehotta F F Efficacy and acceptability of very low energy diets in overweight and obese people with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses. Diabet Med 2016; 33:580-91.
- Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. Eur J Clin Nutr 2013; 67:789-96.

TECNOLOGIE FARMACEUTICHE IN NUTRACEUTICA: CIÒ CHE FA LA DIFFERENZA

Andrea Fratter

Resp. Ricerca e Innovazione Tecnologica, Labomar Research, Istrana (TV)
Docente Corso di Perfezionamento in Farmacia e Farmacologia Cliniche, Università di Padova

La Nutraceutica può rappresentare un importante presidio sanitario se consigliata e prescritta con competenze mediche rigorose e con una solida conoscenza delle potenzialità e dei limiti dei prodotti che esprime.

Proprio in ragione della necessaria conoscenza dei principi attivi di origine vegetale e non, della loro cinetica di assorbimento enterico o para-enterico e delle forme tecniche di assunzione si può immaginare che i prodotti nutraceutici possano davvero rappresentare dei presidi importanti per il mantenimento o ripristino della salute nel soggetto sano così come in quello malato o associato a rischio di patologia. In questo contesto, si assiste, pur nella innegabile vitalità del settore, specie in Italia, ad un proliferare indistinto di prodotti di scarsa congruità formulativa e improbabile aspettativa di efficacia proprio in ragione di un disegno formulativo approssimativo quando non palesemente sbagliato nei principi fisiologici di base. Le tecnologie di veicolazione, gli adatti eccipienti, lo studio formulativo che deve considerare le migliori condizioni di delivery e direzionamento dei principi attivi in ragione della loro accessibilità enterica e biotrasformazione e non ultimo, un approccio al testing rigoroso e scientificamente sostenibile, anche non necessariamente clinico, rappresentano tappe fondamentali e irrinunciabili per la formulazione di nutraceutici efficaci. L'autore darà risalto alle tecnologie più innovative e performanti al fine di migliorare la biodisponibilità di alcuni principi attivi tra i più conosciuti nelle aree cardiovascolare, neurologica, urologica ed ematologica con specifico riferimento a Berberina, Serenoa Repens e Ferro.

L'autore presenterà anche alcuni dati in vitro e vivo che comprovano il ruolo centrale delle tecnologie nel migliorare la biodisponibilità e quindi, in ultima analisi, l'efficacia dei nutraceutici.

- **Le sostanze attive in nutraceutica devono essere valutate e di conseguenza formulate anche in ragione del loro profilo di bio-accessibilità enterica.**
- **Le forme tecnologiche in grado di garantire una migliore biodisponibilità dei principi attivi lipofili o non idrosolubili sono volte a migliorare la idro-dispersibilità degli stessi nelle secrezioni enteriche.**
- **Importante considerare la riproducibilità dei test di disaggregazione e dispersione delle forme tecniche nei fluidi gastro-enterici simulati con elevata riproducibilità quali-quantitativa con quelli umani in vivo.**

BIBLIOGRAFIA

1. A. Fratter, B. De Servi. New Oral Delivery System to Improve Absorption of Berberine: Likely Interaction of Cationized Chitosan with PG-P Pump. International Journal of Drug Delivery Technology 2014; 5(1); 33-42;
2. Satia MC A randomized two way cross over study for comparison of absorption of vitamin D3 buccal spray and soft gelatin capsule formulation in healthy subjects andin patients with intestinal malabsorption. Nutr J. 2015 Oct 29;14:114;
3. Rosenthal R et al. The effect of chitosan on transcellular and paracellular mechanisms in the intestinal epithelial barrier. Biomaterials. 2012 Mar;33(9):2791-800;

LA BIRRA COME ALIMENTO FUNZIONALE DELLO SPORTIVO

Luca Gatteschi

Medico Nazionale Under 21 Calcio
Consigliere SINSeB
International Society of Sports Nutrition

La birra è una bevanda a contenuto alcolico da basso a medio (3°-13°/15°), prodotta dalla fermentazione di un mosto di cereali maltati, con aggiunta di luppolo e lieviti specifici.

Nel valutare la possibilità di utilizzo della birra nell'alimentazione dello sportivo, non solo come bevanda voluttuaria permessa o meno, ma anche come bevanda con un suo ruolo positivo, bisogna tenere in considerazione sia il contenuto in alcol che gli altri componenti.

Per quanto riguarda il tenore alcolico, gli effetti negativi di un consumo elevato di alcol sono ben conosciuti e non messi in discussione, ma è stato ipotizzato che l'assunzione di alcol in assoluto debba essere evitata. Tuttavia un recente "consensus document" riporta come il consumo moderato di birra non rappresenti un rischio per la maggior parte delle patologie, apportando anche effetti benefici nei confronti delle patologie cardiovascolari e della sensibilità insulinica. In base a quanto riportato da altri studi il consumo moderato di alcol è associato ad una riduzione della mortalità globale in confronto sia al consumo elevato che all'assenza di consumo. In aggiunta all'alcool, la composizione in nutrienti della birra dipende da una attenta selezione delle materie prime. La scelta dell'acqua è fondamentale e diversa in funzione del tipo di birra, e nella maggior parte dei casi ha un buon contenuto sia in magnesio che calcio, importanti per l'attività muscolare e la salute delle strutture ossee. I cereali utilizzati contengono polifenoli che hanno mostrato di possedere una buona attività antiossidante, diversa per diverse tipologie di birra, così come lo xantumolo, uno dei principali nutrienti nel luppolo.

I lieviti utilizzati diventano, nel caso delle birre non filtrate, una buona fonte di vitamine del complesso B. Un consumo moderato di birra è risultato associato ad una minore frequenza di infezioni delle alte vie aeree in maratoneti, ed ad un incremento della densità ossea in donne in post menopausa, potendo quindi rappresentare anche un fattore preventivo verso eventuali sovraccarichi per l'attività sportiva.

Il consumo di birra in quantità fino a 600 ml dopo attività, ha mostrato di non incidere negativamente nei processi di reidratazione. In conclusione il consumo di moderate quantità di birra sembra presentare effetti favorevoli nello sportivo, che sicuramente possono essere forniti anche da nutrienti diversi non alcolici, ma che supportano l'idea di mantenerla con un ruolo positivo in coloro che ne fanno uso.

- **Un consumo moderato di birra non sembra incidere negativamente sulla salute e sulla prestazione dello sportivo.**
- **Il consumo di una birra a bassa gradazione dopo attività aiuta i processi di reidratazione e non interferisce con essi.**
- **Le sostanze contenute nella birra possono svolgere una azione positiva nello sportivo, contribuendo alla protezione muscoloscheletrica e al sostegno delle difese immunitarie.**
- **La qualità del prodotto è fondamentale per l'apporto dei nutrienti.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Di Gaetano G et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document Nutrition Metabolism and Cardiovascular disease 2016 (26): 443-67.
- González-SanJosé M.L., Rodríguez P.M., Valls-Bellés V. Beer and Its Role in Human Health.. 2017: 365-84.

APPROCCIO CHETOGENICO ALLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

Elena Gianetti

Specialista in Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Dottoressa in Scienze Cliniche e Traslazionali
Dip. Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) si definisce come la compresenza, in assenza di altre eziologie, di almeno 2 condizioni fra: 1) oligoanovularietà, 2) iperandrogenismo clinico (acne, irsutismo, iperseborrea del cuoio capelluto, alopecia diradante) e/o biochimico, 3) ovaie di aspetto policistico all'ecografia pelvica.
Non contemplate nella diagnosi, ma spesso associate a questa patologia, sono la resistenza insulinica, il diabete mellito tipo 2, il sovrappeso/obesità e l'inversione del rapporto LH/FSH. Esistono diverse ipotesi patogenetiche per lo sviluppo della PCOS.
Una delle più accreditate è quella che vede come primum movens la presenza di insulino-resistenza che, agendo a multipli livelli, sarebbe responsabile dei segni e sintomi tipici. L'insulina infatti regola ed è a sua volta regolata da molti dei protagonisti di questa sindrome, creando un circolo vizioso. Ad esempio, aumenta in caso di sovrappeso/obesità e sostiene l'incremento ponderale, stimola la secrezione androgenica da parte dei fibroblasti ovarici e aumenta negli stati di iperandrogenismo. È noto come il calo ponderale migliori l'insulino-sensibilità e riduca i livelli di insulina. Per questi motivi, la prima linea delle strategie terapeutiche della PCOS è la modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica), che comporta un miglioramento dell'insulino-resistenza, del profilo lipidico, del peso corporeo, dell'ovulazione/ciclicità mestruale, dell'estetica e dell'umore. Negli ultimi anni svariati studi hanno cercato di individuare la dieta più indicata per le donne affette da PCOS. È risultato evidente come una riduzione dell'introito di carboidrati, seppur senza raggiungere la chetosi, risulti in una maggiore perdita di peso e un miglioramento di regolarità mestruale, fertilità, insulino-resistenza, livelli di androgeni ed indici di flogosi, oltre alla qualità della vita (umore e autostima). Alcune metanalisi in letteratura hanno tentato di confrontare gli effetti delle diverse diete o di altri interventi nutraceutici e terapeutici nella gestione della PCOS, ma gli studi presentano troppe differenze metodologiche per ottenere risultati conclusivi. Quando è stata somministrata una Very Low Calorie Ketogenic Diet in donne affette da PCOS si sono ottenuti effetti decisamente positivi per quanto riguarda il calo ponderale, l'infertilità, la qualità di vita, la riduzione dei livelli di androgeni, dell'insulinemia, del rapporto LH/FSH e dei lipidi sierici. La presentazione clinica della PCOS è molto varia, per cui gli interventi terapeutici devono essere personalizzati. Anche la dieta chetogenica richiede quindi una personalizzazione in termini di età della paziente, della compliance, del gusto, dell'attività fisica e delle altre terapie eventualmente in corso, che devono essere adattate al nuovo regime alimentare.

- **L'insulino-resistenza è di fondamentale importanza nella patogenesi e la progressione della PCOS.**
- **La prima linea di intervento nella PCOS è il cambiamento dello stile di vita.**
- **La dieta chetogenica ha dimostrato effetti positivi per tutti gli aspetti clinici della PCOS, anche se non sono disponibili al momento chiari studi sull'efficacia relativa dei diversi interventi alimentari, nutraceutici e terapeutici.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. Nutr Metab. Dec 2005.
- Gupta, Khandelwal, Kalra, Gupta, Dutta, Aggarwal. Ketogenic diet in endocrine disorders: current perspectives. J Postgrad Med. Oct 2017.

TÈ, CAFFÈ E CACAO: EFFETTI VASOPROTETTIVI

Davide Grassi, M.D.; PhD, MSc

Dip. MeSVA
Università di Roma

Lo stress ossidativo deriva da uno squilibrio tra la formazione eccessiva di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e/o le specie reattive dell'azoto ed un deficit o limitazione delle difese antiossidanti. L'endotelio ed il suo prodotto, l'ossido nitrico (NO) sono i principali regolatori della salute vascolare. La biodisponibilità di NO è modulata dai ROS che degradano NO, disaccoppiano la NO sintasi e ne inibiscono la sintesi.

Le condizioni di rischio cardiovascolare contribuiscono allo stress ossidativo, che causa una rottura dell'equilibrio tra NO e ROS, con conseguente riduzione relativa della biodisponibilità di NO. In tal senso, la disfunzione endoteliale può essere considerata come un marcatore precoce per lo sviluppo di malattie cardiovascolari ed un predittore di futuri eventi cardiovascolari ed è stato dimostrato come alcuni marcatori sierici dell'infiammazione possiedano un valore prognostico nei soggetti sani e nei pazienti a rischio cardiovascolare.

I polifenoli sono composti bioattivi presenti principalmente negli alimenti vegetali (frutta, verdura, cereali, legumi secchi, cioccolato) e bevande (tè, caffè o vino) e stanno emergendo prove del loro ruolo potenziale nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari (CVD).

Gli effetti sulla salute dei polifenoli dipendono dalla quantità consumata e dalla loro biodisponibilità. Un elevato consumo di polifenoli è stato suggerito per avere effetti benefici sulla salute umana e fornire protezione contro molte malattie croniche. Vari studi sull'uomo hanno suggerito che i polifenoli possono esercitare effetti benefici sul sistema vascolare attraverso l'induzione di difese antiossidanti, abbassando la pressione sanguigna, migliorando la funzione endoteliale, inibendo l'aggregazione piastrinica e l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità e riducendo le risposte infiammatorie.

A tale riguardo diverse linee guida internazionali hanno indicato come i flavonoidi del tè e del cacao possano essere potenzialmente vantaggiosi nella prevenzione delle malattie cardio-cerebro vascolari, tuttavia studi sull'uomo non hanno mostrato risultati conclusivi (mancando studi a lungo termine, con controlli appropriati e con quota di polifenoli definita). Alla luce di ciò, evidenze preziose deriveranno dal COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (studio di intervento con 600 mg di flavonoidi del cacao in 22.000 soggetti), per dimostrare se i polifenoli abbiano un impatto benefico sulla prevenzione e il trattamento della CVD.

- **L'endotelio ed il suo prodotto - l'ossido nitrico (NO) - sono i principali regolatori della salute vascolare.**
- **Un elevato consumo di polifenoli è stato suggerito per avere effetti benefici sulla salute umana e fornire protezione contro molte malattie croniche.**
- **I flavonoidi del cacao e del tè sono stati descritti esercitare effetti benefici sul sistema vascolare attraverso l'induzione di difese antiossidanti, abbassando la pressione sanguigna, migliorando la funzione endoteliale, inibendo l'aggregazione piastrinica e l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità e riducendo le risposte infiammatorie.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Cocoa, blood pressure, and cardiovascular health. Ferri C, Desideri G, Ferri L, Proietti I, Di Agostino S, Martella L, Mai F, Di Giosia P, Grassi D. J Agric Food Chem. 2015;63(45):9901-9.
- Grassi D, Draijer R, Schalkwijk C, Desideri G, D'Angeli A, Francavilla S, Mulder T, Ferri C. Black Tea Increases Circulating Endothelial Progenitor Cells and Improves Flow Mediated Dilatation Counteracting Deleterious Effects from a Fat Load in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Study. Nutrients. 2016;8(11). pii: E727.

PROBIOTICI ED AUTISMO: UNA SPERANZA PER IL FUTURO?

Enzo Grossi

Direttore Scientifico
Fondazione Villa Santa Maria
Tavernerio (Como)

L'autismo nelle sue varie forme, più correttamente definito come disturbo dello spettro autistico (Autistic Spectrum Disorder) (ASD), è una grave forma di ritardo dello sviluppo cognitivo, comportamentale e fisico con attività compulsive, difficoltà alla socializzazione ed alla comunicazione.

Per molti anni l'autismo è stato relegato tra le patologie infantili rare ed è stato interesse di pochi clinici prevalentemente di estrazione psichiatrica. Solo dagli anni '50 la malattia ha assunto la dignità di malattia neurologica organica. Ai nostri giorni il disturbo dello spettro autistico ha assunto il ruolo di piaga sociale con una prevalenza incrementata negli anni e attualmente attestata negli USA in circa 1 bambino ogni 59 nati. In Italia colpisce l'1% dei nati.

Tra le varie co-morbidità esiste un consenso unanime che le malattie dell'apparato digerente sono molto comuni nel ASD. Da alcuni anni si sono sviluppate in tutto il mondo (Italia compresa) una serie di ricerche basate sull'ipotesi che il ASD potrebbe essere conseguenza di una degenerazione tossica dei neuroni cerebrali dovuti a sostanze molecolari di origine intestinale. Il meccanismo sarebbe correlato ad una alterazione della normale flora batterica intestinale di questi bambini, con conseguente alterazione della barriera mucosa intestinale e passaggio in circolo di metaboliti tossici.

Un gruppo di ricercatori texani ha pubblicato sulla rivista Cell uno studio su un modello murino di autismo del tutto simile al fenotipo umano, caratterizzato da disbiosi, alterazioni della permeabilità intestinale, accumulo di metaboliti neurotossici e ripristino delle anomalie intestinali, metaboliche e neurologiche a seguito di un trattamento con B. Fragilis. Questi risultati presi nel loro insieme, supportano che nel ASD esiste una connessione intestino-microbiota-cervello e che una potenziale terapia con un probiotico sia in grado di agire positivamente sulle patologie con disturbi comportamentali e neurodegenerativi. I risultati positivi registrati dal nostro gruppo nel caso di un ragazzo con autismo, grave disabilità cognitiva e malattia celiaca in cui è stato osservato un miglioramento sorprendente dei sintomi core autistici dopo quattro mesi di trattamento con probiotici, ha posto le basi per l'effettuazione di uno studio randomizzato tra probiotici e placebo attualmente in corso presso l'Istituto Stella Maris in 80 bambini autistici, i cui risultati sono attesi per il prossimo mese di ottobre.

- **L'autismo potrebbe essere collegato ad una disbiosi intestinale in grado di danneggiare la neurogenesi durante i primi mesi di vita del neonato.**
- **L'uso di probiotici si prospetta come una strategia non farmacologica in grado non solo di correggere le anomalie intestinali ma anche quelle neuro-cognitive e comportamentali.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Grossi E, Melli S, Dunca D, Terruzzi V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. SAGE Open Med Case Rep. 2016 Aug 26;4:
- Santocchi E, Guiducci L, Fulceri F, Billeci L, Buzzigoli E, Apicella F, Calderoni S, Grossi E, Morales MA, Muratori F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. BMC Psychiatry. 2016 Jun 4;16:183.

NUTRACEUTICI: NON SOLO ANTIOSSIDANTI

Silvana Hrelia

Professore Ordinario di Biochimica
Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Il consumo regolare di composti nutraceutici polifenolici è stato associato ad un ridotto rischio di patologie cronico/degenerative correlate allo stress ossidativo. Il loro ruolo protettivo/preventivo è stato spesso attribuito alla loro attività antiossidante. Ma la loro capacità antiossidante, misurata *in vitro*, è semplicemente un indice di sensibilità all'ossidazione piuttosto che di protezione ottenuta *in vivo*. Infatti, le concentrazioni degli antiossidanti nelle cellule o nel plasma sono molto basse e le velocità di reazione dei polifenoli con le specie radicaliche sono insignificanti rispetto alle velocità di reazione di formazione di questi composti. Dato che un meccanismo di scavenging di specie radicaliche non può essere supportato *in vivo* su base semplicemente cinetica, cosa spiega l'effetto nutraceutico di questi composti? Molti dei cosiddetti "antiossidanti" forniscono protezione cellulare e tissutale dal danno ossidativo inducendo difese antiossidanti endogene e agendo come modulatori delle vie di segnalazione intracellulare. Molti composti polifenolici e non solo agiscono incrementando il livello della segnalazione elettrofila, il che porta all'induzione di enzimi protettivi e ad un aumento di composti nucleofili, determinando un ambiente più riducente, che è stato denominato "tono nucleofilo" (1) definito come la potenziale risposta adattativa cellulare alla sfida ossidativa generata dagli elettrofili. I meccanismi alla base dell'aumento del tono nucleofilo coinvolgono le cascate di segnalazione MAPK e PI3K/Akt e il sistema Nrf2/ARE. La via di segnalazione MAPK ha un ruolo centrale nella regolazione della crescita e della sopravvivenza cellulare e nell'attivazione trascrizionale di COX-2. Nrf2 agisce come un "interruttore" citoplasmatico per attivare una batteria di geni citoprotettivi, in particolare quelli degli enzimi antiossidanti/detossificanti di fase II. Un altro bersaglio biochimico dei nutraceutici è la glicazione non enzimatica delle proteine e la generazione dei cosiddetti prodotti finali di glicazione avanzata (AGE). Sebbene la formazione di AGE sia elevata soprattutto nel diabete, gli AGE si formano anche dai normali processi metabolici durante l'invecchiamento. Il contenuto di AGE nell'organismo non è dovuto solo alla velocità della loro formazione, ma anche alla velocità della loro rimozione da parte del sistema delle gliossilasi (Glo) I e II. È stato dimostrato che alcuni polifenoli sono in grado di contrastare la formazione di AGE sia *in vivo* che *in vitro* inducendo il sistema Glo. In particolare, i composti nutraceutici come la quercetina, abbondante in mele e cipolle, possono prevenire il danno cellulare inducendo più vie citoprotettive (2), e il sulforafane, derivato dall'idrolisi dei glucosinolati presenti nei vegetali del genere Crucifere, è in grado di modulare l'espressione di geni e proteine antiossidanti/detossificanti di Fase II, anti-infiammatorie e detossificanti degli AGE (3). Ma i singoli nutraceutici possono avere effetti diversi su specifici geni in vari tessuti e modelli sperimentali. Pertanto, solo utilizzando una combinazione di nutraceutici è possibile modulare la più grande diversità di geni correlati a Nrf2 e infiammazione nel maggior numero di tessuti per ottenere gli effetti protettivi più eclatanti e per fornire migliori benefici preventivi/protettivi e anti-invecchiamento.

- **L'azione antiossidante diretta di molti nutraceutici è dimostrabile solo *in vitro* e non *in vivo*.**
- **Per valutare il meccanismo di azione di un nutraceutico è fondamentale studiarne la biodisponibilità per determinare la concentrazione intracellulare responsabile di un determinato effetto.**
- **Per evitare risultati confondenti, occorre studiare non solo gli effetti tardivi (quali ad esempio l'azione apoptotica o antiapoptotica), ma anche i bersagli precoci attivati a tempi brevi dal trattamento.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

1. Forman HJ, Davies KJA, Ursini F. Free Rad Biol Med. 66:24-35, 2014
2. Malaguti M, Angeloni C, Hrelia S. J Am College Nutr 34: 22-27, 2015
3. Angeloni C, Hrelia S, Malaguti M. In: (a cura di): Jean-Michel MérillonKishan, Gopal Ramawat. Glucosinolates Reference Series in Phytochemistry pp. 1-25, Cham (ZU):Springer International Publishing Switzerland, 2016.

BERGAMOTTO E SINERGIE NUTRACEUTICHE IN PREVENZIONE CARDIO-METABOLICA

Francesco Landi, Anna Maria Martone, Dr. Luca Santoro

Università Cattolica Sacro Cuore
Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma

Obiettivo: recentemente sono stati sviluppati approcci nutrizionali per migliorare le dislipidemie. Le prove disponibili sugli alimenti medicinali (nutraceutico) finora identificati in questo campo sono incomplete. L'obiettivo del presente studio era di valutare gli effetti di una combinazione specifica di nutraceutici (Bergamotto-Bergavit, Omega-3, Crominex, Monacolina K) sul controllo dei livelli sierici di colesterolo, sul metabolismo del glucosio e sulla funzione endoteliale in soggetti che non richiedevano il trattamento con statina.

Materiale e metodi: questo è uno studio caso-controllo con un follow-up di 6 settimane durante il quale i partecipanti hanno assunto una combinazione diversa di due nutraceutici. L'endpoint primario era la riduzione statisticamente significativa della disfunzione endoteliale tra i partecipanti che assumevano il nutraceutico A (gruppo attivo).
Gli endpoint secondari erano i cambiamenti nel colesterolo totale, colesterolo HDL e LDL, trigliceridi, glicemia a digiuno e livelli plasmatici di insulina. Il nutraceutico A contiene: Bergamotto-Bergavit (200 mg Citrus bergamia), Omega-3 (400 mg), Crominex 3+ (10 mcg trivalente cromo), riso rosso fermentato (100 mg, 5 mg monacolina K) (Riscol Plus, Errekappa Euroterapici). Il nutraceutico B contiene: Policosanolo (10 mg), riso rosso fermentato (200 mg, 3 mg di monacolina K), berberina (500 mg), astaxantine (0,5 mg), acido folico (200 mcg) e coenzima Q10 (2 mg) (Armolipid Plus, RottapharmSpA).

Risultati: Dopo 6 settimane di trattamento con combinazioni nutraceutiche approvate in Italia per il controllo della dislipidemia, tutti i soggetti con ipercolesterolemia che non richiedevano statine hanno migliorato il loro profilo lipidico. La maggiore quantità di monacolina K (5 mg contro 3 mg) e l'aggiunta dell'estratto di Citrus bergamia, Omega-3 e trivalente di cromo potenzia l'effetto di riduzione del colesterolo dell'associazione nutraceutica A (Riscol Plus, Errekappa Euroterapici).
Considerando l'azione globale sui lipidi plasmatici, questa combinazione nutraceutica è stata in grado di migliorare significativamente la funzione endoteliale e allo stesso tempo di normalizzare la concentrazione sierica di colesterolo LDL in più del 50% della popolazione dello studio.

Conclusioni: questo studio offre nuove prove sull'effetto positivo dei nutraceutici sul profilo lipidico e sulla funzione endoteliale con una buona tollerabilità e l'assenza di importanti effetti indesiderati.

- **Le raccomandazioni dietetiche dovrebbero sempre prendere in considerazione le scelte alimentari sane.**
- **Tuttavia, dovrebbero essere promosse strategie nutrizionali innovative per migliorare le dislipidemie - come le combinazioni nutraceutiche. Alcuni nutraceutici non riducono solo la colesterolemia, ma anche l'infiammazione vascolare e la reattività endoteliale.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Landi, F.; Calvani, R.; Picca, A.; Tosato, M.; Martone, A. M.; Ortolani, E.; Salini, S.; Pafundi, T.; Savera, G.; Pantanelli, C.; Bernabei, R.; Marzetti, E. Cardiovascular health metrics, muscle mass and function among Italian community-dwellers: the Lookup 7+ project. *Eur. J. Public Health* **2018**.
- Risitano, R.; Currò, M.; Cirmi, S.; Ferlazzo, N.; Campiglia, P.; Caccamo, D.; Ientile, R.; Navarra, M. Flavonoid fraction of Bergamot juice reduces LPS-induced inflammatory response through SIRT1-mediated NF-κB inhibition in THP-1 monocytes. *PLoS One* **2014**, *9*, e107431.

SAFFRON (*CROCUS SATIVUS L.*) AND ITS POTENTIAL APPLICATIONS IN SEXUAL DYSFUNCTION

Sheila Leone

Department of Pharmacy,
"G. d'Annunzio" University, Chieti, Italy

Saffron (Crocus Sativus L.) has long been known for its medical, aromatic and coloring qualities. Due to its taste and yellow-orange colour, it was used as a dye in Persian, Arab, European and Indian cuisine; moreover it is also a component of liquors, candies and food supplements. It is considered the most expensive and prestigious spice in the world, therefore nicknamed "Red Gold". It is estimated more than 90% worldwide production of saffron come from Iran and that about 5-6 tons of saffron is being produced annually in the Herat region of Afghanistan. The chemical elements which confer to saffron its organoleptic qualities are: crocin, crocetin, picrocrocin and safranal. The main saffron constituents, such as crocin and safranal are known for their many biological functions. It is well documented its potential therapeutic role in cancer, diabetes, atherosclerosis and depression. Saffron has long considered an aphrodisiac drugs (Madan, 1966).

Preclinical and clinical studies support saffron as a treatment for male and female sexual disorders, particularly if related to major depression (Hosseinzadeh et al., 2008). On the other hand, administration of antidepressants such as serotonin reuptake inhibitors (SSRI) is associated with sexual disorders and it has been observed that the use of saffron improves sexual disorders induced by fluoxetine and other SSRI (Modabbernia et al., 2012; Kashani et al., 2013).

Hosseinzadeh and collaborators (2008) reported that crocin improves sexual behavior in rodents; in addition, crocetin has been shown to induce endothelium-dependent relaxation by increasing eNOS activity. Other studies show that crocin could inhibit extracellular Ca2+ influx, and intracellular Ca2+, release from deposits of endoplasmic reticulum, which contributes to relaxation of the corpus cavernosum smooth muscle with consequent erection.

- **Preclinical studies reveals an aphrodisiac activity of saffron aqueous extract and its constituent crocin.**
- **Clinical studies reveals that Saffron is efficacious treatment for fluoxetine-related erectile dysfunction.**
- **Despite there being promising preclinical results, further investigations are necessary to confirm the effective use of "Red Gold" and its applications in clinics.**

BIBLIOGRAFIA

- Hosseinzadeh H., Ziaee T., Sadeghi A. (2008). The effect of saffron, Crocus sativus stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. Phytomedicine, 15(6-7), 491-5.
- Modabbernia A., Sohrabi H., Nasehi A.A., Raisi F., Saroukhani S., Jamshidi A., Tabrizi M., Ashrafi, M, Akhondzadeh S. (2012). Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: randomized double-blind placebo-controlled trial. Psychopharmacology, 223(4), 381-8.
- Kashani L., Raisi F., Saroukhani S., Sohrabi H., Modabbernia A., Nasehi A.A., Jamshidi A., Ashrafi M., Mansouri P., Ghaeli P., Akhondzadeh S. (2013). Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study. Hum. Psychopharmacol., 28(1), 54-60.

NECESSITÀ DI INTEGRAZIONE NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE AFFETTO DA DCA

Annalisa Maghetti

Medico Specialista in Scienza dell'Alimentazione
Past President ADI Emilia Romagna

Secondo la definizione del DSM-5 i disturbi alimentari (DCA) sono caratterizzati da comportamenti inerenti l'alimentazione che portano ad un alterato consumo o assorbimento di cibo tali da compromettere significativamente la salute fisica o il funzionamento psicosociale.

I DCA sono suddivisi in 8 categorie diagnostiche (anoressia nervosa, bulimia nervosa, disturbo da alimentazione incontrollata, disturbo da evitamento, disturbo di ruminazione, pica, disturbo della nutrizione o dell'alimentazione con specificazione, disturbo della nutrizione o dell'alimentazione senza specificazione), alle quali si aggiungono altri disturbi alimentari non ancora chiaramente codificati (ortoressia, vigoressia, binge drinking, ecc). I DCA che necessitano maggiormente di supporto nutrizionale sono quelli di tipo restrittivo, purgativo e selettivo. In base alla gravità del disturbo la terapia nutrizionale prevede rialimentazione e/o riabilitazione nutrizionale con varie tecniche definite recentemente in un documento ministeriale.

Situazioni di grave malnutrizione necessitano di rialimentazione per os attraverso l'utilizzo di supplementi dietetici ipercalorici ed iperproteici. In caso di scarsa collaborazione del paziente si può impostare una rialimentazione enterale con l'utilizzo del sondino naso-gastrico per somministrare formule ipercaloriche ed iperproteiche.

La nutrizione per via endovenosa è sconsigliata (se non in casi particolari) per la gravità delle complicanze che possono insorgere in questo tipo di pazienti. Nel contesto di una malnutrizione severa è necessario integrare l'alimentazione con fosforo, potassio, magnesio, tiamina e complesso multivitaminico-multiminerale in base al riscontro degli esami ematochimici per evitare la refeeding syndrome, che si manifesta a seguito di una rapida rialimentazione ipercalorica.

Nelle situazioni di gravità intermedia la riabilitazione nutrizionale può prevedere la necessità di supporti nutrizionali per il raggiungimento del fabbisogno calorico-proteico; in questo caso si possono utilizzare le stesse formule per os indicate nella rialimentazione, concentrate in piccoli volumi con buona palatabilità oppure integratori mono-/polimerici a base di maltodestrine, idrolizzati proteici, aminoacidi, lipidi, ecc. in base alle necessità.

Nella gamma dei prodotti da utilizzare ci possiamo anche rivolgere ad alimenti realizzati per sportivi, prima infanzia, anziani, disfagici ed intolleranti.

Anche nelle condizioni di parziale risoluzione del disturbo alimentare con recupero ponderale risulta utile integrare l'alimentazione con multivitaminici e multiminerali; in particolare, con calcio e vitamina D in pazienti amenorroiche con compromissione della densità minerale ossea, elettroliti in pazienti con comportamenti purging, ferro, vitamina B12 e acido folico in situazioni di anemia, aminoacidi essenziali e ramificati con azione anabolica in caso di ipotrofia muscolare, enzimi digestivi esogeni, probiotici e fibre

- **I DCA restrittivi, purgativi e selettivi necessitano di supplementazioni/integrazioni a seconda dello stato di malnutrizione.**
- **La refeeding syndrome può essere fatale e deve essere prevenuta attraverso opportune integrazioni.**
- **I protocolli per la riabilitazione nutrizionale e la supplementazione/integrazione alimentare nei DCA sono ancora poco studiati e standardizzati.**

in disturbi gastrointestinali, piante officinali e melatonina in disturbi del sonno, magnesio e molecole naturali coinvolte nella sintesi di ormoni e neurotrasmettitori nei disturbi dell'umore. In merito all'integrazione standardizzata nei DCA la letteratura è molto scarsa e la presenza di tale disturbo in età pediatrica ne complica l'utilizzo.

Key words: refeeding syndrome, eating disorders, oral supplementation.

BIBLIOGRAFIA

- Koletzko B., 3.22 Nutrition rehabilitation in eating disorders. World Rev Nutr Diet. 2015;113:259-65.
- Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione, Quaderni del Ministero della Salute, n. 29 settembre 2017.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2013. Fifth ed (DSM-V). Arlington: American psychiatric Publishing.
- Drabkin A, Rothman MS, Wassenaar E, Mascolo M, Mehler PS, Assessment and clinical management of bone disease in adults with eating disorders: a review. J Eat Disord. 2017 Dec 4;5:42.

PRESENTAZIONE CONSENSUS SU PROBIOTICI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Alberto Martina

Professore AC
Dipartimento di Scienze del Farmaco
Alma Ticinensis Universitas Università di Pavia

Alterazioni dell'equilibrio esistente tra le forme microbiche simbiotiche e quelle potenzialmente patogene possono essere causa di disbiosi intestinale.
Tale condizione è caratterizzata dalla disorganizzazione di quel delicato meccanismo sinergico che coinvolge la barriera mucosale, il sistema immunitario e il sistema neuro-endocrino intestinale, che si traduce in alcuni casi in una manifestazione acuta (es. infezioni batteriche o virali dell'apparato digerente). Più frequentemente però le cause che indicono questo fenomeno si instaurano più subdolamente e lentamente configurando un andamento cronico della disbiosi e correlandosi a molte patologie dell'apparato digerente e anche di organi e apparati apparentemente non correlabili fino a pochi anni addietro.
Studi clinici e preclinici sottolineano in particolare il ruolo significativo del microbiota e microbioma intestinale nella patogenesi della sindrome metabolica e di altre patologie o fattori di rischio cardiovascolari tra cui lo scompenso cardiaco, il diabete di tipo II, l'ipertensione e le dislipidemie.
Condizioni di disbiosi intestinale sono state associate ad una traslocazione di frammenti batterici che in cronico può dar origine ad "endotossiemia metabolica" ed infiammazione sistemica responsabile dell'aumento del rischio cardiovascolare e dello sviluppo di patologie acute. In particolare, le patologie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di mortalità e disabilità nei paesi sviluppati, oltre a costituire un grave fardello economico per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).
In Italia i costi diretti delle CVD per il SSN sono di circa 16 miliardi di euro all'anno, ai quali vanno aggiunti circa 5 mld in termini di costi indiretti calcolati principalmente come perdita di produttività. A tal proposito, l'obiettivo pratico di questo Position Paper è quello di definire chiaramente con tutti i dati scientifici disponibili al momento, lo "stato dell'arte" delle relazioni fra microbiota e CVD analizzando inoltre i benefici economici dei probiotici (associati o meno ad altri nutraceutici) nella disbiosi intestinale e nella prevenzione delle CVD.

- **Studi clinici e preclinici sottolineano il ruolo di microbioma e microbiota intestinale in molti fattori di rischio cardiovascolare.**
- **La disbiosi intestinale altera la barriera mucosale, il sistema immunitario e quello neuro-endocrino intestinale.**
- **La valutazione nutraeconomica dell'impiego dei nutraceutici nella prevenzione delle CVD rappresenta uno step di grande rilevanza.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Catapano A, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Reabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016
- Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutr Rev. 2017 Sep 1;75(9):731-767.

NUTRACEUTICA A TUTELA DELLA NEUROTOSSICITÀ IATROGENA

Marta Maschio

Centro per la cura dell'Epilessia tumorale
UOSD Neuroncologia
Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" Roma

Il sistema nervoso centrale è particolarmente vulnerabile ai danni da radicali liberi in quanto è un organo che utilizza da solo il 20 per cento della domanda totale di ossigeno dell'organismo, ha un basso corredo di difesa antiossidante e possiede un alto contenuto di substrati autossidabili, quali catecolamine ed acidi grassi polinsaturi. Molti nutraceutici quali resveratrolo, acido α-lipoico, coenzima Q10, β-carotene, licopene, astaxantina e curcumina, antiossidanti particolarmente attivi per la loro attività scavenger dei radicali liberi, sono in grado di potenziare i meccanismi antiossidanti endogeni, chelare i metalli pesanti e ristabilire le corrette funzioni mitocondriali. Tra i nuovi nutraceutici, l'acido nervonico sembra avere buone potenzialità nel trattamento di alcune patologie demielizzanti, in virtù del suo ruolo nella rigenerazione della guaina mielinica. L'uso di trattamenti chemioterapici più aggressivi ha permesso un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro ed in particolare affetti da malattie ematologiche severe, ma ha portato anche ad un incremento nella comparsa di effetti collaterali tra i quali la neurotossicità. I dati di letteratura indicano che la neurotossicità è uno dei fattori più importanti che incidono sulla riduzione del dosaggio del chemioterapico o sull'interruzione del trattamento stesso e può indurre una disabilità di grado tale da incidere negativamente sulla qualità della vita. È caratterizzata da una polineuropatia con parestesie e/o disestesie distali con o senza ipoestesia. Con una neurotossicità di grado I e II viene consigliata la riduzione del 50% della dose del chemioterapico mentre con un grado III e IV una interruzione permanente. Ad oggi non esiste trattamento farmacologico per prevenire la neurotossicità da chemioterapici. Dal punto di vista anatomo-patologico la sofferenza del nervo periferico indotta dalle chemioterapie può avvenire a vari livelli, dalle cellule sensitive delle radici dorsali dei gangli fino all'assone distale. A livello cellulare sono descritti danni dei microtubuli, danni microvascolari con edema assonale, degenerazione dell'assone e frammentazione della guaina mielinica con conseguente alterazione della trasmissione nervosa. Sostanze in grado di agire su uno qualsiasi di questi livelli potrebbero ridurre il danno nervoso e quindi rallentare la comparsa della sintomatologia. A tale motivo dati di letteratura indicano che nutracetici con azione antiossidante e di ricrescita assonale possono essere utili per ridurre l'infiammazione e per favorire la formazione di nuovi assoni e di connessioni intersinaptiche. Pertanto, l'utilizzo di sostanze in grado di agire a livello preventivo sullo sviluppo della neurotossicità dovrebbe essere l'approccio preferito per mantenere un livello stabile di autonomia funzionale nelle attività della vita quotidiana, una buona qualità della vita e permettere di portare a termini i trattamenti chemioterapici necessari.

- **Rallentare la comparsa del sintomo neurologico e/o renderlo "accettabile" per permettere al paziente di terminare la CT.**
- **Mantenere stabile la qualità di vita.**
- **I nutraceutici possono agire come coadiuvanti del trattamento del dolore neuropatico.**
- **alcuni nutraceutici potrebbero agire come coadiuvanti nella rigenerazione ella guaina mielinica.**

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Rossini G, Stankov BM. Alpha-lipoic acid and docosahaenoic acid.A positive interaction on the carrageenan infiammatory response in rats. Nutrafoods 2010; 9: 21-25
- Bhagra A & Roa RD. Chemotherapy-induced neuropathy. Curr Oncol Rep 2007; 9:290-9
- Sargent, J. R.; Coupland, K.; Wilson, R. "Nervonic acid and demyelinating disease".Medical Hypotheses.42(4): 237–242. (1994-04-01)

LA NUTRACEUTICA: MODERNO STRUMENTO AL SERVIZIO DELLA SOSTENIBILITÀ SANITARIA?

Alberto Mazza

Responsabile Centro Ipertensione di Eccellenza ESH
Medicina Interna – Azienda ULSS 5 Polesana – Ospedale di Rovigo

Alla luce della forte criticità legata alla sostenibilità complessiva dei sistemi sanitari, la letteratura nazionale ed internazionale offre numerosi spunti di riflessione sul costo-efficacia dei nutraceutici. Come è noto, tali composti noti sono a carico dei pazienti e se è vero che per immaginare il futuro bisogna partire dall'analisi del presente, è forse il momento di delineare il ruolo che i prodotti nutraceutici potranno ricoprire nei prossimi decenni in termini economici e sociali.

Infatti, il progressivo invecchiamento della popolazione delinea una realtà caratterizzata dal forte impatto delle cronicità, dove circa il 40% dei malati è affetto da patologie croniche come ipertensione, diabete, insufficienza renale e bronchite cronica ostruttiva, patologie che nel loro complesso ricoprono oltre il 70% della spesa sanitaria globale. Inoltre, di fronte all'aspettativa sempre più crescente di cura e di benessere dei cittadini che oggi non si accontentano più solo di non ammalarsi, ma di godere più a lungo possibile di buona salute, la nota mancanza di sostenibilità economica del sistema pubblico non è più in grado di mettere a disposizione le risorse sanitarie in primis farmacologiche necessarie alle richieste della popolazione. In altre parole, la vera sfida per il nostro sistema sanitario è rappresentata dalla prevenzione[1] e dalla promozione della salute, dove i prodotti nutraceutici potrebbero svolgere un ruolo di primo piano per generare risparmio.

In Italia, che rappresenta il primo produttore europeo di Nutraceutici ed il secondo per volumi di esportazione degli stessi al mondo, appare evidente come vi sia l'obiettivo di spostarsi dalla medicina tradizionale alla medicina preventiva e di promuovere la salute prima dell'uso del farmaco. In altre parole i prodotti Nutraceutici potrebbero essere molto utili nella riduzione dell'incidenza delle patologie croniche sopraccitate e potrebbero quindi risultare un reale risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale. Infatti la letteratura internazionale ha da tempo dimostrato in modo inequivocabile l'efficacia e la sicurezza dei nutraceutici per le patologie legate all'aumento dell'aspettativa di vita come l'ipertensione, le dislipidemie ed il diabete.

- **La criticità della sostenibilità complessiva dei sistemi sanitari, offre numerosi spunti di riflessione sul costo-efficacia dei nutraceutici.**
- **La disponibilità di Nutraceutici di ultima generazione che in unica somministrazione sono efficaci e sicuri sul controllo di colesterolo e glicemia, offre ampi vantaggi per la gestione dei soggetti con sindrome metabolica.**
- **Per la nutraceutica è giunto il momento di rivestire un ruolo da protagonista in campo "nutraceutico-farmaco-economico" dove ricerche future ben strutturate potrebbero evidenziare notevoli benefici economici legati all'utilizzo dei nutraceutici.**

Negli ultimi anni la ricerca italiana ha fatto passi da gigante nella produzione di Nutraceutici sempre più efficaci e sicuri, ed ha generato un'ulteriore evoluzione capace di modulare noti fattori di rischio cardiovascolare come l'ipercolesterolemia e l'iperglicemia. In particolare, avere la disponibilità di Nutraceutici di ultima generazione che in unica somministrazione sono efficaci e sicuri sul controllo di colesterolo e glicemia, offre ampi vantaggi per la gestione dei soggetti con sindrome metabolica, dove questi fattori di rischio sono spesso coesistenti e ne costituiscono i principali criteri per definirla. Questi dati dimostrano quindi che l'impiego dei vari integratori e prodotti nutraceutici, associati sempre ad una dieta sana ed equilibrata e ad uno stile di vita salutare, può aiutare non solo a migliorare la qualità della vita ma anche a ridurre la spesa sanitaria pubblica e l'impatto socio-economico[2] che comportano le patologie croniche.

Per la nutraceutica sembra dunque giunto il momento di rivestire un ruolo da protagonista in campo "nutraceuti-

co-farmaco-economico" e che con la realizzazione di nuove ricerche con lungo follow-up, si possa evidenziare i benefici economici legati all'utilizzo dei nutraceutici, al fine di diventare un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie anche dal punto di vista del contenimento e dell'ottimizzazione della spesa.

BIBLIOGRAFIA

1. Rautiainen S, et al. Dietary supplements and disease prevention - a global overview. Nat Rev Endocrinol 2016;12(7):407-20.
2. Shanahan CJ et al. From Science to Finance-A Tool for Deriving Economic Implications from the Results of Dietary Supplement Clinical Studies. J Diet Suppl 2016;13(1):16-34.

NUTRACEUTICA E PCOS

Cecilia Motta

Endocrinologia – Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea. Roma

La PCOS è la malattia endocrina più frequente nelle donne in età riproduttiva caratterizzata dalla presenza di iperandrogenismo, oligo-anovulazione cronica e ovaie policistiche all'ecografia pelvica. L'European Society of Endocrinology sottolinea come sia necessario classificare ogni paziente in base ad uno dei quattro "fenotipi" ottenibili attraverso le possibili combinazioni dei criteri diagnostici, dettati dalla Consensus di Rotterdam:

- iperandrogenismo e cicli anovulatori;
- iperandrogenismo e ovaio policistico, con cicli ovulatori;
- cicli anovulatori e ovaio policistico, senza iperandrogenismo;
- iperandrogenismo, cicli anovulatori e ovaio policistico.

Identificare lo specifico fenotipo è giustificato dal punto di vista metabolico. Donne con diagnosi di PCOS basata su criteri NIH (iperandrogenismo e cicli anovulatori) presentano un profilo metabolico più grave rispetto a quello delle altre pazienti; la prevalenza di sindrome metabolica e il grado di insulino-resistenza nel fenotipo *mild* (senza iperandrogenismo) sono più simili a quelli di soggetti di controllo rispetto a quelli degli altri tre fenotipi. È noto inoltre come le pazienti sia normopeso che obese presentino livelli circolanti di insulina maggiori di quelli di donne sane di pari peso, dato che suggerisce fortemente la presenza di insulino-resistenza indipendente dall'obesità. Il trattamento della PCOS dovrebbe quindi considerare l'eterogeneità propria della sindrome, dividendo le pazienti in fenotipi, a seconda dell'alterazione prevalente: "metabolico", "iperandrogenico", "riproduttivo".

- **Donne affette da PCOS presentano una insulino-resistenza che appare indipendente dalla presenza o meno di obesità.**
- **Studi osservazionali hanno riscontrato nelle pazienti con PCOS una correlazione tra i marker di iperandrogenismo e i livelli di vitamina D; pochi sono però gli studi sull'effetto della supplementazione di vitamina D sui livelli di testosterone.**
- **Gli isomeri dell'inositolo, ad azione insulino-simile, sembrerebbero avere effetti benefici sull'insulino-resistenza, ma anche sulla funzione ovarica e sull'iperandrogenismo, sebbene al momento i dati presenti in letteratura siano insufficienti per poter essere inserire questi preparati fra le terapie consigliate nelle linee guida sul trattamento della PCOS.**

Nutraceutici

Studi osservazionali hanno riscontrato nelle pazienti con PCOS una correlazione tra marker di iperandrogenismo e livelli di vitamina D; inoltre donne irsute mostrano livelli di vitamina D minori rispetto ai controlli e donne con PCOS irsute livelli inferiori rispetto alle donne con PCOS senza irsutismo. Pochi sono però gli studi sull'effetto della supplementazione di vitamina D. Altro approccio nutraceutico nella PCOS è rappresentato dall'inositolo, zucchero carbociclico, dalle proprietà insulino-sensibilizzanti. Sono stati studiati due diversi stereoisomeri: myo-inositolo e d-chiro-inositolo. Il myo-inositolo è l'isoforma più rappresentata in natura; da questo, attraverso un'epimerasi dipendente dall'insulina, viene sintetizzato il d-chiro-inositolo, prevalentemente nei tessuti insulino-sensibili. Entrambi gli stereoisomeri presentano *in vivo* un'azione insulino-simile. La somministrazione di d-chiro-inositolo in donne con PCOS riduce i livelli sierici di testosterone e migliora il tasso di ovulazione, nonché alcuni parametri metabolici. Risultati simili sono stati ottenuti col myo-inositolo. Al momento però, le linee guida delle maggiori società scientifiche o ne sconsigliano l'uso o non li inseriscono nell'elenco dei farmaci consigliati per la terapia della PCOS, a causa di insufficienti prove di efficacia disponibili in letteratura.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014 Oct;171(4):P1-29. doi: 10.1530/EJE-14-0253. Epub 2014 May 21.
- Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. BMC Complementary and lternative Medicine (2017) 17:500

COADIUVANTI NUTRACEUTICI AL CALO PONDERALE

Fabrizio Muratori, Federico Vignati, Domenico Pellegrino[1], Gianleone Di Sacco

U.O.C. di Malattie Endocrine e Diabetologia. Centro di riferimento per lo studio, la diagnosi e la terapia dell'obesità, Centro di riferimento per la Nutrizione Clinica, Ospedale Sant'Anna di Como, ASST Lariana.1 U.O.C. di Geriatria e Medicina Interna, Ospedale Sant'Anna di Como, ASST Lariana

Sono sempre più numerose le pubblicazioni scientifiche su terapie che utilizzano prodotti naturali di tipo fitoterapico e o nutraceutico. Ciò per rispondere all'esigenza, fortemente sentita sia dai pazienti che da chi si occupa del trattamento dell'eccesso ponderale, di trattamenti coadiuvanti la dieta e l'attività fisica, che siano efficaci nel ridurre il food-intake e/o incrementare il dispendio energetico e/o ridurre l'assorbimento di nutrienti e, che al contempo, presentino caratteristiche di sicurezza che ne consentano l'utilizzo in una amplissima fascia di popolazione con sovrappeso/obesità e con sindrome metabolica, inclusi coloro nei quali il trattamento farmacologico sia controindicato o gravato da effetti collaterali. Nel campo del sovrappeso la diffusione dei fitoterapici deriva sia dal forte impatto medico e psicosociale dell'eccesso ponderale. Non deve quindi sorprendere che molti pazienti si siano sempre più rivolti a prodotti da banco (OTC) contenti 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 essicazione (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, cissus quadrangularis (questo ultimo non presente in Italia attualmente). A ciò si aggiungono droghe con azione adattogena, (rhodiola rosea), o modulante l'umore (griffonia simplicifolia, rhodiola rosea) ed infine prodotti con azione drenante (orthosiphon, pilosella, equiseto) o azione metabolica (garcinia cambogia).

- **Alcuni nutraceutici sono in grado di indurre sazietà, come la griffonia simplicifolia.**
- **Per il citrus aurantium sono necessari altri studi per potere confermare la sua efficacia nell'eccesso ponderale.**
- **È indubbio che l'uso combinato di più nutraceutici, con azioni differenti e sinergiche possa costituire un buon punto di partenza per nuovi composti.**

Razionale uso dei nutraceutici

Come per i farmaci anche per gli agenti nutraceutici il loro uso nel trattamento dell'eccesso ponderale può essere suddiviso in 3 categorie:

- agenti nutraceutici e/o fitoterapici modulanti l'assunzione di cibo;
- agenti nutraceutici e/o fitoterapici modulanti il dispendio energetico
- agenti nutraceutici e/o fitoterapici modulanti modulanti il metabolismo dei lipidi e l'assorbimento di nutrienti. In questo breve abstract parleremo dei più significativi tra questi.

Griffonia simplicifolia e 5 idrossi-triptofano (5-HTP) L'uso del 5-irossitriptofano nel trattamento dell'eccesso ponderale è basato sul razionale che alte concentrazioni cerebrali di questa molecola facilitano la conversione del 5-HTP in serotonina. Il triptofano è precursore della serotonina, della melatonina e della niacina. Il fabbisogno di un adulto è circa 250 mg/die. La conversione del triptofano in serotonina non avviene se manca il necessario apporto di B6. Vista la capacità del 5-HTP di attraversare la barriera ematoencefalica è stata studiata l'implementazione di questo derivato aminoacidico, nel trattamen-

to della depressione e del controllo dell'assunzione di cibo. La griffonia (*Griffonia simplicifolia*) è una pianta nativa delle regioni tropicali dell'Africa centroccidentale; appartiene alla famiglia delle *Leguminose*. 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. 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 agonisti adrenergici agenti in modo indiretto, includendo sinefrina, ordenina, octopamina, tiramina e N-metiltiramina. Il Citrus aurantium contiene apparentemente para-sinefrina e meta-sinfrina (fenilefrina), un popolare decongestionante nasale.

Il composto principale farmacologicamente attivo però dei frutti (arance) di Citrus Aurantium è la sinefrina. Sono i frutti acerbi che contengono maggiormente sinefrina, un'amina simpaticomimetica che nell'animale riduce l'assunzione di cibo e incrementa la termogenesi. La sinefrina sembra coinvolgere direttamente i recettori alfa-1 aderenergici: i suoi effetti, infatti, sono bloccati dalla somministrazione di prazosin, un antagonista di suddetti recettori a livello periferico quindi la sinefrina, attraverso la stimolazione dei recettori alfa-1 adrenergici, produce vasocostrizione e incremento della pressione ematica. 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 ogni caso il Ministero della Salute consente una dose massima giornaliera di sinefrina di 30 mg come integratore alimentare e si ritiene tuttavia che la sinefrina abbia meno effetti centrali dell'efedrina. Legislazione inerente la sinefrina.). In uno studio condotto dal Prof. Greenway, uno dei più noti studiosi internazionali dell'obesità, la sinefrina non induceva rispetto al placebo nessun vantaggio sul calo ponderale. Sono necessari ulteriori studi per stabilirne la sua effettiva efficacia. Cissus Quadrangularis e Irvingia Gabonensis. Il cissus quadrangularis è un succo originario dell'Africa e del Sud est asiatico ed è comunemente impiegato nella medicina ayurvedica.

Negli anni recenti per il Cissus Quadrangularis è stato anche ipotizzato un utilizzo anche nell'eccesso ponderale e nella sindrome metabolica. Il suo effetto è di tipo periferico inibendo le lipasi pancreatiche e l'a-glucosidasi. Irvingia gabonensis (IG) è un mango che cresce selvaggio nell'Africa Occidentale e il seme viene usato in cucina dalle popolazioni locali. Irvingia gabonensis contiene il 50% di lipidi, il 27% di carboidrati, l'8% di proteine e il 15% di fibre. Il contenuto di fibre altamente solubili permette una riduzione del colesterolo, dei trigliceridi e del glucosio (64). IG inoltre contiene glicoproteine in grado di avere un effetto inibitorio sull'alfa-amilasi pancreatica ipotizzando per essa anche un effetto antidiabetico. In uno studio pubblicato nel 2008, condotto per 10 settimane in 72 soggetti obesi, Oben e coll hanno confrontato l'effetto di Cissus quadrangularis, di Cissus quadrangularis (CQ) e Irvingia gabonensis (IG), contro placebo in un trial della durata di 10 settimane. Lo studio evidenziò l'efficacia della somministrazione dei due fitoterapici, ma non fu più confermata da altri studi.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Agenti nutraceutici modulanti l'eccesso ponderale. Fabrizio Muratori, Gianleone Di Sacco, Domenico Pellegrino, Federico Vignati. In Trattato Italiano di Nutraceutica a cura di Arrigo F.G.Cicero, Scripta Manent Edizioni 2017, pag 271-290

NUTRACEUTICI PER LA SALUTE DEL CUORE E MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Danilo Pasotti

MMG Imola, Specialista in Psicologia Clinica

L'evoluzione demografica della nostra società e l'invecchiamento della popolazione hanno determinato un progressivo aumento di malattie cronico degenerative delle quali le patologie cerebrovascolari e cardiovascolari rappresentano anche la principale causa di invalidità e di morte nel mondo occidentale.

Sono molto importanti gli interventi di prevenzione primaria, il controllo dei fattori di rischio, la promozione di adeguati stili di vita (alimentazione, attività motoria, esercizi anti-stress, etc.) ma spesso ciò non è sufficiente o viene ignorato secondo quello che viene definito reattanza psicologica. In questo contesto vengono sempre più utilizzati alimenti funzionali e prodotti definiti integratori e nutraceutici. Questi prodotti promettono di promuovere e mantenere una condizione di benessere, alcuni di rafforzare il sistema immunitario e di svolgere azione antiinfiammatoria, altri di supplire a carenze nutrizionali altri ancora di prevenire l'insorgere di malattie basandosi su una azione epigenetica.

A parte ripetute consulenze rivolte a Dr. Google, il medico e forse più spesso il farmacista rappresentano interlocutori di riferimento per il paziente consumatore che cerca di diventare sempre più competente sul tema della salute. In particolare il Medico di Medicina Generale deve essere preparato e adeguatamente aggiornato riguardo i rapidi progressi scientifici per applicare in clinica i risultati di ricerca ma anche si deve confrontare con aspetti commerciali e di marketing che spesso pressanti e disorientanti rischiano di determinare scetticismo e rinuncia o ignoranza e disinteresse sull'argomento o lasciar fare una autocura al paziente stesso. In questo modo interazioni farmacologiche ed effetti collaterali vengono misconosciuti. In realtà la letteratura scientifica ha dimostrato che molti integratori e nutraceutici sono utili per compensare carenze nutrizionali, per compensare processi fisiologici e in alcuni casi per contrastare o rallentare alcuni processi patologici. In particolare per alcuni ci sono forti evidenze del loro ruolo nella gestione del livello di colesterolo e quindi per la riduzione del rischio cardiovascolare. Il MMG per prescrivere, consigliare o avallare o meno autoprescrizioni del paziente deve migliorare le proprie informazioni tecnico–scientifiche dei vari prodotti, avere fiducia nell'azienda produttrice e la filiera di produzione (qualità del nutraceutico), valutarne l'uso in pazienti intolleranti alle statine o in associazione. La prescrizione dello Specialista (Cardiologo, Nutrizionista, Internista, etc.) può facilitare la prescrizione ma problematica aperta rimane la non rimborsabilità da parte del SSN e quindi un costo giornaliero per il paziente e la durata della cura.

- **Efficacia clinica, prevenzione e aderenza alla cure vanno di pari passo con le abilità comunicative e relazionali che in Medicina generale devono essere considerate componenti essenziali della professione stessa.**

BIBLIOGRAFIA

- La comunicazione con il paziente e tra professionisti nella gestione del paziente complesso in Medicina Interna "Quaderni dell'Italian Journal of Medicine, 2017

NUTRACEUTICI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI: RAZIONALE DI COMPOSIZIONE E ADERENZA ALLE LINEE GUIDA

Matteo Pirro

Dipartimento di Medicina
Università degli Studi di Perugia

Negli ultimi anni si è diffuso l'utilizzo di "nutraceutici", nutrienti e/o composti bioattivi con possibili effetti benefici sulla salute, che possono essere addizionati ad alimenti e bevande, od assunti sotto forma di formulazioni liquide, compresse o capsule. La gran parte dei nutraceutici ha una estrazione vegetale, benché esistano sostanze di derivazione animale (es. olio di pesce) o microbica (es. riso rosso fermentato). Ad oggi, si conta un numero sempre crescente di nutraceutici con presunta azione ipolipemizzante; tuttavia, per molti di questi non esiste ancora un supporto scientifico tale da consentire un giudizio certo e definitivo sulla loro reale efficacia e sicurezza. Inoltre, la ricerca scientifica a riguardo ha prodotto per alcuni nutraceutici dati contrastanti, non completamente chiari e spesso con limiti metodologici di rilievo. Esistono poi altre problematiche legate all'uso dei nutraceutici. La percezione scorretta del fatto che l'assunzione di un prodotto di estrazione "naturale" non debba mai essere gravato da effetti collaterali costituisce un limite culturale da abbattere mediante una adeguata informazione scientifica.

Sulla base dei dati in letteratura provenienti da trials clinici randomizzati eventualmente integrati da meta-analisi, si è osservato che per alcuni dei nutraceutici (fibra, fitosteroli e maggiormente riso rosso fermentato), la riduzione del colesterolo LDL è consistente ed il livello di evidenza scientifica per quanto riguarda l'effetto ipocolesterolemizzante è buono.

Pertanto, il loro impiego può essere considerato in particolari categorie di pazienti per lo più a rischio cardiovascolare basso o moderato e con incrementi modesti della colesterolemia, allo scopo di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati.

Nutraceutici a base di fibra possono essere presi in considerazione nei soggetti con ipercolesterolemia lieve, in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 10-15%, e che non riescano ad aumentare l'apporto di fibra con la sola dieta.

I fitosteroli, alla dose non superiore ai 3 g/die, possono avere un'utilità nei pazienti con ipercolesterolemia lieve in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 10-15%, nei pazienti intolleranti agli altri presidi di intervento farmacologico ipocolesterolemizzante raccomandati, ed ancora in aggiunta alla terapia farmacologica con statine. Discorso più articolato meritano il riso rosso fermentato e la berberina.

Per entrambi i nutraceutici, i pazienti che potrebbero beneficiare del loro impiego sono quelli con iper-

- **L'impiego dei nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante non può essere considerato sostitutivo di misure consolidate di intervento farmacologico ipolipemizzante.**
- **È indispensabile la assoluta necessità di uno colloquio tra medici, nutrizionisti, operatori sanitari e pazienti al fine di evitare l'uso improprio di nutraceutici.**
- **La sorveglianza medica delle prescrizioni e delle auto-medicazioni, il controllo della adeguatezza delle dosi assunte e della continuità della integrazione alimentare, la verifica dell'efficacia e della sicurezza dei nutraceutici sono elementi che devono essere implementati per promuoverne un uso sicuro e razionale.**

colesterolemia lieve-moderata, in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 20-25%. Esiste anche la possibilità di combinare i nutraceutici partendo dall'esigenza di sfruttare i possibili effetti complementari dei singoli nutraceutici e di impiegarne dosi contenute; ciò allo scopo di garantire la migliore tollerabilità della combinazione, pur conservando l'efficacia ipolipemizzante.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Rivellese AA, Matteo Pirro. Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Position statement della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA). Giornale Italiano della Arteriosclerosi 2016; 7(2):3-29.
- Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017;27(1):2-17.

NEURONUTRIZIONE: MICRONUTRIENTI E SOSTANZE BIOATTIVE

Maurizio Salamone

Direttore Scientifico Metagenics Italia
Società Internazionale di Neuropsicocardiologia

La neuronutrizione è una branca della scienza dell'Alimentazione che studia l'effetto di vitamine, minerali, sostanze bioattive, probiotici sul sistema nervoso.
Il ruolo di queste sostanze supera certamente il semplice mantenimento del trofismo cellulare e coinvolge le funzioni più elevate e complesse del nostro cervello ovvero le funzioni cognitive, la memoria, la gestione degli stati di umore e delle emozioni.
I nutrienti coinvolti, oltre a servire come fonte energetica e mattoncini per la costruzione e riparazione dei nostri tessuti, funzionano come segnale metabolico diretto e come segnale epigenetico con profonde ripercussioni su tutti i processi biochimici dell'organismo nonchè sull'espressione del potenziale genetico individuale.

- **Molti nutraceutici sono in grado di avere un'azione neurotrofica, neuroprotettiva e di agire efficacemente sulle funzioni cognitive, sul tono dell'umore e sulle capacità di concentrazione.**
- **Gli interventi di neuronutrizione vanno progettati con un approccio funzionale ed ecosistemico per sfruttare le sinergie tra i micronutrienti e sostanze bioattive e nel contempo sostenendo i pilastri della salute del SNC.**
- **I nutrienti utilizzati devono garantire non solo la sicurezza d'uso ma anche un'adeguata biodisponibilità ed efficacia basata su evidenze scientifiche.**

I segnali nervosi viaggiano per via elettrica e per via chimica attraverso i neurotrasmettitori. I micronutrienti e le sostanze bioattive sono in grado di influenzare pesantemente la trasmissione di questi segnali agendo sulla fluidità dlle membrane, sugli equilibri di anioni e cationi, sulle cascate biochimiche che portano alla produzione e alla degradazione dei principali neurotrasmettitori.
Visto che il sistema nervoso funziona in profonda correlazione ecosistemica con gli altri apparati dell'organismo i nutrienti possono influenzarlo indirettamente modificando le reazioni immunitarie e modulando i processi infiammatori.
Grande importanza ha il complesso sistema di comunicazione tra cervello, cuore e intestino che viene definito asse intestino-cuore-cervello; la sua disregolazione ha un tremendo impatto sulla qualità di vita di milioni di italiani.

Tutte le vitamine hanno un ruolo importante per la neuronutrizione ed in particolare il gruppo B (specialmente le forme metilate di B9 e B12), la vitamina D, la vitamina C.
Tra i minerali ricordiamo l'importanza del magnesio per il suo ruolo di supporto alla produzione di catecolammine, serotonina e melatonina. Zinco e Selenio sono anch'essi cofattori importanti per il mantenimento di un corretto equilibrio ossidoriduttivo.
Alcuni amminoacidi come la L-tirosina, precursore della dopamina, o il triptofano sono indispensabili precursori di neurotrasmettitori.
Numerosi estratti vegetali come il ginseng siberiano, la *Rhodiola rosea*, la *Valeriana officinalis*, la *Melissa officinalis*, hanno dimostrato con solide evidenze scientifiche di poter agire sui delicati equilibri della modulazione del segnale nervoso talvolta agendo con funzione inibitoria, talvolta eccitatoria.
Altre piante sono invece importanti per il loro ruolo antiossidante e tra queste ricordiamo la *Curcuma longa* che affianca alla potente azione antiossidante anche la capacità di modulare la neuroinfiammazione specialmente quando somministrata in forme bio-ottimizzate come la micellare che superano la barriera ematoencefalica.
Altri potenti antiossidanti sono presenti nel tè verde, nel melograno, nel cacao e nei frutti rossi.
L'equilibrio degli acidi grassi è fondamentale per la salute del SNC e il DHA è il più presente nel nostro cervello.
Gli acidi grassi Ω sono tra i micronutrienti la cui azione neuroprotettiva è più documentata in tutte le fasi della nostra vita dalla gestazione alla senilità. È possibile

sfruttare sapientemente le sinergie tra questi micronutrienti per ottenere i risultati sperati. Quando è presente un effetto epigenetico le quantità efficaci sono dell'ordine di microgrammi o milligrammi di sostanza attiva. La neuronutrizione moderna deve porre adeguata attenzione alla biodisponibilità dei nutrienti in modo da proporre sempre formulazioni in grado di essere assorbite e metabolizzate al meglio.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Textbook of Functional Medicine – Institute for Functional Medicine
- Poddar J et al. J Chem Neuroanat. 2018 Apr 17. Biochemical deficits and cognitive decline in brain aging: Intervention by dietary supplements.
- Fenech M et al. Adv Nutr. 2017 Nov 15;8(6):958-970. Vitamins Associated with Brain Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease: Biomarkers, Epidemiological and Experimental Evidence, Plausible Mechanisms, and Knowledge Gaps.

NEUROPROTEZIONE E NEUROPRESERVAZIONE: IL RUOLO DEI NUTRACEUTICI

Giovanni Scapagnini

Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise - Campobasso, Italia

Numerosi studi epidemiologici, osservazionali e, recentemente, anche solidi studi di intervento hanno sottolineato l'importanza di alcuni composti contenuti nel cibo nel supportare una corretta fisiologia cerebrale e nel condizionare i processi cognitivi e il tono dell'umore. Il ruolo di nutrienti essenziali, di composti non essenziali e addirittura di non nutrienti derivati dalla dieta e l'uso di sostanze nutraceutiche in grado di interferire positivamente su infiammazione e stress sono, quindi, sempre più visti come una potenziale strategia preventiva nei confronti delle patologie neurodegenerative e dell'invecchiamento cerebrale in generale. Da un punto di vista nutrizionale, la principale risorsa energetica del cervello dipende dai livelli di glucosio disponibile e su questa base l'EFSA ha attribuito un parere favorevole all'indicazione relativa ai carboidrati glicemici (fonte di glucosio) di favorire le normali funzioni cerebrali. Oltre al glucosio, benzina da cui dipendono le funzioni cerebrali, molti altri nutrienti essenziali risultano fondamentali per una corretta fisiologia neuronale, come ad esempio la maggior parte delle vitamine, e in particolare quelle del gruppo B. Livelli adeguati di omega 3, e in particolare di acido docosaesanoico (DHA) sono associati a un corretto sviluppo cerebrale nella vita fetale, e svolgono anche in età adulta, un ruolo fondamentale nella fisiologia cerebrale e nella trasmissione dell'impulso nervoso. La supplementazione con DHA (con dosaggi tra i 250 mg e i 2 g die) in studi clinici randomizzati e non, risultata positivamente associata ad un miglioramento del declino cognitivo in soggetti anziani e affetti da *mild cognitive impairment* (MCI), ma non in soggetti affetti da Alzheimer. Recentemente la citicolina, un intermedio della sintesi dei fosfolipidi, ha ottenuto l'approvazione EFSA come novel food, a dosaggio di 500 mg die, e in quanto fonte di colina, base per la sintesi dei fosfolipidi di membrana e dell'acetilcolina, viene proposto come supplementazione per il supporto delle funzioni cognitive. Ricerche sviluppate nel nostro e in altri laboratori hanno evidenziato negli ultimi anni le rilevanti capacità neuroprotettive di alcuni polifenoli in vari modelli sperimentali, in vitro e in vivo, di danno neuronale. Numerosi studi controllati condotti sull'uomo hanno, ad esempio, dimostrato che alimenti contenenti adeguate concentrazioni di flavanoli del cacao possono rallentare il calo mnemonico legato all'eta e aumentare le funzionalità fisiologiche di aree cerebrali deputate alla prontezza mentale e formazione di nuovi ricordi. Infine, alcuni aminoacidi atipici come taurina e omotaurina, sono dotati di specifiche proprietà neuroprotettive che interferiscono e contrastano l'effetto neurotossico della proteina beta-amiloide nelle aree cerebrali deputate al corretto funzionamento della memoria, e possono rappresentare un valido supporto nelle strategie di prevenzione delle patologie neurodegenerative.

- **Il cervello è l'organo del corpo che invecchia più velocemente. Negli ultimi anni le patologie neurodegenerative stanno aumentando in maniera esponenziale. L'uso di sostanze nutraceutiche in grado di supportare il trofismo e la fisiologia cerebrale, e di interferire positivamente su infiammazione e stress ossidativo, può rappresentare un valido supporto per il mantenimento delle funzioni cognitive e la riduzione del rischio di invecchiamento patologico cerebrale.**

BIBLIOGRAFIA

- Caltagirone C, Ferrannini L, Marchionni N, Nappi G, Scapagnini G, Trabucchi M. The potential protective effect of tramiprosate (homotaurine) against Alzheimer's disease: a review. Aging Clin Exp Res. 2012 Dec;24(6):580-7.
- Davinelli S, Sapere N, Zella D, Bracale R, Intrieri M, Scapagnini G. Pleiotropic protective effects of phytochemicals in Alzheimer's disease. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:386527

MODIFICHE DEL FLUSSO SANGUIGNO DELLA CAPILLARITÀ VASCOLARE RETINICA DOPO INGESTIONE DI CIOCCOLATO FONDENTE

Gianluca Scuderi

UOC Oculistica Ospedale Sant'Andrea Roma

Introduzione

I flavanoli, e soprattutto il cacao ricco di flavanolo, aumentano la biodisponibilità di NO stimolando l'attività dell'enzima NO sintetasi (eNOS) e aumentando la disponibilità di arginina (riducendo il suo degrado mediante arginasi) essenziale per la produzione di NO. Inoltre, è stato dimostrato che il cacao ha anche un effetto inibitore sulla produzione endoteliale di un potente vasocostrittore, l'endotelina-1. Poiché il degrado di NO è mediato dai radicali liberi, il miglioramento della funzione vascolare è anche correlato alle proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti del cacao.
I flavonoidi perciò possiedono proprietà anti-infiammatorie, antiaggreganti, vasodilatatorie, anti-ipertensive, anti-aterogeniche e migliorano il profilo lipidico.

- **L'introduzione di una moderata quantità di cacao ricco di flavanolo, nella dieta quotidiana può essere benefica non solo a livello cardiovascolare e cerebrale ma anche a livello oculare.**
- **La dose ottimale di assunzione giornaliera di flavanolo non è ancora chiara. Sono infatti necessari ulteriori studi clinici per identificare la giusta dose di cioccolato e per poter quindi beneficiare del consumo giornaliero di questo medicinale naturale.**
- **Abbiamo rilevato che il flusso sanguigno maculare, aumenta dopo 1h dall'ingestione di cioccolato, con un picco dopo 2, per poi diminuire dopo 3h tornando ad un valore molto vicino al valore basale.**

Scopo Dello Studio

Lo scopo di questo studio è stato determinare con l'Angio-OCT, se dopo l'assunzione di cioccolato, vi fosse un aumento del flusso sanguigno a livello maculare retinico.

Materiali e metodi

È stato selezionato un campione di 30 pazienti, di ambo i sessi, di età compresa tra i 25 e 60 anni, senza alterazioni significativa del visus e del fondo oculare.

Abbiamo utilizzato per lo studio l'angio-OCT OptovueRTVue XR Avanti, che utilizza un algoritmo denominato Split SpectrumAmplitudeDecorrelationAngiography (SSADA) che permette di evidenziare il flusso sanguigno nell'area maculare. I pazienti sono stadi suddivisi in 3 gruppi omogenei di 10 pazienti:
il primo gruppo ha assunto 100 grammi di cioccolato fondente al 85%; il secondo gruppo ha assunto 100 grammi di cioccolato bianco; il terzo gruppo ha fatto da controllo a digiuno.

Risultati:

I risultati hanno evidenziato un incremento statisticamente significativo del flusso ematico retinico alla prima ora con un picco alla seconda ora dopo assunzione del cioccolato fondente nel gruppo 1 mentre non è stata evidenziata nessuna modifica del flusso ematico nel gruppo 2 (cioccolato bianco) e nel gruppo 3 controllo.

Discussione e conclusioni

Supponiamo che l'introduzione di una moderata quantità di cacao ricco di flavanolo, nella dieta quotidiana può essere benefica non solo a livello cardiovascolare e cerebrale, come già dimostrato da numerosi dati di letteratura, ma anche a livello oculare. La dose ottimale di assunzione giornaliera di flavanolo non è ancora chiara. Sono infatti necessari ulteriori studi clinici per identifi-

care la giusta dose di cioccolato e per poter quindi beneficiare del consumo giornaliero di questo medicinale naturale. Questo studio è il primo che cerca di valutare in vivo le modificazioni vascolari o di flusso sanguigno, indotte dai flavonoidi del cioccolato.
Dati i buoni risultati ottenuti da questo studio pilota, stiamo organizzando lo stesso su un campione di pazienti più ampio e con diverse quantità e tipologie di cioccolato.

BIBLIOGRAFIA

1. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover *Zubaida Faridi, Valentine YanchouNjike, SuparnaDutta, Ather Ali, and David L Katz.*

2 Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C, et al. Effect of dark chocolate on arterial function in health individuals: cocoa instead of ambrosia? Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals. CurrHypertens Rep 2006;8:205–11.

3 UmemuraT,UedaK,NishiokaK,etal. Effects of acute administration of caffeine on vascular function. Am J Cardiol 2006;98:1538 – 41.

NUTRACEUTICA 3.0 – DOVE NON ARRIVA IL FARMACO

Cesare R. Sirtori

Presidente Onorario SINut
Direttore Centro Dislipidemie, ASST Grande Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Si tende a relegare la nutraceutica ad indicazioni minori, nemmeno ben caratterizzate: i disturbi intestinali, l'eccesso di peso, le dislipidemie di minor grado.
Fra l'altro l'identità dei componeti attivi è spesso poco (a parte la lovastatina nel riso rosso). Appare invece sempre più significativa la potenzialità di nutraceutici in aree difficili, dove di fatto la farmaceutica, anche la più sofisticata, ha fallito.

La malattia di Alzheimer è quella che ha registrato i maggiori insuccessi negli ultimi due anni. Il solanezumab, un monoclonale che rendeva la β-amiloide solubile (e quindi non patogena) ha fallito, pur su una casistica di pazienti con Alzheimer prodromico (MMSE20-26 con modesto deposito di β-amiloide). Analogo insuccesso per la idalopirdina, antagonista del recettore 5-HT_6. Appare sempre più chiaro come i depositi di β-amiloide siano un epifenomeno, legato ad una perdita progressiva di sinapsi con proliferazione microgliale e deposito locale di oligomeri di β-amiloide.
L'obiettivo deve essere quindi di ridurre la regressione sinaptica e questo può avvenire con l'uridina, il supernutraceutico, attivo in importanti patologie neurologiche ed in grado di limitare la proliferazione sinaptica quando associato a DHA e colina. La dieta nutraceutica SOUVENAIDR®, proposta dal grande farmacologo Wurtman aumenta in modo significativo la proliferazione sinaptica in pazienti con Alzheimer prodromico (è ormai escluso che ci possa essere un beneficio con valori di MMSE < a 20) il prodotto Souvenaid migliora i sintomi nei pazienti con MMSE > 25. In uno studio controllato ha dimostrato di bloccare una progressione in pazienti con MMESE fra 26 e 29. Nessun farmaco noto ottiene questi risultati. Si prospettano miglioramenti di questa miscela nutraceutica con una maggiore presenza di uridina, riduzione della colina e selezione di altri prodotti.

- **L'approccio nutraceutico appare sempre più efficace in patologie dove i farmaci hanno fallito. Fra questi alzheimer, autismo, emicrania ed anche la pancia.**
- **Per la malattia di alzheimer è ormai tramontata l'ipotesi β-amiloide (molti farmaci attivi su questo target, nessuna efficacia sui sintomi). Si orienta la ricerca sull'alzheimer prodromico a basso danno cerebrale e su nutraceutici arricchiti in uridina, dha e colina, in grado di migliorare la proliferazione sinaptica e che appaiono più efficaci dei farmaci.**
- **Nell'autismo l'approccio probiotico è ormai consolidato. Un evento storico è stato il primo trattamento per trapianto fecale, con le nuove tecniche che consentono di preparare un prodotto fecale in capsule a contenuto microbico standardizzato.**
- **Per l'emicrania raggiunto l'obiettivo di curare le crisi, rimane l'*aura*, molto sofferta dagli emcranici italiani (12% della popolazione) e che risponde poco ai farmaci. Nutraceutici attivi su particolari canali (trpa1) e ricchi in serotonina appaiono di grande efficacia.**
- **Infine citiamo la pancia, lamentela numero uno del paziente italiano. Riceve apparentemente grande beneficio da un nutraceutico basato su proteine d'uovo fermentate con acido lattico.**

L'emicrania ha acquisito oggi importanti provvedimenti terapeutici per *l'attacco acuto* quali i triptani. Tuttavia rimane aperto il problema *dell'aura emicranica* che affligge la maggioranza del 12% di emicranici in Italia. I farmaci funzionano poco o sono mal tollerati, compreso il nuovo monoclonale anti-CGRP fermanezumab. Sono comparsi quindi come nuovi protagonisti i *canali*

del calcio TRPA1. La Scuola Farmacologica di Firenze ha dimostrato la loro espressione in neuroni sensoriali con funzione duale: avvertire il dolore e liberare neuropeptidi come la sostanza P e il CGRP, responsabilli dell'infiammazione neurogena. Nella quasi totale assenza di farmaci due nutraceutici appaiono assai efficaci sul canale TRPA1: l'*isopetasina* dal Petasides hybridus e la *partenolide* dal Tenacetum parthenium. Si sono dimostrate assai efficaci in modelli sperimentali il dolore da AITC o da altri agonisti del TRPA1. Possono essere associati alla Griffonia, un potente fornitore di serotonina (5HT) ed offrono oggi probabilmente i più efficaci rimedi contro l'aura emicranica.

Grandi progressi anche nei trattamenti per l'**autismo**: i casi di autismo aumentano sono del 30% o più dopo nascita per taglio cesareo, suggerendo che la flora intestinale assorbita durante il parto sia una fondamentale difesa. Numerosi dati sperimentali hanno dimostrato come la somministrazione di ceppi batterici isolati o inseriti in probiotici migliorino la sintomatologia autistica in modelli sperimentali e nell'uomo. Fra questi il più efficace sembrano essere le uova di Trichuris suis, un trattamento sviluppato da ricercatori italiani che consegue grande successo negli USA. Di recente è arrivata la notizia del primo studio ben documentato di "***trapianto fecale***". Questa volta non si tratta più di somministrare feci di un congiunto bensì di prodotti standardizzati (SHGM) somministrati per via orale o rettale nell'autistico. I risultati sono molto brillanti: trattamenti quotidiani di 7-8 settimane riducono la sintomatologia autistica per alcun mesi con notevoli miglioramenti nel comportamento sociale.
L'impiego di ceppi batterici ben selezionati per patologie diverse ha raggiunto anche l'**eczema**. Il trapianto locale di microbioma basato su Roseomonas mucosa ottiene risultati sbalorditivi nella dermatite atopica.

L'ultima frontiera della nutraceutica 3.0 può essere **la pancia**. La lamentela forse più comune del paziente di media età è proprio l'eccesso di grasso addominale, poco responsivo a diete o trattamenti farmacologici. Qui è ricomparso comparso l'uovo, oggi assolto per il suo poco rilevante contenuto di colesterolo, e che invece offre proteine di grandi potenzialità, ipotensive come l'ovokinina, ipolipidemiche come ovalbumina o ovocolestina ed altre. Sorprendentemente un nutraceutico a base di *bianco d'uovo fermentato con acido lattico* (8 g/die) è in grado di ridurre il grasso viscerale del 20% in 12 settimane. Un obiettivo mai visto. Resta da capire come i ricercatori giapponesi abbiano formulato questo prodotto. La nutraceutica 3.0 è quindi una realtà. Oggi il nutraceutico non è più un prodotto "per il sano" o altre banalità. Può offrire trattamenti assai efficaci in patologie anche complesse con scarsi risultati da approcci farmacologiche tradizionali. Appaiono particolarmente promettenti nutraceutici probiotici con caratteristiche microbiologiche ben definite, miscele di molecole in grado di migliorare la proliferazione sinaptica e le patologie degenerative, antagonisti di recettori con ridotta risposta ai farmaci tradizionali, specie per patologie complesse con importante risposta soggettiva.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Benemei S, De Logu F., Li Puma S. et al. The anti-migraine component of butterbur extracts, isopetasin, desensitizes peptidergic nociceptors by acting on TRPA1 cation channels. Brit J Pharmacol 174: 2897-2911, 2017
- Kang D-W, Adams, JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrtointestinal and autism sympomts: an open label study. Microbiome 5: 10, 2017.
- Khanna S. Microbiota replacement therapies: Innovation in gastrointestinal care. Clin Pharmacol Ther 103: 102-111, 2018.
- Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus, Brain Res 1182: 50–59, 2007
- Soininen H, Solomon A, Visser, Hendri SB et al, on behalf of the LipiDiDiet clinical study group*. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol 16, 965-977, 2017
- Myles IA, Earland NJ, Erik D. Anderson ED,Ian N. Moore IN, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. JCI Insight 2018;3(9):

LA TERAPIA NUTRIZIONALE DELLA SARCOPENIA NELLE MALATTIE METABOLICHE

Federico Vignati, Fabrizio Muratori, Domenico Pellegrino[1] e Gianleone Di Sacco

UOC di Malattie Endocrine e Diabetologia e Geriatia[1]
Ospedale Sant'Anna, ASST Lariana, Como

La forza e la massa muscolari giocano un ruolo fondamentale nella prognosi di numerose patologie e il loro deficit determina uno stato di sarcopenia. Infatti, nel corso di malattie croniche e di stati acuti, il muscolo costituisce la principale riserva di substrati energetici soprattutto in presenza di stati ipercatabolici e/o di insulino-resistenza. A ciò si aggiunge il fatto che lo stato catabolico associato ad insulino-resistenza determinano una perdita di mitocondri ed una diminuzione della loro efficienza energetica.

Per tali motivi, sia iper che ipotiroidismo, così come diabete ed obesità possono colpire il metabolismo muscolare inducendo una disfunzione muscolare con perdita di forza associata o meno ad una perdita di massa muscolare. La supplementazione con aminoacidi essenziali (AAE) si è dimostrata efficace nel promuovere la mitocondriogenesi sia nell'animale che nell'uomo e costituisce un possibile approccio nutrizionale in grado di contrastare gli effetti catabolici della malattia di base sia negli stati acuti che cronici con insulino-resistenza fornendo substrati plastici ed energetici.

Per indagare la reale incidenza di sarcopenia e di dinapenia in malattie metaboliche come iper ed ipotiroidismo, dal 2015 stiamo sottoponendo i pazienti con queste malattie ad indagine impedenziometrica e a dinamometria, seguendone l'andamento con le cure tradizionali affiancate o meno da supplementazione con AAE[2].

- **Malattie endocrine e metaboliche possono contribuire alla comparsa di sarcopenia e dinamopenia in una quota significativa di pazienti.**
- **Una terapia nutrizionale che abbia come bersaglio la funzione mitocondriale potrebbe affiancare la terapia della malattia di base per accelerare il recupero funzionale muscolare in questi pazienti.**

A tutt'oggi sono stati valutati con dinamometria mediante Handgrip test (HGt) (DynEx Akern) 75 soggetti con ipertiroidismo (55 F di età media 51,3 ± 16 anni; BMI 24,2 ± 4,9 kg/m^2 and 20 M di età media di 59,5 ± 19,2 anni; BMI 24,3 ± 4,3 kg/m^2), 180 con ipotiroidismo (162 F di età media di 56 ± 13,5 anni con BMI 26,3 ± 6,6 kg/m^2 and 18 M di età media di 68 + 13,8 anni con BMI medio di 27,5 ± 6,7 Kg/m^2). Trenta di 52 donne (57%) e 15/20 (75%) uomini con ipertiroidismo presentavano una riduzione della forza muscolare.

Nei soggetti con ipotiroidismo, 90/162 (55%) donne e 8/18 (44,4%) uomini presentavano un deficit di forza all'Hand Grip test.

Il muscolo scheletrico è uno dei principali bersagli degli ormoni tiroidei e sia ipo che ipertiroidismo possono alterarne la funzione. Da questi dati osservazionali preliminari sembra che l'ipertiroidismo eserciti un effetto negativo in entrambi i sessi ma che i soggetti si sesso maschile siano più suscettibili.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- Minetto MA, Ghigo E. Sarcopenia in endocrine disorders. The iceberg or its tip. European Endocrinology, 2015;11(1):41–2.
- Musci RV, Hamilton KL, Miller BF. Targeting mitochondrial function and proteostasis to mitigate dynapenia. Eur J Appl Physiol. 2018;118:1-9.

APPROCCIO NUTRACEUTICO ALLA IPERTROFIA PROSTATICA

Teo Zenico[1], Carito Zenico[2]

[1]*Urologo, Andrologo Ospedali Privati*
[2]*Farmacista Ausl Reggio Emilia*

I fattori nutrizionali e supplementi dietetici giocano un ruolo fondamentale nella regolazione delle patologie prostatiche in associazione con fattori genetici, ambientali, occupazionali e comportamentali. In particolare, frutta e verdura sono riconosciuti come agenti chemio-preventivi in accordo con il *National Cancer Institute*.
Tra i vari meccanismi, ormonali e non, che possono essere coinvolti nella patogenesi e progressione dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB), il ruolo dell'infiammazione cronica intra-prostatica è diventato sempre più discusso.

Sulla base di tali premesse, l'inibizione dell'infiammazione attraverso prodotti naturali può avere un ruolo nel trattamento delle patologie prostatiche.

- **lo utilizzo dei nutraceutici e fitoterapici nella ipertrofia prostatica benigna sta acquisendo un ruolo sempre maggiore soprattutto nel ridurre i sintomi lievi moderati.**
- **La associazione con alfa litici migliora sintomatologia disurica.**

I CAROTENOIDI (licopene, β-carotene) sono principalmente presenti negli ortaggi e sono ritenuti in grado di ritardare lo sviluppo di cellule cancerogene ed inibire la promozione tumorale.

FITOESTROGENI fitoestrogeni sono prodotti naturali classificati come flavoni e isoflavoni e sono altamente presenti nei prodotti di soia, nei cereali, nei legumi ed in vari semi e ortaggi. Concentrazioni fisiologiche degli isoflavoni sono in grado di sottoregolare diversi enzimi come la 5-reduttasi o l'aromatasi.

Il SELENIO è un nutriente essenziale contenuto in cereali, noci, legumi, carne. Molti studi supportano il ruolo anti-carcinogenico del selenio attraverso l'induzione dell'apoptosi e dei *pathway* antiossidanti e attraverso l'inibizione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi.

La PALMITOILETANOLAMIDE, che è un derivato alimentare utilizzato per togliere l'infiammazione cronica. Molto utile per ridurre la congestione pelvica.

EPILOBIO: ha una azione antiflogistica inibendo la liberazione di prostaglandine ed antibatterica legata alla presenza di tannini.

La SERENOA REPENS, URTICA DIOCA E PYGEUM AFRICANO sono generalmente utilizzati per il trattamento dei sintomi lievi/moderati in pazienti affetti da IPB.

Secondo le linee guida EAU 2017 il trattamento con fiterapici/o nutraceutici non riduce il volume della ghiandola prostatica o la progressione della malattia. Si ha invece un miglioramento della sintomatologia disurica utilizzandoli in associazione con alfalitici invece della sola monoterapioa con alfalitici.

BIBLIOGRAFIA PER APPROFONDIMENTO

- lKlein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). JAMA. 2011; 306: 1549-56 Morgia G, Russo GI, Voce S et al. Serenoa repens, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multi- center double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). Prostate. 2014; 74: 1471-80

VIII Congresso Nazionale SINut

15-16 GIUGNO 2018 - BOLOGNA

ABSTRACT
COMUNICAZIONI ORALI

LA SOMMINISTRAZIONE DI UN INTEGRATORE NATURALE A BASE DI ACIDO CLOROGENICO E LUTEOLINA IN SOGGETTI CON SINDROME METABOLICA MIGLIORA IL PATTERN EPATICO ED IL COMPENSO GLICOMETABOLICO: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO IN DOPPIO CIECO A 6 MESI

Chianetta R.[1], Nikolic D.[1], Castellino G.[1], Patti A.M.[1], Speciale S.[1], Davi R.[1], Lo Sciuto A.[1], Bonfiglio A.[1], Magán-Fernández A.[1], Citarrella R.[1], Montalto G.[1], Rizzo M.[1], Cicero A.F.G.[2]

[1] Biomedical Department of Internal Medicine and Specialties, University of Palermo, Italy;
[2] Hypertension and Atherosclerosis Research Group, Medical and Surgical Sciences Dept., Sant'Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna, Italy

Premesse e scopo dello studio: L'estratto di *Cynara cardunculus* (carciofo) sembra avere un impatto positivo su alcuni fattori di rischio cardiovascolare. Il nostro obiettivo è confermare l'effetto di un estratto di *Cynara cardunculus* titolato in acido clorogenico e luteolina sui parametri glicometabolici ed epatici di pazienti affetti da sindrome metabolica.

Materiali e metodi: Sono stati inclusi 100 soggetti con sindrome metabolica (50 nel gruppo placebo: 28 uomini e 22 donne e 50 nel gruppo test: 26 uomini e 24 donne, età media 63±8 e 63±11, rispettivamente). L'integratore (Puraltix, Bionap, Italia) è stato somministrato alla dose fissa (450 mg) al giorno per 6 mesi. Da questa coorte sono stati valutati 24 soggetti. La steatosi epatica è stata stimata tramite il *Fatty liver Index* (FLI). L'analisi statistica è stata effettuata con paired t-test.

Risultati: Dopo 6 mesi di somministrazione dell'integratore, rispetto al gruppo placebo, si riducono significativamente: peso (da 86±13 a 83±14kg, p=0.0072), BMI (da 31±5 a 30±5 kg/m^2, p=0.0068), circonferenza vita (da 109±9 a 105±11mm, p=0.0090), glicemia (da 121.2±21.8 a 106.7±16.1 mg/dl, p=0.0069), HbA1c (da 7.0±0.9 a 6.0±0.5%, p=0.0004), colesterolo totale (da 191.2±36.9 a 170.9±33.2 mg/dl, p=0.0201) e LDL-C (da 114.1±28.8 a 100.1±29.7 mg/dl, p=0.0265). Inoltre è stata osservata una riduzione del FLI (p=0.0096) e dell'aspartato aminotransferasi (p=0.0442).

Conclusioni: Un integratore a base di estratto di C*ynara cardunculus* titolato in base di acido clorogenico e luteolina può rappresentare un approccio terapeutico alternativo nella prevenzione e nella gestione della sindrome metabolica e della steatosi epatica.

LA SOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA PER UN MESE DI PASTA ARRICCHITA IN *OPUNTIA FICUS- INDICA* (OFI) IN SOGGETTI A RISCHIO METABOLICO DETERMINA MIGLIORI EFFETTI CARDIOMETABOLICI NEGLI OBESI RISPETTO AI NON OBESI

Speciale S.[1], Chianetta R.[1], Castellino G.[1], Patti A.M.[1], Nikolic D.[1], Giglio R.V.[1], Ruggirello D.[1], D'Alessandro C.M.[1], Bonfiglio A.[1], Magán-Fernández A.[1], Montalto G.[1], Rizzo M.[1], Carruba G.[2], Cicero A.F.G.[3]

[1] Biomedical Department of Internal Medicine and Specialties, University of Palermo, Italy;
[2] Division of Research and Internationalization, ARNAS-Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy;
[3] Hypertension and Atherosclerosis Research Group, Medical and Surgical Sciences Dept., Sant'Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna, Italy

Razionale dello studio: Alcuni studi indicano che la supplementazione con *Opuntia ficus- indica* OFI non genera effetti sul peso corporeo, evidenziando l'effetto sui lipidi. Abbiamo indagato se l'assunzione di pasta arricchita in OFI possa agire diversamente sui parametri cardiometabolici in soggetti non obesi vs. obesi.

Materiali e metodi: Sono stati arruolati 49 soggetti (13 uomini e 36 donne, età media: 56±5 anni) con almeno un criterio della sindrome metabolica. La coorte è stata suddivisa in 2 gruppi: 1) soggetti normopeso (BMI <25 (n = 20) e 2) in sovrappeso e/o obesi BMI ≥25 (n = 29). La pasta è stata ottenuta aggiungendo una piccola quantità di grano duro ad alto contenuto proteico, Pietrafitta, a frumento duro Vertola e 3% di estratto di OFI. Il supplemento è stato dato ad una dose di 500 gr/settimana per 1 mese. Le sottofrazioni delle lipoproteine LDL sono state dosate mediante elettroforesi su gel di acrilammide (Lipoprint System).

Risultati: Dopo solo 1 mese di pasta arricchita in OFI, abbiamo trovato un miglioramento significativo della glicemia in entrambi i gruppi, mentre i lipidi non si riducono significativamente. Nei soggetti obesi, si riduce la circonferenza vita (da 99±10 a 97±9 cm, p=0.0150) e si assiste ad un aumento delle LDL-1 (da 18.0 ± 5.2 a 21.3 ± 4.5%, p = 0.0023) e contemporanea riduzione delle lipoproteine aterogene, piccole e dense, LDL-3 (da 3.0 ± 1.3 al 1.3 ± 0.9%, p = 0.0039).

Conclusioni: La pasta arricchita in OFI sembra avere un effetto cardiometabolico migliore nei soggetti obesi, includendo l'effetto sulla qualità del LDL-C.

LA SOMMINISTRAZIONE DI UN INTEGRATORE NATURALE CONTENENTE BERGAMOTTO IN SOGGETTI CON IPERCOLESTEROLEMIA MODERATA MIGLIORA LE LIPOPROTEINE ATEROGENE E L'ATEROSCLEROSI SUBCLINICA INDIPENDENTEMENTE DAL PROFILO DI RISCHIO CARDIO-METABOLICO: STUDIO PROSPETTICO A 6 MESI

Castellino G.[1], Chianetta R.[1], Nikolic D.[1], Patti A.M.[1], Giglio R.V.[1], Bonfiglio A.[1], Davi R.[1], Lo Sciuto A.[1], Magán-Fernández A.[1], Castruccio Castracani C.[2], Li Volti G.[2], Montalto G.[1], Rizzo M.[1], Cicero A.F.G.[3]

[1] Biomedical Department of Internal Medicine and Specialties, University of Palermo, Italy;
[2] Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania, Italy;
[3] Hypertension and Atherosclerosis Research Group, Medical and Surgical Sciences Dept., Sant'Orsola-Malpighi University Hospital, Bologna, Italy

Premesse e scopo dello studio: L'eccesso di tessuto adiposo è associato ad un aumentato rischio cardiovascolare. Abbiamo valutato l'effetto di un integratore naturale a base di bergamotto sui parametri cardio-metabolici nei soggetti con ipercolesterolemia moderata (LDL-C tra 160 e 190 mg/dl) e con aumento della circonferenza vita.

Materiali e metodi: Il bergamotto (Bergavit®, Italia) è stato somministrato a 80 soggetti (42 uomini e 38 donne, età media: 55±13 anni) alla dose di 2 pillole/die (560 mg di flavonoidi) per 6 mesi. Uomini e donne (n = 50) con una circonferenza maggiore di 102 e 88 cm, rispettivamente, sono considerati ad aumentato rischio cardiometabolico. Le sottofrazioni delle lipoproteine LDL sono state valutate mediante elettroforesi (Lipoprint, USA), mentre lo spessore medio-intimale carotideo (cIMT) con ecografia B-mode.

Risultati: Dopo 6 mesi, in entrambi i gruppi il Bergamotto riduce il colesterolo totale (da 260.5±14.7 a 221.7±40.1 mg/dl, p<0.0001 e da 251.3±14.5 a 225.3±42.7 mg/dl, p=0.0024), l'LDL-C (da 177.1±8.8 a 140.5±35.3 mg/dl, p<0.0001 e da 174.5±7.3 a 148.7±39.2 mg/dl, p=0.0019), le LDL-3, più aterogene, (da 5.2±0.8 a 3.3±0.5 %, p=0.0001 e da 6.9±3.0 a 3.3±1.3 %, p<0.0001), ed il cIMT (da 1.2±0.4 a 1.0±0.1, p<0.0001 e da 1.1±0.3 a 0.9±0.1, p=0.0026). Invece, le LDL-1, più larghe e leggere, aumentano solo nei soggetti con aumentato rischio (da 17.0±4.8 a 18.4±5.0 %, p=0.0134).

Conclusioni: Il Bergamotto fornisce un benefico controllo di un ampio numero di parametri cardio-metabolici nei soggetti arruolati con e senza aumento della circonferenza vita prima della somministrazione.

A 2,3-DIPHENYLPYRIDO[1,2-*a*]PYRIMIDIN-4-ONE DERIVATIVE SELECTIVELY INHIBITS TNF-α-INDUCED ANGIOGENIC FACTORS BUT NOT THE CAPILLARY-LIKE TUBE FORMATION

Serena Del Turco[1], Luca Quattrini[2], Rocchina Colucci[3], Melania Gaggini[1], Concettina La Motta[2], Giuseppina Basta[1]

[1] CNR Institute of Clinical Physiology;
[2] Department of Pharmacy, University of Pisa;
[3] Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padova

Background and aim: Low-grade chronic inflammation is a key process involved in tumor progression. A response to this condition is the pathological angiogenesis associated to the secretion of inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-α (TNF-α). We aimed to explore the effects of a synthetic analogue of apigenin, the 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (named DB103), on TNF-α-induced angiogenesis, by investigating the underlying intracellular mechanisms and proliferative factors.

Results: The oxidative burst induced by TNF-α decreased in the presence of DB103 while increased in the presence of apigenin. Dissimilar from the apigenin which inhibited all the tested transcription factors (CREB, STAT3, STAT5 and NF-κB), DB103 acted only on NF-κB activation. Among TNF-α-induced MAP kinases, DB103 inhibited only the activation of ERK1/2 but not JNK and p38 kinases, while apigenin indiscriminately inhibited them. Differently by apigenin which inhibited IL-8 and mildly the IL-6 release induced by TNF-α, DB103 inhibited the release of MCP-1, IL-6 and angiopoietin-2, but non IL-8. Apigenin inhibited the *in vitro* capillary-like tube formation, while DB103 had no effect.

Conclusion: Although DB103 did not have overlapping effects to apigenin on activated oxidative burst, signalling pathways, protein release and tube formation, these results suggest that it has a fine ability to modulate intracellular mechanisms and can reduce the low-grade inflammation that characterizes the tumor microenvironment.

EFFETTI DI UNA SUPPLEMENTAZIONE CON COENZIMA QTER® E CREATINA SULLA PERFORMANCE FISICA, IN PAZIENTI BPCO IN OSSIGENOTERAPIA A LUNGO TERMINE: STUDIO CLINICO MULTICENTRICO CONTROLLATO RANDOMIZZATO

De Blasio F.[1], Pastorelli R.[2], Ferrario M.[3], Marinari S.[4], De Benedetto F.[4]

[1] Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino;
[2] Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano;
[3] Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano;
[4] Dipartimento di Pneumologia, Università degli Studi di Chieti

Premesse e scopo dello studio: Le alterazioni muscolari sono manifestazioni extrapolmonari frequenti nella Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), che si ripercuotono sulla performance fisica e sullo stato di salute generale. Scopo dello studio è di valutare gli effetti di una supplementazione con Coenzima Q10 (QTer®) e creatina sulla performance fisica, sullo stato nutrizionale e sul profilo metabolico in pazienti BPCO in ossigenoterapia a lungo termine.

Materiali e metodi: 106 pazienti provenienti da 9 centri italiani sono stati randomizzati per ricevere, in aggiunta alla terapia di base, una supplementazione e con Qter® e creatina o Placebo (della durata di 2 mesi). 90 pazienti hanno completato lo studio.

Risultati: Al termine dei 2 mesi, il *6-minute walk* test migliorava significativamente nei pazienti supplementati (+51m), ma non nel gruppo placebo (+15m), con una differenza significativa tra i gruppi ($p<0,05$).
Nei pazienti supplementati, ma non nel gruppo placebo, sono stati inoltre osservati miglioramenti significativi della massa cellulare metabolicamente attiva (+2,3%), dell'angolo di fase (+0,3 gradi), della dispnea e del grado di indipendenza nelle attività della vita quotidiana. Il profilo metabolomico dei pazienti supplementati rispecchiava il miglioramento delle funzioni cellulari e mitocondriali.

Conclusioni: I pazienti BPCO in ossigenoterapia a lungo termine che hanno ricevuto la supplementazione con Qter® e creatina riportano un significativo miglioramento della performance fisica, della composizione corporea, della dispnea e del profilo metabolomico.

MODULAZIONE DEL MICROBIOMA INTESTINALE E DIFFERENZA DI GENERE: UNA REVIEW SISTEMATICA INTERNAZIONALE

Rosolino Catania, Carmela Flaccomio

Lab. Analisi Casa di Cura Candela-Palermo

Premesse e scopo dello studio: Valutare gli studi che interessano differenze di genere nel microbioma intestinale e quale ruolo rivestano nella fisiopatologia di patologie autoimmuni.

Materiali e metodi: Da ricerca web (Plos, Google Scholar, Pub Med, Hindawi) secondo voci "gender microbiota, estrogen, microbioma, estrogen gut, endocrine microbioma su 17 studi selezionati, di cui 7 basati su specie umana, 2 relativi al sesso femminile ed 8 basati su animali da esperimento.

Risultati: Gli estrogeni E1 ed E2 variano in funzione della diversità della popolazione batterica intestinale con controllo endocrino bidirezionale, in uno studio di Guo et all. su topi con PCOS il trapianto di microbioma con *lactobacillus* e *bifidobacterium* riduceva l'eccesso di androgeni e normalizzava il ciclo mestruale.

Un altro aspetto della differenza di genere è l'influenza del Body index mass sulla ratio *firmicutes / Bacteroidetes*.
L'obesità femminile costituisce un fattore di rischio per la malattia infiammatoria intestinale. Fransen et all. hanno evidenziato una differenza di genere nella risposta immunitaria a carico delle T cell del timo e della Placche del Peiyer che inibiscono le patologie TH-2 associate.

Conclusioni: Esistono differenze di genere nel microbioma, infatti la popolazione batterica diversificata rende ragione di una possibile variabilità endocrina ed una diversificata risposta immunitaria.

I LEGUMI: FONTE PREZIOSA DI NUTRIENTI E DI COMPOSTI BIOATTIVI

Giovanni Caprioli, Sauro Vittori, Gianni Sagratini

Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della salute, Università di Camerino

Premesse e scopo dello studio: I legumi rappresentano una fonte molto importante di nutrienti e molecole bioattive come polifenoli e soiasaponine ad azione ipocolesterolemizzante. Nei nostri laboratori sono state sviluppate metodiche analitiche per determinare il profilo in acidi grassi di diversi legumi, oltre al quantitativo di soiasaponine e polifenoli. Lo scopo di questo lavoro è stato anche quello di preparare degli estratti di lenticchie ricchi di soiasaponine e testarne l'azione ipocolesterolemizzante in ratti Sprague-Dawley, valutandone il meccanismo d'azione.

Materiali e metodi: I metodi analitici hanno impiegato HPLC-MS, HPLC-MS/MS, GC-FID.

Risultati: I legumi analizzati presentano un basso contenuto in grassi e gli acidi grassi sono prevalentemente di tipo insaturo. Il contenuto di polifenoli è molto alto nei fagioli (117 mg/kg) e nelle lenticchie (99.2 mg/kg), oltre ad essere molto abbondanti nei legumi di colore scuro. Inoltre, al termine del trattamento con estratto di lenticchie, i livelli ematici di colesterolo dei ratti trattati sono stati significativamente inferiori (16.8%) rispetto ai controlli ($p<0.05$) con un meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante che consisterebbe in un'aumentata escrezione di acidi biliari fecali.

Conclusioni: I legumi sono fonte di importanti nutrienti e di molecole bioattive ad effetto nutraceutico.

ERUCA SATIVA MILL. (BRASSICACEAE) SVOLGE EFFETTI CARDIOPROTETTIVI ATTRAVERSO IL RILASCIO DI SOLFURO DI IDROGENO: UNO STUDIO PRE-CLINICO IN VIVO SU MODELLO DI INFARTO DEL MIOCARDIO

Testai L., Piragine E., Citi V., Martelli A., Breschi M.C., Pagnotta E., Ugolini L., Lazzeri L., Calderone V.

[1] *Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa;*
[2] *Centro Interdipartimentale Nutrafood, Università di Pisa;*
[3] *Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria*

Premesse e scopo dello studio: Eruca sativa Mill. è una pianta edibile della famiglia delle Brassicaceae, ampiamente utilizzata come alimento. In generale i vegetali della famiglia delle Brassicaceae possiedono documentati effetti benefici sulla salute umana, tra cui interessanti effetti sul sistema cardiovascolare. Inoltre le Brassicaceae sono caratterizzate dalla capacità di produrre e accumulare grandi quantità di glucosinolati, che possono essere convertiti nei corrispondenti isotiocianati per mezzo dell'enzima mirosinasi [1]. Di recente, derivati isotiocianati sono stati descritti come capaci nel liberare quantità significative di solfuro di idrogeno (H_2S) e sulla base di questo profilo tali derivati si sono rivelati in grado di svolgere molti degli effetti tipici del gas-trasmettitore anche sul sistema cardiovascolare [2-5]. A tal proposito un estratto di Eruca, ottenuto per macerazione dei semi disoleati [6] e caratterizzato dalla presenza di elevate quantità di glucoerucina (400 micromol/g), è stato studiato per le sue potenzialità benefiche sul sistema cardiovascolare.

Materiali e metodi: In un modello cell-free è stata valutata la capacità dell'estratto di Eruca di rilasciare H_2S e in un modello in vivo di infarto acuto del miocardio è stata valutata la protezione di dosi crescenti (10-50-100 mg/Kg i.p.) dell'estratto, somministrate a ratti Wistar (300-350g) 2 ore prima dell'infarto miocardico.

Risultati: L'estratto di Eruca ed il suo corrispondente isotiocianato, erucina, sono in grado di rilasciare significative quantità di H_2S, mostrando anche effetti protettivi cardiaci nei confronti del danno da infarto del miocardio.
Tale effetto protettivo sembra legato al coinvolgimento dei canali del potassio mitocondriali, come dimostrato dall'utilizzo dei bloccanti selettivi. Quindi la caratterizzazione dei target mitocondriali interessati dagli effetti protettivi di eruca è stata eseguita testando glucoerucina e il suo corrispondente isotiocianato, erucina.

Conclusioni: Eruca sativa Mill. conferisce protezione cardiaca verso il danno tipico dell'infarto del miocardio e tale effetto è legato, almeno in parte, al rilascio di H_2S e al reclutamento dei pathways intracellulari da esso attivati.

BIBLIOGRAFIA

1. Petropoulos et al., Curr. Pharm. Des., 2017, 23, 1-26.
2. Citi et al., Planta Med. 2014, 80, 610-613.
3. Citi et al., Curr. Med. Chem., 2018, in press.
4. Testai et al., Pharmacol. Res., 2016, 113, 290-299.
5. Martelli et al., Vasc. Pharmacol., 2014, 62, 32-41.
6. Franco et al., J. Chrom. A., 2016, 1428, 154-161.
7. Pagnotta et al. J. Agric. Food Chem., 2017, 65, 3167-3178.

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL MANGOSTANO NELLA GESTIONE DELL'INSULINO-RESISTENZA E DELL'OBESITÀ GRAVE: STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO CONTROLLATO

M. Watanabe, E. Gangitano, S. Basciani, D. Francomano, E. Addessi, R. Toscano, D. Costantini, S. Mariani, G. Spera, L. Gnessi, C. Lubrano

Dip. Medicina Sperimentale, Sez. Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia, Sapienza Università di Roma

Premesse e scopo dello studio: L'insulino-resistenza è la principale causa di obesità e diabete mellito di tipo 2 (DM2), patologie associate a flogosi cronica.

Il mangostano è un albero tropicale, i cui frutti, noti per le proprietà antiossidanti, sembrano avere un possibile ruolo nella terapia dell'obesità e del DM2.
Scopo dello studio è stato di valutare sicurezza ed efficacia del mangostano su insulino-resistenza, gestione del peso e stato infiammatorio in pazienti obesi insulino-resistenti.

Materiali e metodi: Sono stati valutati a 0 e 6 mesi parametri antropometrici ed esami ematochimici di 20 pazienti randomizzati a terapia comportamentale (TC) o TC+mangostano (500 mg/die).

Risultati: Il gruppo trattato con mangostano ha riportato un miglioramento dell'insulino-resistnza (HOMA-IR -53,22% vs -15,23%, p = 0,0037) e un trend di riduzione dell'infiammazione e calo ponderale. Non vi sono stati effetti collaterali attribuibili al trattamento.

Conclusioni: Dati i risultati positivi e l'eccellente profilo di sicurezza, suggeriamo un possibile ruolo del mangostano nel trattamento dell'obesità, dell'insulino-resistenza e dell'infiammazione.

PROPRIETÀ NUTRACEUTICHE DI UN ESTRATTO RICCO IN IDROSSITIROSOLO DERIVATO DA ACQUE DI VEGETAZIONE OLEARIE SU UN MODELLO CELLULARE DI ASTROCITOMA UMANO 132N1

M.D. Di Mauro[1], B. Tomasello[1], R. Acquaviva[1], N. D'Antona[2], M. Renis[1], C. Di Giacomo[1]

[1] *Dip. Scienze del Farmaco, Univ. di Catania*
[2] *ICB-CNR UOS di Catania*

Premesse e scopo dello studio: L'idrossitirosolo è abbondante nelle acque di vegetazione olearie (AVO) e numerosi sono i suoi benefici effetti sulla salute umana. Obiettivo: valutare l'efficacia antitumorale di un estratto da AVO, ricco in idrossitirosolo.

Materiali e metodi: L'estratto (E) è stato testato su cellule 132N1 alle concentrazioni di 50 e 100μM in idrossitirosolo per 24h. Abbiamo esaminato: citotossicità, ciclo e migrazione cellulare, livelli di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dei gruppi tiolici non proteici (RSH), ed ancora attività delle sirtuine nucleari e metiloma del DNA, come markers epigenetici.

Risultati: E50 e E100, rispetto le cellule non trattate: a) riducono la vitalità cellulare del 5% e 33%, arrestano il ciclo cellulare in G1 e inibiscono la migrazione cellulare; b) aumentano il livello dei ROS (IF/mg proteine 332235,7 e 434075,3) e dei RSH (nmol/mg proteine 30,47 e 22,43); c) riducono l'attività delle sirtuine nucleari del 35% e del 20%; d) influenzano la metilazione globale del DNA in modo dose-indipendente (E50 ipo e E100 ipermetila).

Conclusioni: L'estratto, alla luce delle proprietà nutraceutiche mostrate, può essere preso in considerazione per sperimentare *in vivo* applicazioni in oncologia integrata.

CITRUS FLAVONOID SUPPLEMENTATION IMPROVES EXERCISE PERFORMANCE IN TRAINED ATHLETES

Yala Stevens[1,2], Lieke van Iersel[1]

[1] BioActor BV, The Netherlands,
[2] Maastricht University Medical Center, The Netherlands

Introduction and objective: Previous studies have shown that polyphenol supplementation may be an effective strategy to improve exercise performance, due to their antioxidant character and ability to stimulate NO production. We assessed the effect of a customized citrus flavonoid extract (CFE) on cycling time-trial performance in trained athletes.

Materials and Methods: In a double-blind, randomized, parallel study, 39 healthy, trained males received a daily dose of either 500 mg customized CFE (WATTS'UP®) or a placebo for 4 weeks. Exercise performance was tested by means of a time-trial test on a cycle ergometer, during which participants had to generate as much power as possible for 10 minutes.

Results and Discussion: Power output significantly increased with 14.9 ± 3.9 W (5.0% increase) after 4 weeks of CFE supplementation compared to 3.8 ± 3.2 W (1.3% increase) in placebo ($p < 0.05$). In addition, oxygen consumption/power ratio significantly decreased in the CFE group compared to placebo ($p = 0.001$), and a trend was found in the change in peak power output in CFE (18.2 ± 23.2 W) versus placebo (-28.4 ± 17.6 W; $p = 0.116$).

Conclusion: The current study is the first convincing report that citrus flavonoid supplementation can improve exercise performance, as shown by a significant increase in power output during the exercise test.

CITRUS FLAVONOIDS AND GUT HEALTH: EFFECTS IN VITRO AND IN HUMAN VOLUNTEERS ON MICROBIOME MODULATION AND GUT INFLAMMATION

Yala Stevens[1, 2], Bouke Salden[1], Judit Pitart[3], Sam Possemiers[3], Ad Masclee[1]

[1] Department of Internal Medicine, div. Gastroenterology-Hepatology, MUMC+, The Netherlands;
[2] BioActor, The Netherlands;
[3] ProDigest, Belgium

Introduction and objective: Recent data suggests that flavonoids, in addition to their anti-oxidative and anti-inflammatory activities, are able to modulate microbiota composition and activity, and could beneficially affect gut health.
We investigated the effect of a citrus extract (CE) on different markers for gut health both in-vitro and in vivo.

Materials and Methods: In the in vitro SHIME® model, short chain fatty acid (SCFA) production and microbiota composition were measured after 3-week treatment with 500 mg hesperidin 2S-rich CE (MicrobiomeX®)/day. In an RCT with 50 participants, fecal SCFAs and fecal calprotectin were measured after 12-week CE treatment.

Results and Discussion: In vitro, a significant increase in SCFA levels ($p<0.05$) and in the relative abundance of the butyrate producing *E. rectale/C. coccoides* group ($p<0.01$) was shown as a results of CE treatment in the different colon vessels.

SCFA profile was also beneficially altered in humans upon CE intake (increased butyrate/total SCFA ratio; $p=0.031$) and a non-significant reduction ($p=0.058$) in fecal calprotectin was shown compared to placebo.

Conclusion: These preliminary results suggest that CE may affect SCFA production, which can positively impact gut health.

VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE DI DIGERITI *IN VITRO* DI MISCELE PEPTIDICHE BIOATTIVE DERIVANTI DALLA CASEINA BOVINA IN COLTURE DI CELLULE INTESTINALI E OSTEOBLASTI UMANI

Michela Bottani, Anita Ferraretto

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

I caseinofosfopeptidi (CPP) legano ioni quali Fe^{2+} e Ca^{2+} ed esercitano attività antiossidante in soluzione, tramite scavenging dei ROS e chelazione di Fe^{2+}.
Lo scopo del presente lavoro è studiare per la prima volta le proprietà antiossidanti di miscele purificate e semi purificate di CPP, dopo digestione *in vitro*, nella co-coltura Caco2/HT-29 70/30 e nella linea cellulare SaOS2 quali modelli *in vitro* di intestino e osteoblasti, rispettivamente. CPP MD, derivante dalla β-caseina bovina, CPP DMV, derivante dalla α-caseina bovina e CP, contenente sia CPP che altri peptidi, sono stati analizzati tal quali e dopo metabolizzazione intestinale (MI). I risultati ottenuti sono stati espressi come incremento % dell'attività antiossidante rispetto alla Vitamina C. In presenza di Fe^{2+}: DMV e CP mostrano un incremento del 277±11 e 342±9% nelle cellule intestinali; MI CP del 103±9% negli osteoblasti ($P<0,01$). In presenza di ROS: DMV e CP mostrano un incremento del 216±14% e 158±15 nelle cellule intestinali, mentre tutti i digeriti metabolizzati mostrano un incremento dal 227±15% al 766±3 ($P<0,01$) negli osteoblasti. I risultati confermano il potenziale antiossidante dei peptidi della caseina anche a livello cellulare e suggeriscono una possibile applicazione nelle patologie ossee.

ALOE VERA E PROTOCOLLO DETOX: VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA NELL'INSUFFICIENZA VENOSA FUNZIONALE CON ECOCOLORDOPPLER

M. Bruschi

Centro di Medicina, Treviso

La presenza di liquidi extracellulari (LEC) in particolare a livello di coscia e ginocchia comporta un sovraccarico del deflusso venoso con sintomi riferibili ad insufficienza venosa.

Questo è dimostrato oltre che clinicamente anche con la valutazione del ridotto incremento di velocità a livello della vena femorale con l'azione della della pompa respiratoria. Il protocollo detox associad un adeguato stile di vita una preparazione alla detossinazione con dosi crescenti di aloe vera ed una detossinazione profonda consistente in una dieta mima digiuno per 9 gg associata associata ad un kit di nutraceutici detox reset.

Sono stati valutati con ecocolordoppler 16 arti di 8 soggetti di sesso femminile di età media 44 a.
Di questi 5 presentavano un quadro riferibile a LEC sintomatico con evidente rallentamento dell'incremento di velocità con l'atto respiratori. 3 avevano intrapreso il programma per altre motivazioni e presentavano un quadro ecografico normale con asintomaticità.

L'incremento di velocità media nei soggetti LEC è stato, una volta ultimato il percorso, 88%; se valutiamo l'arto emodinamicamente peggiore l'incremento è stato 104%.
Nei soggetti no-LEC, che avevano comunque avuto beneficio per altra sintomatologia si è rilevato un decremento del 34% della velocità pur rimanendo questa nel range di normalità.

I risultati a breve termine ci inducono a ritenere efficace questo tipo di trattamento; nel tempo sarà importante valutare il risultato a lungo termine, la eventuale efficacia nei pazienti con insufficienza venosa cronica da patologia varicosa e cercare di capire se effettivamente l'aloe sia un nutraceutico adattogeno e se la detossinazione comporti un reset dell'organismo che consente una maggior reattività alle noxae esterne.

LA VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA DEI PREPARATI DI ORIGINE NATURALE

THE TOXICOLOGICAL EVALUATION OF THE NATURAL ORIGIN PREPARATIONS

Salvatore Bianco MD, Alfredo Nunziata Ch D, Pharm D, PhD, ERT

AKROS BioScience S.r.l.

La valutazione tossicologica dei preparati di origine naturale presenta numerose difficoltà legate alla caratterizzazione del preparato, alla identificazione dei componenti, all'esame della sinergia degli stessi ed all'analisi degli effetti in vivo e nell'uomo. Gli Autori descrivono in sintesi le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la caratterizzazione dei prodotti di origine naturale e discutono i limiti delle evidenze disponibili in clinica per una corretta valutazione degli effetti benefici e dei rischi dovuti ad effetti collaterali o alla presenza di sostanze inquinanti. Gli autori concludono sostenendo che la valutazione tossicologica dei prodotti di origine naturale deve tenere conto dei sistemi di estrazione e purificazione, delle interazioni dei componenti, delle caratteristiche della matrice e dell'uso clinico.

The toxicological evaluation of preparations of natural origin presents numerous difficulties linked to the characterisation of the preparation, the identification of the components, the examination of their synergy and the analysis of effects in vivo and in humans. The authors briefly describe the guidelines of the World Health Organization for the characterization of products of natural origin and discuss the limits of the evidence available in humans for a proper assessment of the benefits and of risks due to side effects or the presence of pollutants. The authors conclude that the toxicological evaluation of products of natural origin should take into account extraction and purification systems, interactions of components, characteristics of the matrix and clinical use.