

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

EDITORIALE

Arrigo F.G. Cicero 7

Effetti comparativi di due diversi integratori contenenti berberina sui parametri lipidici e infiammatori in pazienti con ipercolesterolemia da lieve a moderata: uno studio pilota di 8 settimane

Marzia Pellizzato, Arrigo F.G. Cicero, Enzo Emanuele 8

Il cibo come 'dipendenza'.
The nutraceutical support for food 'addiction' and eating disorders

Manuela Borello 16

Facciamo chiarezza su acido folico e disfunzione erettile

a cura della Redazione 26

Composti bioattivi della barbabietola: ruolo dei nitrati e delle beta-alanine nelle malattie cardiovascolari

a cura della Redazione 28

Effetti dei probiotici orali sull'alitosi e sulla salute psicosociale: dati da uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

a cura della Redazione 30

Efficacia dell'acido ialuronico in soluzione orale nella cura dell'osteoartrite del ginocchio

a cura della Redazione 31

MISSION

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

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

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

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Gli autori sono invitati a:

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

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno VI, N. 2 - Giugno 2021
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
info@mediabout.it - www.mediabout.it

DIRETTORE RESPONSABILE Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO

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

Maciej Banach (Lodz, Polonia)	Laura García-Molina (Granada, ES)	Marco Manca (Maastricht, Paesi Bassi)
Amirhossein Sahebkar (Mashhad, Iran)		

SEGRETERIA DI REDAZIONE MEDIABOUT S.r.l.

IMPAGINAZIONE MEDIABOUT S.r.l.

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

TIRATURA 1.000 copie

© Copyright 2021 MEDIABOUT S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta
senza l'autorizzazione dell'Editore.

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

EDITORIALE

Arrigo F.G. Cicero 7

Effetti comparativi di due diversi integratori contenenti berberina sui parametri lipidici e infiammatori in pazienti con ipercolesterolemia da lieve a moderata: uno studio pilota di 8 settimane

Marzia Pellizzato, Arrigo F.G. Cicero, Enzo Emanuele 8

Il cibo come 'dipendenza'.
The nutraceutical support for food 'addiction' and eating disorders

Manuela Borello 16

Facciamo chiarezza su acido folico e disfunzione erettile

a cura della Redazione 26

Composti bioattivi della barbabietola: ruolo dei nitrati e delle beta-alanine nelle malattie cardiovascolari

a cura della Redazione 28

Effetti dei probiotici orali sull'alitosi e sulla salute psicosociale: dati da uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

a cura della Redazione 30

Efficacia dell'acido ialuronico in soluzione orale nella cura dell'osteoartrite del ginocchio

a cura della Redazione 31

SINut
Società Italiana di Nutrizione

4-5 SETTEMBRE 2021

**KETOGENIC
DIET
ACADEMY**

BOLOGNA
HOTEL SAVOIA REGENCY

KDA
Ketogenic Diet
ACADEMY

CON IL PATROCINIO DI:

AME	Federazione nazionale Ordini TSRM e PSTRP
ANSISA	Ordine Nazionale dei Biologi
SIE	
SIA	
SIO	
SIPREC	

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

**4-6
NOVEMBRE
2021**

SAVE THE DATE

**XI CONGRESSO
NAZIONALE
SINut**

Bologna
Hotel Savoia Regency

Editoriale

Buongiorno lettori di Pharmanutrition & Functional foods, eccoci al numero estivo della rivista.

Ci aspetta un autunno-inverno denso di eventi in nome della nutraceutica: **Ketogenic Diet Akademy** (4-5 settembre 2021), **Congresso Nazionale SINut** (4-6 novembre 2021) e **Scuola di nutraceutica online per medici e farmacisti** (da gennaio 2022).

I dettagli sono riportati all'interno della rivista. Inoltre Cosmofarma ospiterà un evento monotematico sulla nutraceutica (Nutraceutical Conference) in farmaci il giorno sabato 11 settembre 2021.

Insomma, grande interesse per il settore che si conferma importante sia per quanto riguarda l'attrazione che esercita sul consumatore finale sia per il mercato che vi ruota attorno. Ma a noi interessa principalmente che la divulgazione e la commercializzazione di nuovi prodotti si confermi sempre più supportata da dati scientifici circa la qualità delle materie prime, la loro lavorazione per renderle più bioaccessibili/biodisponibili, la loro

associazione razionale a dosaggi dimostratamente efficaci, il tutto in un'ottica di assoluta sicurezza di impiego. Come testo di consultazione estivo (e non solo) il "Prontuario di nutraceutica ad uso umano" appena uscito a cura mia e del dr. Alessandro Colletti e reperibile presso l'Editore Scripta Manent.

A luglio 2021, utilizzando la parola "Nutraceutical" come Key Word per una semplice ricerca su PubMed, il nostro motore di ricerca scientifico di riferimento, emergono 105.000 citazioni, delle quali 17.300 fanno riferimento a trials clinici, 2.600 a metanalisi di trials clinici, e 19.700 a reviews. Quindi la letteratura scientifica cerca di fornirci le risposte per migliorare globalmente la qualità dei prodotti posti in commercio e quindi l'efficacia e sicurezza degli stessi. Alle aziende cogliere i migliori messaggi disponibili!

Buona estate (integrandoci con tutto ciò che possa proteggere la nostra pelle da eccessiva esposizione solare e disidratazione).

Arrigo F.G. Cicero
Presidente SINut

Effetti comparativi di due diversi integratori contenenti berberina sui parametri lipidici e infiammatori in pazienti con ipercolesterolemia da lieve a moderata: uno studio pilota di 8 settimane

Comparative effects of two different berberine-containing supplements on lipid and inflammatory parameters in patients with mild-to-moderate hypercholesterolemia: an 8-week pilot study

Marzia Pellizzato^{1,2}, Arrigo F.G. Cicero^{3,4}, Enzo Emanuele⁵

¹ RECERCARE, Castelfranco Veneto (TV), Italy

² SIFNut, Società Italiana Formulatori in Nutraceutica, Castelfranco Veneto (TV), Italy

³ IRCCS AOU S. Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Italy

⁴ SINut, Società Italiana di Nutraceutica (SINut), Bologna, Italy

⁵ 2E SCIENCE, Robbio (PV), Italy

Abstract

The aim of this randomized, single-blind, pilot study was to compare the effects of two berberine-containing supplements on lipid and inflammatory parameters in subjects with mild-to-moderate hypercholesterolemia. Thirty subjects with mild-to-moderate hypercholesterolemia were randomized (1:1 ratio; $n = 15$ for arm) to receive two different berberine-containing supplements, the first (termed BHCL) consisting of berberine HCL (500 mg) and the second (termed PBB) containing berberine (210 mg) plus bergamot (80 mg) in phytosomal form once a day for 8 weeks. Examining physicians were unblinded to group assignment, whereas participants and laboratory personnel were blinded. The study outcomes included the changes from baseline in lipid [total cholesterol (TC), low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C), oxidized low-

density lipoprotein (oxLDL), high-density-lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglyceride (Tg)] and inflammatory parameters [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrosis factor (TNF)- α]. Compared with baseline values, both berberine-containing supplements significantly reduced TC (-5.55% and -9.28% in the BHCL and PBB arms, respectively) and LDL-C (-10.00% and -11.80% in the BHCL and PBB arms, respectively) at 8 weeks in a similar fashion. However, PBB also produced statistically significant reductions in oxLDL (-13.33% , $p < 0.05$), hs-CRP (-20.0% , $p < 0.05$), and TNF- α (-17.64% , $p < 0.05$) which were not observed in the BHCL arm. In summary, berberine-containing supplements are effective in reducing TC and LDL-C in low-risk dyslipidemic patients. Compared with BHCL, PBB was superior in lowering oxLDL, hs-CRP, and TNF- α – suggesting that this specific

supplement might have additional antioxidant and anti-inflammatory effects.

Key words: Berberine; Nutraceutical; Pharmaceutical technology; Efficacy; Safety

Estratto

Lo scopo di questo studio pilota randomizzato, in cieco, era confrontare gli effetti di due integratori contenenti berberina sui parametri lipidici e infiammatori in soggetti con ipercolesterolemia da lieve a moderata. Trenta soggetti con ipercolesterolemia da lieve a moderata sono stati randomizzati (rapporto 1: 1; n = 15 per braccio) a ricevere due diversi integratori contenenti berberina, il primo (denominato BHCL) costituito da berberina HCL (500 mg) e il secondo (denominata PBB) contenente Berberina (210 mg) associata ad estratto di bergamotto (80 mg), in forma fitosomiale. Una volta al giorno per 8 settimane. Il personale medico era a conoscenza del gruppo a cui il singolo soggetto era stato assegnato, mentre i partecipanti e il personale di laboratorio, non lo conoscevano. Gli outcome dello studio includevano i cambiamenti lipidici rispetto ai valori basali [colesterolo totale (TC), lipoproteina bassa densità (LDL-C), lipoproteine a bassa densità ossidate (OxLDL), lipoproteine ad alta densità (HDL-C), e trigliceridi (Tg)] e i cambiamenti rispetto ai parametri infiammatori [proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e fattore di necrosi tumorale (TNF)- α].

I risultati hanno mostrato come rispetto ai valori basali, entrambi gli integratori contenenti berberina hanno ridotto significativamente la TC (-5,55% e -9,28% nei bracci BHCL e PBB, rispettivamente) e LDL-C (-10,00% e -11,80% nei bracci BHCL e PBB, rispettivamente) a 8 settimane in modo simile. Tuttavia, PBB ha anche prodotto riduzioni statisticamente significative di oxLDL (-13,33%, p <0,05), hs-PCR (-20,0%, p <0,05) e TNF- α (-17,64%, p <0,05) che non sono state osservate nel braccio BHCL 2.

In sintesi, gli integratori contenenti berberina sono efficaci nel ridurre il TC e il colesterolo LDL nei pazienti dislipidemici a basso rischio. Rispetto a BHCL, PBB è stato superiore nell'abbassare oxLDL, hs-CRP e TNF- α , suggerendo ulteriori effetti antiossidanti e antinfiammatori per questo specifico integratore potrebbe avere.

Parole chiave: Berberina; Nutraceutici; Tecnica farmaceutica; Efficacia; colesterolo, ossidazione, LDI .

Introduzione

Esistono diverse evidenze di una relazione causale tra la dislipidemia, con particolare riferimento all'aumento dei livelli sierici di colesterolo LDL (LDL-C), e il rischio di malattie cardiovascolari (CVD), comprese la malattia coronarica, la malattia cerebrovascolare e l'arteriopatia obliterante periferica (1,2). Le statine, i farmaci ipolipemizzanti più comunemente usati che agiscono con un meccanismo inibitorio della 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, sono altamente efficaci nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari (3), ed in prevenzione primaria nei soggetti ad alto rischio di eventi. Tuttavia, circa un terzo degli utilizzatori di statine interrompe la terapia entro 12 mesi a causa di effetti avversi, inclusi dolore muscolare con livelli elevati di creatinina fosfochinasi (CPK), debolezza, affaticamento e aumento dei livelli degli enzimi epatici (4).

Di conseguenza, nel soggetto in prevenzione primaria a basso rischio cardiovascolare aggiuntivo il rapporto costo-efficacia dell'impiego delle statine è ancora dibattuto (5). Grazie al loro migliore profilo di tollerabilità, l'impiego di nutraceutici ipolipemizzanti è avallato anche da documenti ufficiali in questa tipologia di pazienti (6) ed è quindi sempre più diffuso per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari in soggetti a basso rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia da lieve a moderata (7).

Il nutraceutico più impiegato al momento è il riso rosso fermentato, che tuttavia agisce sul metabolismo lipidico esattamente come una statina di sintesi (8). Con meccanismi alternativi agiscono invece berberina (9) e frazione polifenolica del bergamotto (10).

È stato infatti dimostrato che la berberina, un alcaloide isochinolonico isolato da *Berberis aristata*, abbassa i livelli lipidici attraverso meccanismi indipendenti dalla HMG-CoA reduttasi. Di conseguenza, gli effetti ipolipemizzanti della berberina sono principalmente mediati da promozione dell'espressione dei recettori LDL (LDLR) sugli epatociti (11) e riduzione della sintesi del colesterolo nel fegato attraverso l'attivazione della proteina chinasi attivata dall'adenosina monofosfato (AMPK) (12).

Tuttavia, la biodisponibilità della berberina somministrata per via orale è generalmente scarsa a causa del basso assorbimento intestinale e del significativo metabolismo di primo passaggio (13). In questo contesto, ci si aspetta che le strategie per aumentare il suo tasso di assorbimento (compresa la formulazione fitosomiale) migliorino l'effetto antidislipidemico della berberina (4).

Ci sono anche ampie evidenze in letteratura che il bergamotto può esercitare significativi effetti ipolipemizzanti (14), oltre che antiossidanti (15) e antinfiammatori (16), potenzialmente additivi a quelli della berberina.

Partendo da queste premesse, si è condotto uno studio multi step con una componente in vitro (Studio delle caratteristiche dimensionali e morfologiche di una nuova formulazione lipidica contenente Berberina e Bergamotto e Studio in vitro della permeabilità della berberina veicolata in formulazioni lipidiche attraverso un monostrato di cellule Caco-2) ed uno studio clinico pilota di 8 settimane, randomizzato, in singolo cieco, per confrontare gli effetti di due integratori contenenti berberina sui parametri lipidici e infiammatori in soggetti con ipercolesterolemia da lieve a moderata.

Metodi

• Studio delle caratteristiche dimensionali e morfologiche di una formulazione lipidica contenente Berberina e Bergamotto.

Lo studio ha riguardato la valutazione delle dimensioni e della morfologia di un serie di campioni solidi.

Le determinazioni analitiche sono state eseguite sui campioni elencati di seguito.

- berberina bergamotto liposomiale (lotto: 2020070130)
- estratto secco (E.S.) berberis aristata 97% Berberina HCL (lotto: 20060412)
- estratto secco di bergamotto (lotto: 3003-18)
- lecitina di girasole (lotto: 71GEDT1001).

I metodi analitici che sono stati utilizzati per lo studio dei campioni sono di seguito riportati (17):

1. Analisi dimensionale mediante la tecnica di laser light scattering
2. Microscopia ottica
3. Microscopia Elettronica a Scansione (SEM)

1. Analisi dimensionale dei campioni mediante la tecnica di laser light scattering

La valutazione delle dimensioni medie delle particelle costituenti il campione denominato **Berberina bergamotto liposomiale**, e noto con il nome commerciale SOLBER®, è stata eseguita con la tecnica del laser light scattering (spettroscopia di fotocorrelazione) utilizzando lo strumento 90 Plus instrument (Brookhaven, USA). Le misure sono state effettuate in sospensione acquosa

alla temperatura di 25 °C. I parametri usati sono stati un raggio laser alla lunghezza d'onda di 638 nm con un angolo di 90°.

Questa analisi è stata condotta solamente sul campione Berberina bergamotto liposomiale perché in seguito ad una preliminare ispezione visiva le dimensioni delle particelle costituenti gli altri campioni sono risultate non idonee alla tipologia di misura mediante laser light scattering, ovvero di dimensioni superiori a 3 micrometri, valore soglia dello strumento.

Per la misura delle dimensioni, una aliquota esattamente pesata del campione **Berberina bergamotto liposomiale** è stata dispersa in acqua filtrata MilliQ, alla concentrazione di 5 mg/mL, e successivamente diluita con la stessa acqua in rapporto 1:30 v/v. Le misure sono state condotte in triplicato.

2. Analisi dimensionale e morfologica dei campioni E.S. berberina 97% ed E.S. bergamotto mediante microscopia ottica

Al fine di provvedere ad una valutazione dimensionale delle particelle costituenti i campioni di E.S. di berberina 97% ed E.S. di bergamotto a conferma della loro non idoneità per la tecnica di laser light scattering, essi sono stati analizzati mediante microscopia ottica.

I campioni E.S. berberina 97% ed E.S. di bergamotto sono stati sottoposti ad analisi dimensionale e morfologica mediante microscopia ottica, utilizzando uno strumento Moticam AE31 (Moticam, Hong Kong).

Per l'analisi al microscopio ottico le polveri di E.S. berberina 97% ed E.S. di bergamotto sono state osservate tal quali. Per la misura i campioni sono stati depositi su un vetrino da microscopia e successivamente osservati tramite microscopia ottica.

3. Analisi morfologica dei campioni in polvere mediante Microscopia Elettronica a Scansione (SEM)

Tutti i campioni sono stati analizzati mediante Microscopia Elettronica a Scansione (SEM).

Per le analisi tutti i campioni in polvere sono stati depositi su uno stub, metallizzati e poi osservati al Microscopio Elettronico a Scansione. Lo strumento che è stato utilizzato per le analisi dei campioni è un TESCAN S9000G.

- Studio in vitro della permeabilità della berberina veicolata in formulazioni lipidiche attraverso un monostrato di cellule Caco-2

Lo studio ha valutato in *vitro* la capacità di permeazio-

ne della berberina attraverso un monostrato di cellule Caco-2 (cellule epiteliali del carcinoma umano del colon). Le cellule Caco-2 differenziate sono in grado di formare un epitelio continuo con giunzioni serrate (che mimano gli enterociti umani deputati all'assorbimento) su un inserto Transwell. Il monostrato di cellule Caco-2 separa un compartimento apicale (lato luminale) da un compartimento basolaterale che rappresenta la parte sistemica del tratto gastrointestinale (18,19).

Questo modello cellulare è considerato un gold standard per valutare in *vitro* la permeazione intestinale di molecole attive

In questo studio si è valutata la permeazione della berberina veicolata in due diverse formulazioni lipidiche (in presenza ed in assenza di bergamotto) ed è stata messa a confronto con quella dell'estratto secco di berberina. Nello specifico lo studio ha compreso le seguenti fasi:

- i. Allestimento del modello cellulare Caco-2 su inserti Transwell e crescita cellulare fino alla formazione di un monostrato;
- ii. Determinazione quantitativa della berberina nelle formulazioni mediante analisi cromatografica ad alta prestazione (HPLC) che permetterà di valutare la concentrazione di berberina nelle tre formulazioni;
- iii. Preparazione di campioni delle tre formulazioni di berberina da saggiare e loro addizione nel compartimento apicale degli inserti Transwell con monostrato di cellule Caco-2;
- iv. Analisi della berberina permeata nel compartimento basolaterale dell'inserto Transwell mediante analisi cromatografica ad alta prestazione (HPLC).

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER CLASSE DIMENSIONALE DELLE PARTICELLE COSTITUENTI IL CAMPIONE BERBERINA BERGAMOTTO LIPOSOMIALE

	Diametro %
< 2500 nm	100 %
< 1000 nm	100 %
< 500 nm	37 %
< 250 nm	32 %

Tab. 1

Risultati

- Studio delle caratteristiche dimensionali e morfologiche di una formulazione lipidica contenente Berberina e Bergamotto

I risultati dell'analisi dimensionale condotta sul campione **Berberina bergamotto liposomiale** sono di seguito riportati con la relativa deviazione standard: Diametro medio: 402.8 ± 4.0 ; Indice di polidispersione: 0.301 ± 0.008 . Il campione **Berberina bergamotto liposomiale** è costituito da particelle con un diametro medio di circa 400 nm.

Nella tabella 1 è riportata la distribuzione dimensionale delle particelle presenti nel campione Berberina bergamotto liposomiale ottenuta mediante analisi laser light scattering.

La tabella 1 riporta la distribuzione percentuale, suddivisa in classi dimensionali, delle dimensioni delle particelle costituenti il campione **Berberina bergamotto liposomiale**.

I risultati evidenziano che il 100 % delle particelle che compongono il campione in oggetto, analizzato in sospensione acquosa alla temperatura di 25 °C, presenta un valore di diametro medio inferiore sia a 2.5 micrometri (2500 nanometri) sia a 1 micrometro (1000 nanometri). Il 37% della popolazione di particelle costituenti il campione in oggetto presenta dimensioni inferiori a 500 nanometri, mentre il 32% della popolazione di particelle presenti nel campione in oggetto presenta dimensioni inferiori a 250 nm.

I risultati dell'analisi al microscopio ottico dei campioni sono riportata nelle figure 1 e 2.

Le immagini al microscopio ottico delle particelle costituenti i campioni di E.S. berberina 97% ed E.S. di bergamotto dimostrano che queste non hanno dimensioni idonee per l'analisi tramite la tecnica di laser light scattering.

Le immagini al SEM dimostrano una significativa differenza nella morfologia del campione **Berberina bergamotto liposomiale** rispetto a quella degli altri campioni osservati.

Nello specifico l'estratto secco di Berberina 97% presenta particelle solide di forma prismatica, tipiche di un solido in forma cristallina (vedi Figura 1 Allegato).

La lecitina di girasole ha aggregati porosi e il campione di Bergamotto è costituito da particelle sferoidali.

Il campione di **Berberina bergamotto liposomiale** presenta particelle solide, costituite da aggregati, con superficie liscia e spigoli arrotondati (vedi Figura 3 Allegato).

Questa morfologia è significativamente differente da

quella degli altri campioni analizzati. I risultati ottenuti con l'analisi al SEM evidenziano il ruolo della lecitina di girasole e del processo tecnologico nella preparazione della formulazione lipidica, denominata **Berberina bergamotto liposomiale**.

Studio clinico pilota

Abbiamo condotto uno studio comparativo di 8 settimane, randomizzato, in singolo cieco, su due integratori contenenti berberina. E' stato arruolato un totale di 30 soggetti caucasici di età superiore ai 18 anni con ipercolesterolemia da lieve a moderata - definita da livelli di colesterolo LDL

tra 3,0 e 4,7 mmol/L o 115 e 180 mg/dL, livelli di colesterolo totale (TC) tra 5,2 e 6,8 mmol/L o 200-260 mg/dL e livelli di trigliceridi (Tg) <2,8 mmol/L o 250 mg/dL.

I criteri di esclusione applicati sono stati:

- uso di farmaci ipolipemizzanti o integratori alimentari nelle 8 settimane precedenti l'arruolamento;
- gravidanza o allattamento;
- intolleranza documentata ad uno o più componenti degli integratori;
- precedenti eventi cardiovascolari;
- dislipidemia grave familiare;
- storia familiare positiva per malattia cardiovascolare;
- disturbi epatici o muscolari;
- impossibilità di fornire il consenso informato firmato.

I pazienti idonei identificati dalla revisione delle cartelle cliniche sono stati contattati personalmente o telefonicamente per l'inclusione. Tutti i soggetti hanno espresso la loro disponibilità a partecipare allo studio dopo una spiegazione completa dei suoi obiettivi e procedure.

I partecipanti sono stati incoraggiati a mantenere il loro stile di vita utile (sia in termini di dieta che di attività fisica) durante il periodo di studio di 8 settimane.

Lo studio è stato condotto in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki. Il consenso informato scritto è stato firmato da tutti i partecipanti.

Immagini al microscopio ottico del campione di E.S. berberina 97% ingrandimento 100X (A) e 630X (B)

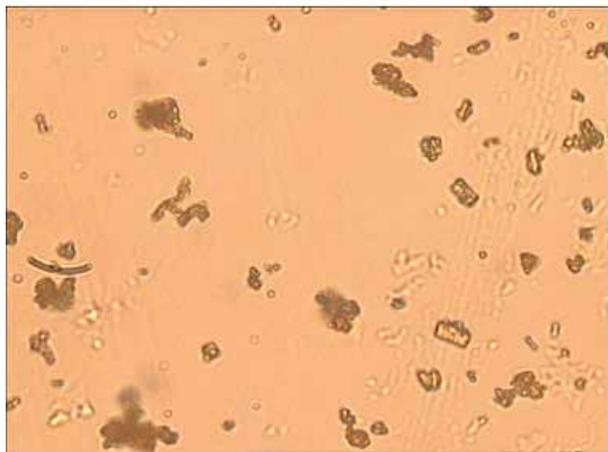
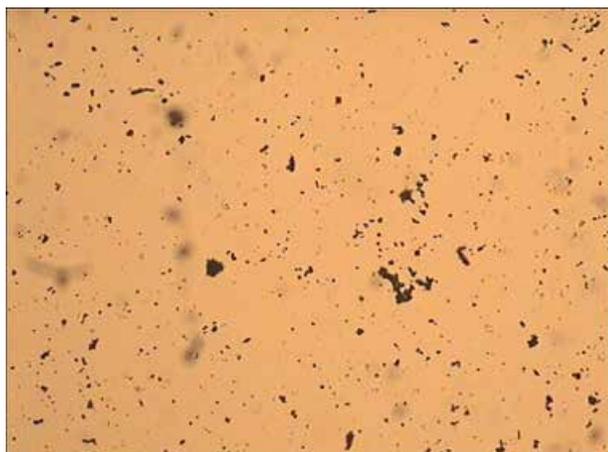


Fig. 1

Immagine al microscopio ottico del campione di bergamotto (ingrandimento 100X)

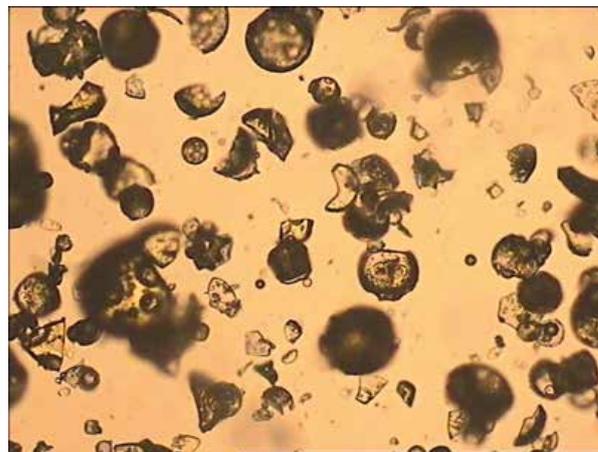


Fig. 2

Due diversi integratori contenenti Berberina sono stati forniti da Neos HealthCare srls (Roma, Italia). Il primo (denominato BHCL) era costituito da berberina HCL (500 mg), mentre il secondo, SOLBER® (denominato PBB) conteneva berberina (210 mg) più bergamotto (80 mg) in forma fitosomiale. Gli integratori orali testati in questo studio erano in forma di compresse (1100-1200 mg).

Il periodo di studio è stato di 8 settimane. I partecipanti allo studio (n = 30) sono stati divisi casualmente in due bracci (BHCL o PBB) in un rapporto 1:1 (n = 15 ciascuno). La sequenza di allocazione casuale è stata generata da un programma computerizzato. Al T0, tutti i soggetti sono stati sottoposti a un esame fisico che includeva misurazioni dell'indice di massa corporea (BMI) e dei valori della pressione sanguigna. Sia BHCL che PBB sono stati autosomministrati una volta al giorno (una compressa dopo cena). Il personale medico era a conoscenza del gruppo a cui il singolo soggetto era stato assegnato, mentre i partecipanti e il personale di laboratorio, non lo conoscevano.

L'outcome primario erano le variazioni rispetto al T0 dei parametri lipidici [TC, LDL-C, lipoproteine a bassa densità ossidate (OxLDL), colesterolo HDL (HDL-C) e Tg] e dei parametri infiammatori [high-sensibilità proteina C-reattiva (hs-CRP) e fattore di necrosi tumorale (TNF- α)] alla settimana 8. Le analisi biochimiche del glucosio e dei lipidi sono state eseguite su un analizzatore automatico Hitachi-912 (Hitachi, Mannheim, Germania) utilizzando kit forniti da Roche Diagnostics (Mannheim), l'unica eccezione sono i livelli di OxLDL che sono stati determinati utilizzando un test immunologico. Hs-CRP è stata misurata utilizzando un test immunonefelometrico potenziato con lattice su un analizzatore BN II (Dade Behring, Newark, DE, USA). I coefficienti di variazione intra e interdosaggio (CsV) erano rispettivamente del 6,3% e del 3,4%. Le concentrazioni di TNF- α sono state valutate utilizzando un test immunologico disponibile in commercio (kit Titer-Zyme EIA; Assay 6 Designs, Ann Arbor, MI, USA) secondo le istruzioni del produttore. Il CsV intra e interdosaggio era rispettivamente del 7,0% e del 9,1%.

La sicurezza è stata valutata registrando gli eventi avversi emergenti dal trattamento e i cambiamenti rispetto ai valori basali nei test clinici di laboratorio, nei segni vitali e negli esami fisici. Le variazioni clinicamente rilevanti dei valori analitici sono state individuate in: aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanina transaminasi (ALT) $\geq 3 \times$ limite superiore alla norma (ULN), creatinina $\geq 1,3 \times$ ULN, azoto ureico nel sangue (BUN) $\geq 2 \times$ ULN, dimi-

nuzione dell'ematocrito ≥ 5 punti percentuali rispetto al basale e diminuzione dell'emoglobina ≥ 2 g/dL rispetto al basale. La CPK è stata misurata su un analizzatore automatico (Hitachi).

A causa della natura esplorativa dello studio, la dimensione del campione non è stata basata su calcoli statistici. Tutti i pazienti si sono presentati al follow-up. Le variabili categoriali sono espresse come conteggi e sono state confrontate utilizzando il test chi-quadro. Le variabili continue sono fornite come medie \pm deviazioni standard e sono state testate con lo Student-t test (accoppiate per differenze intragruppo nel tempo e non appaiate per differenze intergruppi). Le variabili asimmetriche sono state trasformate in log prima dell'analisi dei dati per migliorare la normalità. Tutti i calcoli sono stati eseguiti utilizzando SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Sono stati considerati statisticamente significativi, valori di p a due code $< 0,05$.

Risultati

Le caratteristiche basali dei due gruppi di studio sono riportate in Tabella 2. Non risultavano differenze significative tra i bracci BHCL e PBB in termini di sesso, età, indice di massa corporea, valori della pressione sanguigna e glicemia a digiuno a T0. I parametri di sicurezza di laboratorio (AST, ALT, creatinina, BUN, ematocrito ed emoglobina) a T0 erano tutti all'interno dell'intervallo normale (dati non riportati). Il campione in studio può quindi essere considerato rappresentativo di una popolazione con ipercolesterolemia da lieve a moderata che necessita di prevenzione primaria. Il trattamento è stato ben tollerato e nessuno dei pazienti, indipendentemente dal braccio di integrazione, ha interrotto il trattamento a causa di effetti avversi. Non sono stati osservati casi di mialgia o disturbi del sistema muscolo-scheletrico. Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti nei valori di laboratorio in nessuno dei partecipanti allo studio, indipendentemente dal braccio di assegnazione.

Le variazioni del profilo lipidico e dei marker infiammatori nel periodo di studio di 8 settimane sono illustrate in Tabella 3. Rispetto ai valori basali, entrambi gli integratori contenenti berberina hanno ridotto significativamente ed in modo simile il TC (-5,55% e -9,28% rispettivamente nei bracci BHCL e PBB) e LDL-C (-10,00% e -11,80% rispettivamente nei bracci BHCL e PBB) a 8 settimane. Tuttavia, PBB ha anche prodotto riduzioni statisticamente significative di oxLDL (-13,33%, $p < 0,05$), hs-PCR (-20,0%, $p < 0,05$) e TNF- α (-17,64%, $p < 0,05$) che non sono state

osservate nel braccio BHCL. Le Figure 1 e 2 riassumono le variazioni percentuali nel profilo lipidico e nei marker infiammatori tra T0 e 8 settimane nei due bracci di studio, rispettivamente.

Discussione

Il settore nutraceutico nell'area metabolica, specie per quanto riguarda l'ambito della ipercolesterolemia, è stato in costante crescita nell'ultimo decennio. Per questo

motivo il mercato è sempre alla ricerca di nuovi ingredienti, o meglio, di ingredienti tecnologizzati per essere più biodisponibili ed efficaci, a parità di sicurezza. In questo contesto si colloca questo nuovo studio.

Entrambi gli integratori contenenti Berberina, (BHCL e PBB) si sono mostrati efficaci del ridurre il colesterolo totale (TC) le LDL-C nei pazienti dislipidemici con rischio cardiovascolare aggiuntivo basso. BHCL mostra una riduzione del TC pari al 5,5%, mentre PBB pari al 9,8%,

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI ARRUOLATI AL BASALE (NUMERI ASSOLUTI PER RAPPORTO UOMINI/DONNE, MEDIA±SD PER TUTTI GLI ALTRI PARAMETRI)

Variabile	Coorte intera (n = 30)	Gruppo BHCL (n = 15)	Gruppo PBB (n = 15)	P
Uomini/Donne	19/11	10/5	9/6	0,70
Età, anni	47,4 ± 6,2	47,1 ± 6,6	47,8 ± 5,9	0,75
Body mass index, kg/m ²	26,3 ± 2,4	26,7 ± 2,1	25,9 ± 2,6	0,37
Pressione arteriosa sistolica, mm Hg	124 ± 9	124 ± 8	123 ± 10	0,70
Pressione arteriosa diastolica, mm Hg	80 ± 7	81 ± 5	79 ± 8	0,51
Glicemia a digiuno, mg/dl	92,8 ± 8,8	94,5 ± 8,1	91,1 ± 9,4	0,31

Abbreviazioni: BHCL, berberina HCL; PBB, Berberina+bergamotto fitosomiale

Tab. 2

VARIAZIONE DEL PROFILO LIPIDICO E DEI PARAMETRI INFIAMMATORI NEI DUE BRACCI DI TRATTAMENTO (DATI RIPORTATI COME MEDIA±SD)

	BHCL		PBB	
TC, mg/dl	234 ± 17	221 ± 14*	237 ± 16	215 ± 15*
LDL-C, mg/dl	140 ± 19	126 ± 14*	144 ± 13	127 ± 10*
OxLDL, U/L	51 ± 13	49 ± 13	45 ± 11	39 ± 12*,†
HDL-C, mg/dl	47 ± 8	48 ± 6	46 ± 11	49 ± 12
Tg, mg/dl	143 ± 49	137 ± 43	160 ± 51	151 ± 43
hs-CRP, mg/l	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,7	1,5 ± 1,0	1,2 ± 0,7†
TNF- α ng/ml	2,3 ± 1,1	2,3 ± 1,1	1,7 ± 0,6	1,4 ± 0,3†

*p < 0.05 versus baseline. †p < 0.05 versus BHCL alla settimana 8.

Abbreviazioni: BHCL, berberina HCL; PBB, Berberina+bergamotto fitosomiale TC= Colesterolo Totale, LDL-C= Colesterolo LDL, Ox-LDL= LDL ossidate, Tg= Trigliceridi, TNF- α= Tumor necrosis factor-alpha, hs-CRP= Proteina C reattiva ad alta sensibilità

Tab. 3

tuttavia non differiscono in termini di attività di riduzione di LDL-C. PBB mostra una riduzione delle ox-LDL (-13,33%, $p < 0,05$), e di hs-PCR (-20,0%, $p < 0,05$), e TNF- α (-17,64%, $p < 0,05$) che non è stata osservata nel braccio BHCL. Le OxLDL sono molecole centrali nell'origine e nello sviluppo della patologia aterosclerotica (20), mentre sia hs-PCR sia TNF- α possono essere intesi come biomarcatori di aumentato rischio cardiovascolare anche in individui apparentemente sani (21). Affianco alla vantaggiosa riduzione di TC e di LDL-C ematici, PBB esplica una significativa attività antiossidante (oxLDL) e antinfiammatoria (hs-PCR and TNF- α) che non è stata osservata nel braccio trattato con BHCL. Questo è probabilmente in parte dovuto all'azione antiossidante e antinfiammatoria del bergamotto.

Un altro risultato positivo dello studio è stata la dimostrazione che sia BHCL, sia PBB sono stati ben tollerati, e che non si è manifestato nessun caso di mialgia o disturbi evidenti a carico del sistema muscolo scheletrico. Sulla base di queste osservazioni, l'utilizzo di PBB per la prevenzione cardiovascolare primaria nei soggetti a basso rischio aggiuntivo è promettere e offre dei vantaggi in termini di controllo dell'ossidazione lipidica e dello stato infiammatorio generale se paragonato con la Berberina tradizionale.

In conclusione, la nuova formulazione testata si è dimostrata efficace nel migliorare diversi parametri lipidici ed infiammatori e ben tollerata sul breve termine, rispetto ad una formulazione standard.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller M. Dyslipidemia and cardiovascular risk: the importance of early prevention. *QJM* 2009;102:657-667.
2. Pöss J, Custodis F, Werner C, Weingärtner O, Böhm M, Laufs U. Cardiovascular disease and dyslipidemia: beyond LDL. *Curr Pharm Des* 2011;17:861-870.
3. Cicero AFG, Landolfo M, Ventura F, Borghi C. Current pharmacotherapeutic options for primary dyslipidemia in adults. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jul;20(10):1277-1288. doi: 10.1080/14656566.2019.1604687.
4. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2395-2410.
5. Nilsson G, Samuelsson E, Söderström L, Moee T. Low use of statins for secondary prevention in primary care: a survey in a northern Swedish population. *BMC Fam Pract* 2016;17:110.
6. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev* 2017;75:731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
7. Ward N, Sahebkar A, Banach M, Watts G. Recent perspectives on the role of nutraceuticals as cholesterol-lowering agents. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:495-501
8. Cicero AFG, Fogacci F, Zamboni A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 9;77(5):620-628. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.
9. Cicero AF, Baggioni A. Berberine and Its Role in Chronic Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2016;928:27-45. doi: 10.1007/978-3-319-41334-1_2.
10. Nauman MC, Johnson JJ. Clinical application of bergamot (Citrus bergamia) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. *Integr Food Nutr Metab* 2019;6:10.15761/IFNM.1000249. 10
11. Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004;10:1344-1351.
12. Cao S, Zhou Y, Xu P, et al. Berberine metabolites exhibit triglyceride-lowering effects via activation of AMP-activated protein kinase in Hep G2 cells. *J Ethnopharmacol* 2013;149:576-582.
13. Liu CS, Zheng YR, Zhang YF, Long XY. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia* 2016;109:274-282.
14. Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, Li Volti G, Al-Rasadi K, Katsiki N, Mikhailidis DP, Montalto G, Ivanova E, Orekhov AN, Rizzo M. The effect of bergamot on dyslipidemia. *Phytomedicine*. 2016 Oct 15;23(11):1175-81. doi: 10.1016/j.phymed.2015.12.005.
15. Da Pozzo E, De Leo M, Faraone I, et al. Antioxidant and antisenescence effects of bergamot juice. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:9395804.
16. Parafati M, Lascala A, La Russa D, et al. Bergamot polyphenols boost therapeutic effects of the diet on non-alcoholic steatohepatitis (NASH) Induced by "junk food": evidence for anti-inflammatory activity. *Nutrients* 2018;10:1604.
17. LaCroix JT, Haidekker MA. Quantifying light scattering with single-mode fiber -optic confocal microscopy. *BMC Med Imaging*. 2009 Nov 19;9:19. doi: 10.1186/1471-2342-9-19.
18. Oshima T, Takahashi K, Inada A, Yamasaki M, Yamasaki Y, Eto N. Enhanced water dispersibility and permeability through a Caco-2 cell monolayer of -cryptoxanthin extracted from kumquats by complexation with casein. *Food Chem*. 2021 Oct 30;360:129822. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129822
19. Trigo JP, Engström N, Steinhagen S, Juul L, Harrysson H, Toth GB, Pavia H, Scheers N, Undeland I. In vitro digestibility and Caco-2 cell bioavailability of sea lettuce (Ulva fenestrata) proteins extracted using pH-shift processing. *Food Chem*. 2021 Sep 15;356:129683. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129683.
20. Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:199-205.
21. Sack M. Tumor necrosis factor-alpha in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in heart disease. *Pharmacol Ther* 2002;94:123-135. 11

Il cibo come 'dipendenza'

The nutraceutical support for food 'addiction' and eating disorders

Manuela Borello

Farmacista, Torino

Abstract

High level of stress life, together with an overall increase of the sense of frustration and dissatisfaction, lead to an increase of people who use food as a form of fulfillment often comparable to a real 'addiction'. In this context, the evidence available to date suggests that some nutraceuticals can help in solving these phenomena. Regulation of dopaminergic level with EPA and DHA and of serotonergic level with 5-htp, can be a great help. Rhodiola, theanine and some probiotic strains also appear to be particularly interesting.

Key words

Nutraceuticals; Hungry; Prevention; Food addict

Estratto

Con la vita stressante di tutti i giorni e l'aumento dell'insoddisfazione e della frustrazione generale, si assiste ad un aumento delle persone che ricorrono al cibo come forma di appagamento spesso paragonabile ad una vera e propria 'dipendenza'. In questo contesto, le evidenze a oggi disponibili suggeriscono come alcuni nutraceutici possano essere d'aiuto nella risoluzione di questi fenomeni. Intervenire a livello dopaminergico con EPA e DHA e a livello serotonergico con 5-htp può essere di grande aiuto. Anche la rodiola, la teanina ed alcuni ceppi probiotici sembrano essere di particolare interesse.

Parole chiave

Nutraceutici; fame nervosa; 'dipendenza' da cibo; Prevenzione

Introduzione

Con la vita stressante di tutti i giorni e l'aumento dell'insoddisfazione e della frustrazione generale, si assiste ad

un aumento delle persone che ricorrono al cibo come forma di appagamento spesso paragonabile ad una vera e propria 'dipendenza'. In questo contesto vi è un interesse crescente circa le possibili proprietà preventive e/o curative di sostanze naturali di origine alimentari o vegetali.

L'obiettivo di questa review è di costruire una raccolta di letteratura in questo ambito di ricerca.

Il supporto nutraceutico nella 'dipendenza' da cibo

Dopamina e 'dipendenza'

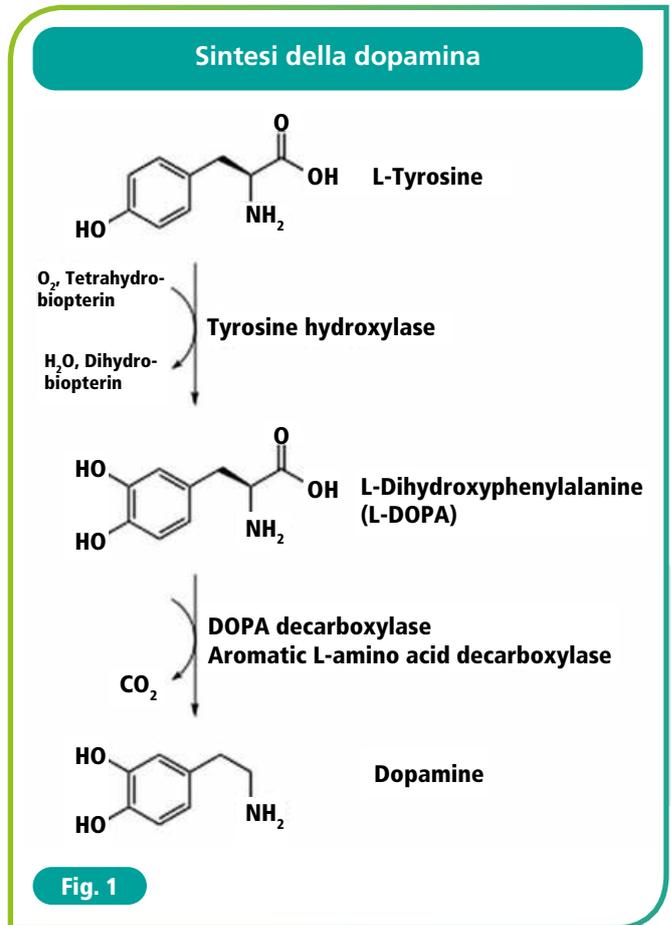
In accordo con l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità): "La 'dipendenza' è una condizione di intossicazione cronica o periodica che è nociva sia per il soggetto che per la società, e deriva dall'uso ripetuto di una sostanza naturale o chimica sintetica (chiamata «droga di abuso»). Le sue caratteristiche cliniche sono la perdita di controllo (craving) sull'assunzione della droga, la necessità di aumentare la dose (tolleranza); la 'dipendenza' psichica e talvolta fisica dagli effetti della sostanza".

Le cellule nervose comunicano fra di loro attraverso la produzione di neurotrasmettitori come la dopamina, la serotonina, la noradrenalina ed altri. Il circuito dopaminergico, rappresentato dai centri corticolimbici, corteccia prefrontale, amigdala, area ventre-tegmentale, nucleo ventrale costituisce un assetto neuronale che interagendo con le aree ipotalamiche regola la via della gratificazione da parte del cibo. Quando c'è un deficit di recettori della dopamina c'è un deficit della sensazione di piacere. In quanto neurotrasmettitore, la dopamina influenza il nostro benessere, il nostro senso di pericolo, l'attenzione e la concentrazione, e quindi tutte le attività legate all'apprendimento e alla creatività. La dopamina ha inoltre a che fare con tutti i processi legati al controllo dei movimenti, della risposta

emozionale, ed è fonte di energie e forza per il cervello. Comportamenti alimentari atipici come il craving e la fame compulsiva nascono probabilmente da questo livello. Quando ci troviamo in una condizione di deficit di dopamina riscontriamo cambi repentini dell'umore, problemi nella concentrazione, insonnia, affaticamento, ansia, noia, desiderio compulsivo di mangiare, che ha come risultato l'aumento (eccessivo) di peso.

Ma anche la presenza di dopamina in eccesso determina atteggiamenti di 'dipendenza'. Uno studio del dicembre 2008 pubblicato in Nutrition & Metabolism, J. Reinholz e i suoi colleghi hanno stabilito che il nostro cervello usa la dopamina per dire al corpo quando smettere di alimentarsi (1). Infatti secondo ricerche condotte al US Dept of Energy Brookhaven National Lab, i soggetti obesi avevano un numero ridotto di recettori per la dopamina. È stato dimostrato come più alto è l'IMC, minore risulta il numero di recettori presenti nei soggetti in esame.

La dopamina è biosintetizzata soprattutto nel tessuto nervoso e nel midollare del surrene. La biosintesi di questo importante neurotrasmettore avviene in primo luogo con l'idrossilazione dell'amminoacido L-tirosina (un amminoacido normalmente presente nella dieta) in L-DOPA attraverso l'enzima tirosina 3-monoossigenasi, rappresentato dall'aggiunta di un secondo ossidrilico all'anello benzenico della tirosina (Figura 1). In seguito avviene la decarbossilazione della L-DOPA per opera della dopa decarbossilasi che rimuove il gruppo carbossilico (-COOH) dalla catena laterale della DOPA. Nei neuroni, la dopamina è confezionata dopo la sintesi, in vescicole sinaptiche che vengono poi rilasciate nelle sinapsi in risposta a un potenziale d'azione presinaptico.



La dopamina è un neurotrasmettore che si attiva in tutte le attività che coinvolgono i centri neuronali del piacere. Esso, viene infatti liberato in grandi quantità durante attività gratificanti e piacevoli come mangiare, ballare, fare attività fisica in palestra ed altre esperienze simili (Figura 2).

Rilascio di dopamina a livello cerebrale in corso di attività gratificanti e piacevoli

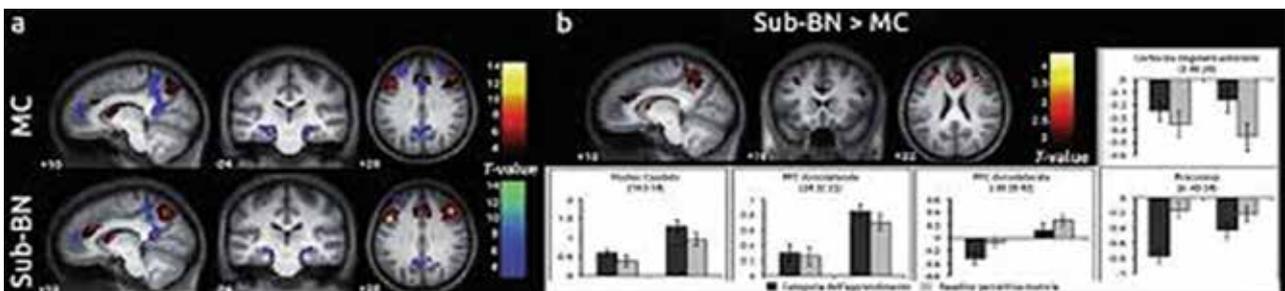


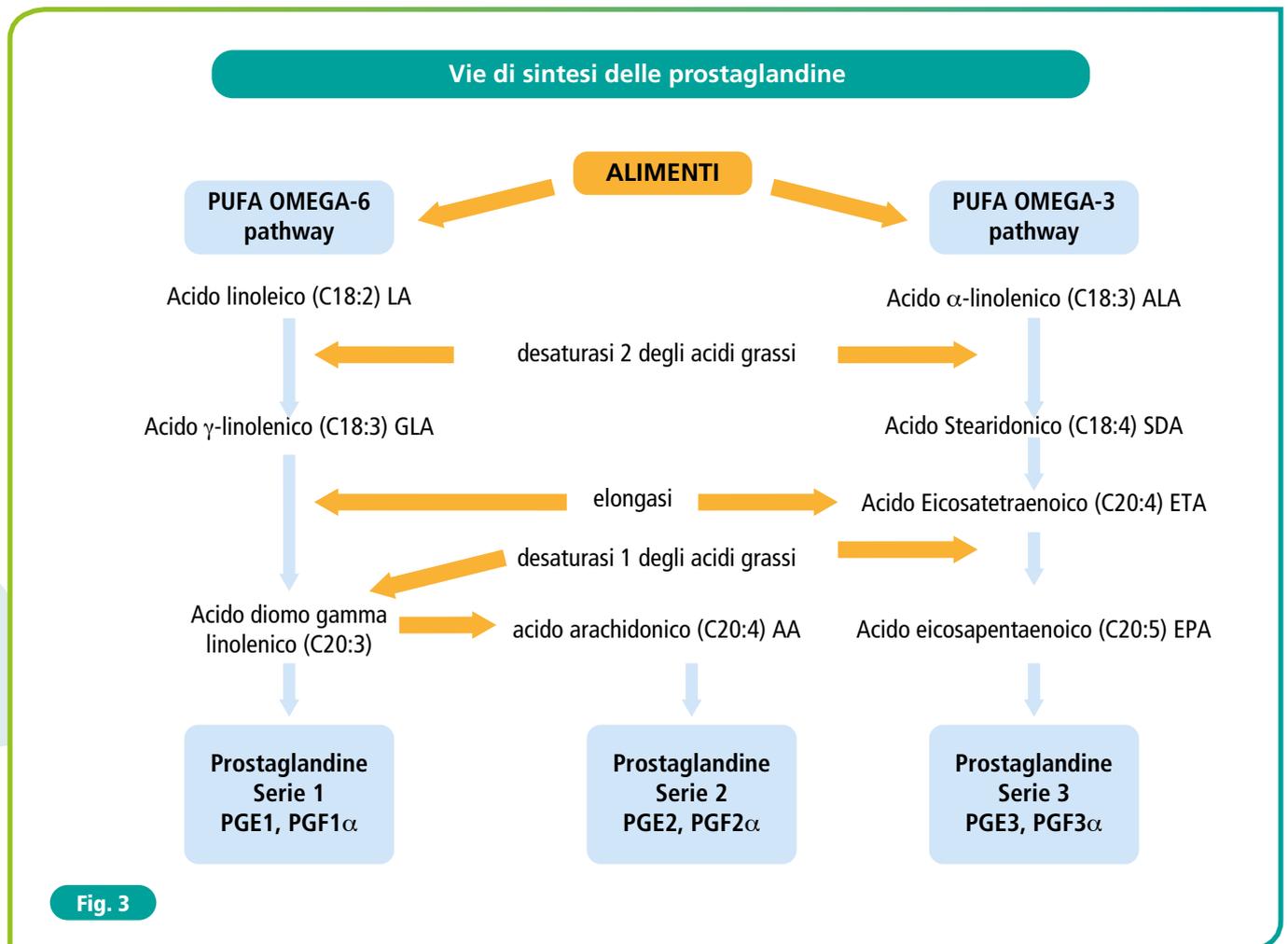
Fig. 2

Di grande interesse è uno studio pubblicato da Lancet, che ha evidenziato mediante l'uso della PET (Tomografia ad emissione di Positroni) che i soggetti obesi hanno una carenza di recettori della dopamina direttamente proporzionale all'indice di massa corporea (B.M.I.): maggiore è l'indice di massa corporea, minore è il numero di recettori (2). La diminuzione e la mancanza di recettori dopaminergici D2 nello striato è stata riscontrata anche nel cervello dei tossicodipendenti o degli alcolisti. I sistemi degli oppioidi e degli endocannabinoidi rappresentano i due principali modulatori del circuito della gratificazione. Sviluppando ulteriormente questo filone di ricerca il Brookhaven National Laboratory di Upton, USA, ha verificato che la dopamina svolge un ruolo nella motivazione al cibo, indipendente da quello svolto nella regolazione del piacere, collegato agli elementi emozionali e di controllo tipici del comportamento alimentare.

"Eating is a highly reinforcing behavior, just like taking illicit drugs," said psychiatrist Nora Volkow, the study's lead investigator. "But this is the first time anyone has shown that the dopamine system can be triggered by food when there is no pleasure associated with it since the subjects don't eat the food."

Le conseguenze di questo studio per la comprensione del fenomeno obesità sono diverse. Da una parte la spinta alla sovra-alimentazione potrebbe essere indotta dalla necessità di stimolare più intensamente i circuiti del piacere nel cervello. Inoltre, è da tempo noto che l'esercizio fisico interviene anche nei circuiti dopaminergici.

Ciò spiegherebbe il vantaggio offerto da una costante attività fisica indipendentemente dal maggiore consumo calorico. Infine, la presenza ridotta di recettori della dopamina potrebbe spiegare il minore livello di auto-efficacia presente nei soggetti obesi e la difficoltà di questi



pazienti nel mantenere i risultati della dieta nel lungo termine. Infatti, una minore capacità di provare soddisfazione e piacere riduce la possibilità di ottenere rinforzi positivi nell'interazione con l'ambiente riducendo l'auto-stima e l'auto-efficacia.

Ciò porta ad un circolo vizioso: il soggetto obeso deve ingerire maggiori quantità di cibo per stimolare i circuiti del piacere nel cervello che non vengono attivati a sufficienza dall'interazione con l'ambiente. Tale situazione è simile a quella dei soggetti con tossico 'dipendenza'.

DHA e EPA

Nel corso dell'evoluzione, il genere umano ha assunto una dieta con scarse quantità di grassi, e molto ricca di antiossidanti naturali: tali scelte alimentari hanno perciò condizionato la composizione strutturale di tutti i tessuti e la loro funzione. Nell'ultimo secolo, in particolare nel mondo occidentale e con il miglioramento delle condizioni socio-economiche si è assistito ad una "rivoluzione" dell'alimentazione: è aumentata in maniera progressiva e rilevante l'assunzione di grassi omega-6, più rappresentati nei vari alimenti, ai quali si è associata una aumentata assunzione di grassi saturi. Contemporaneamente, si è però ridotto l'apporto con la dieta di acidi grassi omega-3 portando il rapporto ottimale omega-6/omega-3 di 4:1, a superare il rapporto di 20:1, condizione che favorisce l'eccessiva produzione di prostaglandine e citochine pro-infiammatorie (3). Tale squilibrio di acidi grassi polinsaturi sembra perciò favorire l'insorgenza di uno stato infiammatorio che, a lungo andare, porterebbe all'insorgenza di malattie cardiovascolari, autoimmuni, infiammatorie croniche, osteoporosi e tumori.

L'acido α -linoleico (ALA) è il precursore degli acidi grassi polinsaturi a lunga catena della serie omega-3 (Figura 3). Una caratteristica fondamentale degli acidi grassi insaturi omega-3 e omega-6 è che, pur seguendo vie metaboliche totalmente distinte, vengono allungati e desaturati attraverso processi catalizzati dagli stessi enzimi, competendo in tal modo per il medesimo corredo enzimatico. Tale sistema garantisce un controllo nella produzione degli acidi grassi polinsaturi e spiega la necessità di un corretto rapporto di assunzione omega-3/omega-6 nell'alimentazione. L'enzima delta-6-desaturasi rappresenta inoltre una barriera per entrambe le serie omega-3 e omega-6: la sua attività è influenzata negativamente da numerosi fattori quali carenze vitaminiche e minerali (Zn, Mg, vitamina B6, vitamina C), squilibri ormonali, malattie croniche, digiuno, fumo di sigaretta, alcool in dosi elevate,

acidi grassi saturi, acidi grassi trans e acido arachidonico (mediante un'azione a feedback) (4).

Le proprietà più note degli acidi omega-3 sono imputabili all'EPA e al DHA, forme attive degli omega-3: l'acido stearidonico viene allungato in acido eicosatetraenoico (ETA) e quindi desaturato ad EPA. Mediante l'azione degli enzimi cicloossigenasi/lipoossigenasi l'EPA è convertito in prostaglandine della serie 3 (PGE3) o leucotrieni della serie 5 (LT5) mentre mediante ulteriori cicli di elongazione e desaturazione l'EPA viene convertito in DHA. È però opportuno sottolineare che la conversione da ALA a EPA e DHA è altamente inefficiente: solo il 6% di ALA viene trasformato in EPA e ancora meno (3,8%) è convertito in DHA.

Da evidenziare infine che la competizione con gli omega-6, solitamente più abbondanti nell'alimentazione, riduce ulteriormente la formazione di EPA e DHA. Le fonti alimentari ricche in acidi grassi omega-3 EPA e DHA sono i pesci delle acque salate e fredde, come aringhe, sardine, sgombri, merluzzi e gli oli che ne derivano. Il DHA può essere anche di origine vegetale se prodotto da microalghe del genere *Schizochytrium*.

L'importanza di EPA e DHA è nota sin dal 1971 quando si è osservata una bassa incidenza di malattie cardiovascolari negli esquimesi nonostante la loro dieta ricca in grassi animali (5). Successivi studi hanno attribuito i benefici cardiovascolari all'alimentazione ricca in pesce azzurro, in particolare alla presenza di EPA e DHA.

Gli omega-3 esercitano diversi effetti a livello cardiovascolare. Un ruolo sicuramente importante nella protezione cardiovascolare è da imputare all'EPA in qualità di precursore di prostaglandine della serie 3 e di leucotrieni della serie 5: tali eicosanoidi infatti sono in grado di favorire il rilassamento dei vasi sanguigni, sostenendo una corretta circolazione, di contrastare l'aggregazione piastrinica e la risposta infiammatoria e di favorire il riequilibrio della pressione arteriosa. Inoltre considerata la competizione con gli omega-6 per il medesimo corredo enzimatico, la produzione di tali mediatori riduce la produzione di eicosanoidi derivati dall'acido arachidonico ed aventi proprietà opposte, dannose perciò per il sistema cardiovascolare. L'American Heart Association ha riconosciuto la capacità degli oli di pesce di contrastare le aritmie, la probabilità di attacchi cardiaci mortali, l'aterosclerosi e di sostenere i fisiologici livelli pressori, sottolineando l'importanza di un'adeguata assunzione di oli di pesce come strategia per contrastare le problematiche cardiovascolari.

Grazie alla produzione di tali mediatori, gli omega-3 agiscono non solo sul contesto cardiovascolare ma anche sulle condizioni infiammatorie. EPA e DHA inibiscono la liberazione di acido arachidonico dalle membrane cellulari e inibiscono in modo competitivo la sua conversione a eicosanoidi proinfiammatori (prostaglandine PGE2 e leucotrieni LTB4): limitano di conseguenza la sintesi delle citochine infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale (TNF- α), l'interleuchina 1 α (IL-1 α) e l'interleuchina 6 (IL-6). L'EPA inibisce inoltre la 5- lipossigenasi (5-LOX), responsabile della conversione dell'acido arachidonico a leucotrieni infiammatori in neutrofili e monociti. Sia EPA che DHA possono inoltre limitare il segnale di traduzione mediato dalla fosfolipasi C, che è coinvolto nell'evento infiammatorio.

Un corretto rapporto omega-6/omega-3 ha dimostrato di essere importante per i disturbi dell'umore. Una completa review ha analizzato e riunito differenti studi epidemiologici che correlavano una bassa assunzione di pesce con una maggior prevalenza di differenti disturbi d'umore in diverse regioni del mondo (6). Inoltre differenti articoli si sono concentrati sulla misurazione dei livelli di acidi grassi e la severità della problematica umorale evidenziando che un elevato rapporto omega-6/omega-3 o omega6/EPA è spesso associato ad una maggior gravità del disturbo.

Una recente meta-analisi è stata condotta al fine di riunire gli studi randomizzati contro placebo della durata di almeno 4 settimane in cui si utilizzava un integratore a base di omega-3 nel contesto di problematiche d'umore: l'analisi dei 10 studi ha mostrato significativi risultati positivi che sottolineano l'importanza degli omega-3 nel contesto dei disturbi umorali. Analizzando più in dettaglio il supposto meccanismo d'azione, differenti autori evidenziano come il coinvolgimento degli omega-3 nelle problematiche umorali potrebbe avere un duplice ruolo: da un lato EPA e DHA

competendo con l'acido arachidonico, inibirebbero la produzione di mediatori implicati nei disturbi neuropsichiatrici (come TNF- α , IL-6 e il recettore solubile di IL-6), dall'altro lato l'effetto coadiuvante a sostegno del buonumore sarebbe imputabile al loro ruolo di componenti strutturali dei fosfolipidi delle membrane neuronali (in particolare il DHA) e perciò importanti per mantenere la fluidità e l'integrità membranale, fondamentali per supportare la corretta plasticità sinaptica.

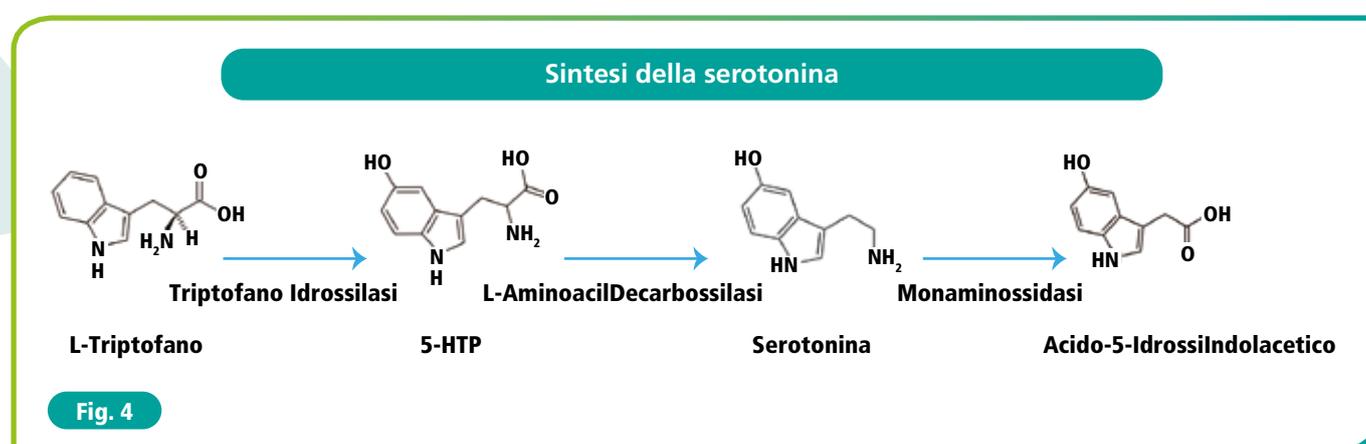
5-HTP

Sidrossitriptofano (5-HTP) è un amminoacido prodotto dal L-triptofano un aminoacido essenziale. Questo viene convertito in 5-HTP attraverso l'enzima triptofano idrossilasi. L'enzima L-Aminoacildecabossilasi provvede in seguito alla conversione del 5-HTP in serotonina. La serotonina (Sidrossitriptamina, 5HT) pregiudica l'umore e promuove le sensazioni di benessere (Figura 4).

La serotonina è coinvolta in un range di funzioni fisiologiche e comportamentali, tra le quali il tono dell'umore, sonno, termoregolazione e comportamento alimentare. Egualmente pregiudica l'appetito, i cicli di sonno e la percezione di dolore. Di conseguenza, la concentrazione totale di serotonina dipende dal L-triptofano dei precursori e dal 5-HTP.

La Griffonia simplicifolia è una pianta legnosa della famiglia delle Fabacee, diffusa principalmente nelle aree tropicali umide dell'Africa. L'estratto secco ottenuto dai semi maturi è ricco di 5-Idrossi-Triptofano (5-HTP), sostanza attiva. Il 5-HTP, precursore della serotonina, è neurologicamente attivo grazie alla sua azione di incremento dei livelli di questo neurotrasmettitore, con effetti di regolazione del tono dell'umore e di aumentato senso di benessere.

In un recente studio in cui veniva utilizzata la Griffonia sim-



plicifolia, 5 volte al giorno, in 20 donne sovrappeso od obese (non depresse né aventi disturbi alimentari), per 4 settimane., si è rilevato un aumento della sazietà ed una riduzione dei disturbi da alimentazione incontrollata; l'incremento del senso di sazietà è risultato migliore quando al trattamento con il 5-HTP sono state associate diete e consigli sull'assunzione del cibo (7).

In un altro studio in doppio cieco, ad un gruppo di 19 donne obese è stato somministrato o placebo o una dose di 5-HTP, senza alcuna raccomandazione sulla dieta. Il gruppo trattato con 5-HTP ha mostrato una diminuzione dell'appetito ed una diminuzione del cibo assunto (con conseguente perdita di peso), senza incidere sul tono dell'umore. Questo studio ha dimostrato che l'assunzione di cibo si è ridotta da 2903 kcal a 1819 kcal (62% del valore basale) e mentre il gruppo trattato con placebo ha registrato una perdita di peso di 0,5 kg, il gruppo trattato con 5-HTP ha mostrato una perdita vicina a 1,5 kg. Ci si è poi soffermati sulla distinzione tra "aumento del senso di sazietà" e "diminuzione dell'appetito" e si è notato che il 5-HTP causa un aumento del senso di sazietà senza una concomitante diminuzione dell'appetito. Molti studi sono stati condotti sulle donne, probabilmente più suscettibili alle disfunzioni metaboliche della serotonina, tuttavia anche quando è stato coinvolto il genere maschile si hanno avuto buoni risultati.

Di forte interesse sono i dati che indicano il 5-HTP utile per ridurre il craving (desiderio bramoso) di carboidrati. Il sistema serotoninergico infatti gioca un ruolo importante nella scelta dei macronutrienti, in particolare in quei soggetti sovrappeso bramosi di carboidrati.

È noto che l'aumento della attività serotoninergica gioca un ruolo importante nella riduzione del craving, così come una diminuzione della trasmissione serotoninergica ipotalamica causa una diminuzione del senso di sazietà ed un aumento dell'appetito (8).

La serotonina regola anche il comportamento alimentare moderando l'assunzione di cibo. Una deregolazione a livello serotoninergico è concausa in diversi disturbi alimentari come anoressia e bulimia. Il 5-HTP può svolgere un ruolo nella regolazione dell'appetito, effetto che sembra essere mediato dalla leptina. La leptina è una proteina adipocitaria la cui carenza è associata a obesità e diabete, poiché direttamente coinvolta nella regolazione dell'assunzione di cibo e nell'omeostasi energetica.

La leptina è un ormone secreto dal tessuto adiposo, indica all'ipotalamo il livello ottimale di scorte adipose ed ha controllo centrale sull'assunzione del cibo. Il 5-HTP, dopo

somministrazione sistemica, ha dimostrato di aumentare i livelli sierici di leptina in vivo, mediante aumento dell'insulina, riducendo così l'assunzione di cibo. Benefici di un supporto a base di 5-HTP ha diversi effetti sull'umore come Azione rilassante, miglioramento del sonno, aumento del controllo della fame nervosa ed è d'ausilio in caso di Cefalee muscolo tensiva.

Nei soggetti obesi, si può affermare che il 5HTP diminuisce il desiderio di carboidrati e grassi e induce la perdita di peso.

Rhodiola Rosea

Pianta erbacea appartenente alla famiglia delle Crassulacee che cresce spontaneamente nelle aree montuose e fredde in particolare in Scandinavia, Lapponia e Siberia. Esistono 200 vari tipi di Rodiola, ma la rosea è la più apprezzata per la presenza di numerosi costituenti estratti dalle sue radici che ne fanno un completo adattogeno. È soprannominata "artic root" ovvero radice artica con riferimento alle regioni d'origine, o "golden root" (radice d'oro) per le sue preziose proprietà e deve il suo nome al caratteristico profumo dei fiori che ricordano la rosa. D'interesse è la radice. È nota per la sua azione adattogena.

La Rhodiola rosea infatti è stata classificata come un adattogeno, protettivo cardiopolmonare e del sistema nervoso centrale. La somministrazione della droga promuove un aumento moderato della concentrazione di β -endorfina nel siero in condizioni basali, cosicché, quando compare stress l'atteso aumento di β -endorfina non viene rilevato, pertanto induce una resistenza non specifica e prepara a rispondere in un modo più appropriato ad un evento stressante. Gli studi clinici hanno confermato la sua valenza in qualità di adattogeno sia in caso di stress derivato da sforzo mentale intenso con miglioramento delle performance intellettive, sia in caso di stress derivato da sforzo fisico, con potenziamento della prestazione fisica e della capacità di recupero. L'estratto è quindi utile in condizioni di stanchezza fisica e mentale (diminuzione nella performance al lavoro, insonnia, ipopressia, irritabilità, ipertensione, cefalea) che si sviluppano in seguito ad uno sforzo fisico intenso ed intellettuale, un'influenza o altre esposizioni a virus o altra malattia. Tale azione viene correlata ad una modulazione dei livelli di noradrenalina e dopamina a livello encefalico e influenza positivamente l'apprendimento e la funzione mnemonica. Diversamente dalle altre piante adattogene come Eleuterococco o Ginseng coreano che agiscono a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la Rodiola esplica la sua attività a livello centrale e periferico sulla sintesi,

trasporto e legame recettoriale dei neurotransmettitori monoaminici e dei peptidi oppioidi: in particolare, grazie all'inibizione degli enzimi deputati alla degradazione delle monoamine (monoamina ossidasi, catecolo-O-metiltrasferasi), facilita il trasporto dei precursori dei neurotransmettitori al cervello (come 5-HTP), induce la biosintesi degli oppioidi e ne attiva i recettori specifici.

L'estratto di *Rhodiola* esplica la sua azione attraverso l'induzione della biosintesi dei peptidi oppioidi (con conseguente innalzamento dei livelli di dopamina, serotonina e di altri peptidi oppioidi nel sangue) e sfruttando l'inibizione dell'enzima catecol-O-metil-transferasi (COMT), deputato al catabolismo della serotonina (9) hanno dimostrato che la *Rhodiola rosea* può aumentare il livello dei neurotransmettitori del 30% e diminuire l'attività dell'enzima COMT di ben il 60%). Da non dimenticare è anche la sua capacità di attivare i recettori per gli oppioidi centrali e periferici e di aumentare il trasporto del triptofano e del 5-idrossitriptofano attraverso la barriera ematoencefalica.

Probiotici

I probiotici sono microrganismi vivi, facenti parte della naturale flora fisiologica, con azione di controllo sulla crescita dei patogeni. L'essere umano si è evoluto con una comunità di batteri e microorganismi intestinali, che complessivamente formano microbiota intestinale. L'equilibrio (eubiosi) in cui convivono le oltre mille specie tra batteri e microorganismi contribuisce allo stato di salute dell'individuo.

I probiotici intestinali sono utili al fine di digerire i nostri prodotti di scarto e quelli non digeriti dalla digestione enzimatica. I probiotici hanno diverse funzioni tra le quali la degradazione degli antigeni enterici (alterano l'immunogenicità), l'aumento della barriera immunologica intestinale (IgA), l'azione competitiva, la produzione di metaboliti antimicrobici con conseguente azione stabilizzatrice su barriera mucosale (*Lactobacilli* e *Bifidobatteri*) e la stabilizzazione del microambiente e della permeabilità intestinale (controllo del bilancio fra citochine e pro-antiinfiammatorie).

Le evidenze più recenti mostrano infatti che il microbiota intestinale agisce come un organo a sé stante, che è localizzato nell'intestino ma non limita i suoi effetti a questo distretto. Come un secondo cervello, infatti, in condizioni di equilibrio favorisce a sua volta una condizione di buona salute cardiovascolare e mentale, e contribuisce a un'adeguata risposta del nostro organismo sia verso agenti patogeni sia in caso di allergeni. L'utiliz-

zo di probiotici, il cui ruolo è proprio favorire l'equilibrio del microbiota intestinale, può quindi avere un effetto positivo sul sistema cardiovascolare, sulla funzione immunitaria e persino sul cervello, con un'azione specifica che varia a seconda del ceppo utilizzato. L'infiammazione cronica silente e il microbiota intestinale alterato sono spesso concause nell'aumento di peso.

Il profilo del microbiota intestinale differisce profondamente in base al peso corporeo e i batteri intestinali sono direttamente implicati nella patogenesi dell'obesità.

Studi sperimentali, condotti su topi geneticamente obesi hanno mostrato, rispetto ai topi normopeso, una maggiore prevalenza di Firmicutes con una parallela riduzione dei Bacteroidetes. Nei topi si è dimostrato che il 'fenotipo obeso' era trasmissibile con la flora intestinale. Il microbiota intestinale (di volontari obesi sottoposti ad un programma di riduzione del peso corporeo) cambiava infatti prima dell'inizio della dieta ipocalorica i pazienti mostravano una prevalenza di Firmicutes, mentre al termine dello studio aumentavano i Bacteroidetes, dal 3% iniziale al 15% finale.

Nello specifico sempre più studi rilevano una forte correlazione tra il microbiota intestinale e obesità, confrontando infatti quello di soggetti normopeso con quello di soggetti obesi, è stata riscontrata sia una diversità microbica che una rappresentazione alterata delle specie batteriche.

È stata poi individuata una significativa differenza nella composizione della flora intestinale di topi geneticamente obesi e topi normopeso: riduzione del 50% dell'abbondanza dei Bacteroidetes con un proporzionale incremento dei Firmicutes nei soggetti obesi rispetto ai normopeso.

In altri studi si è riscontrato che indipendentemente dal genoma obeso dei topolini, una dieta ricca di grassi opera una diminuzione della percentuale di Bacteroidetes, mentre aumentano i Firmicutes e i Proteobacteria. Mentre è rilevante un notevole aumento di peso in topi precedentemente colonizzati con un campione di microbiota prelevato da colture fecali di topi obesi.

Pertanto si può affermare che le variazioni del patrimonio genetico influenzano l'abbondanza dei microrganismi presenti nell'intestino, contribuendo a determinare il peso corporeo. Ad affermarlo, un'indagine su oltre 400 coppie di gemelli identici, che apre prospettive di ricerca per prevenire l'obesità.

Attraverso un'indagine su coppie di gemelli, i ricercatori hanno osservato che una famiglia di microbi (*Christense-*

nellaceae), poco nota e altamente ereditabile, risulta più diffusa tra individui con un basso peso corporeo (basso BMI). Specifici gruppi di microorganismi all'interno dell'intestino potrebbero svolgere attività protettiva contro l'obesità e la loro abbondanza è influenzata da geni. Infine è bene non trascurare l'importanza della ricchezza batterica. È stato attuato uno studio in cui si analizzava la composizione microbica dell'intestino umano in un campione di popolazione danese di 123 soggetti non obesi e 169 individui obesi. Si è riscontrata una differenza nella ricchezza batterica ossia nel numero di geni microbici intestinali. In particolare individui con una bassa ricchezza batterica (23% della popolazione) sono caratterizzati da una più marcata adiposità generale, insulino-resistenza e dislipidemia ed un fenotipo infiammatorio più pronunciati se confrontati con individui con maggiore ricchezza batterica.

Il microbioma umano rappresenta pertanto un nuovo 'bersaglio' interessante per i cambiamenti della dieta e per i trattamenti volti a combattere l'obesità.

Teanina

Il the è un alimento aromatico e neurotonico, che viene assunto sia come bevanda, ottenuta per infusione delle foglie essiccate, che come supplemento nutrizionale, previo trattamento delle stesse foglie nella loro integrità oppure per estrazione dei loro costituenti attivi. Tutti i tipi di the conosciuti e utilizzati a livello mondiale (the verde, the nero e the oolong) derivano da un'unica pianta, la *Camelia sinensis*, un piccolo albero sempreverde appartenente alla famiglia delle Theaceae che cresce nelle pianure e nelle zone montane a clima caldo-umido. Le zone tropicali, dove questa pianta viene coltivata al di sopra dei 1500 metri di altitudine, forniscono il prodotto più pregiato. Della *Camelia sinensis* si utilizzano il germoglio apicale e le prime due foglioline, che hanno il più alto contenuto in attivi rispetto al resto della pianta. Il the verde è ricco di sostanze importanti per la supplementazione alimentare dell'uomo; i costituenti di maggior interesse sono composti polifenolici (catechine, flavonoli e loro glucosidi), metilxantine (caffeina o teina, teofillina, teobromina), saponine triterpeniche, oli volatili, vitamine e minerali.

Le foglie fresche del the sono ricche di sostanze appartenenti ad una categoria di polifenoli a principale attività antiossidante, caratterizzati dal gruppo flavanoloico e conosciuti con il nome generico di catechine, che costituiscono circa il 30% del peso secco delle foglie. Altri

costituenti importanti sono rappresentati da caffeina e altre comuni metilxantine (teofillina e teobromina) in quantità più esigue, e da alcuni composti aminoacidici la cui unica fonte è rappresentata dalle foglie di the verde. Fra questi, uno dei più importanti derivati ad impiego nutraceutico e terapeutico è la L-teanina.

La L-teanina viene prodotta nelle radici di *Camelia sinensis* utilizzando come precursori acido glutammico ed etilamina, e viene successivamente trasportata attraverso la linfa nelle giovani foglie della pianta.

Si trova solamente nella forma libera, non essendo integrata in catene peptidiche, ed è il componente aminoacidico predominante nelle foglie del the verde, poiché costituisce circa il 50% degli aminoacidi liberi totali.

Dal punto di vista chimico, si tratta del derivato etilamidico dell'acido glutammico, uno degli aminoacidi fondamentali per un buon funzionamento del sistema nervoso centrale perché precursore della biosintesi dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), un importante neurotrasmettitore ad azione inibitoria centrale.

La L-teanina è il componente di *Camelia sinensis* responsabile del suo particolare sapore esotico, conosciuto anche con la denominazione giapponese come "umami". Viene aggiunta a bevande come the, caffè, e ad alcuni alimenti per eliminare o diminuirne il sapore amaro.

Evidenze scientifiche dimostrano che L-teanina implementa i livelli di alcuni mediatori chimici, come dopamina e serotonina, che sono coinvolti in maniera più o meno diretta nel controllo e nella regolazione del comportamento, dei processi cognitivi e soprattutto delle emozioni.

Recenti studi sull'uomo hanno evidenziato che L-teanina esplica il suo effetto rilassante entro 30-40 minuti dall'assunzione. I meccanismi coinvolti sono essenzialmente due: L-teanina stimola direttamente la produzione di onde cerebrali alfa, responsabili di un profondo stato di rilassamento, mantenendo contemporaneamente il cosiddetto "stato di allerta"; inoltre essa ha un ruolo indiretto nella biosintesi del GABA, neurotrasmettitore centrale ad azione inibitoria della trasmissione nervosa e di cui sono ben noti i suoi effetti rilassanti. La principale differenza tra L-teanina e gli altri costituenti attivi di origine vegetale ad azione ansiolitica e rilassante, come ad esempio gli estratti di valeriana, è data dal fatto che essa non provoca sonnolenza, quindi offre la possibilità di avere rilassamento senza sedazione.

Questo può essere notevolmente positivo per soggetti che desiderano avere un effetto calmante mantenendo

do la capacità di esercitare attività che richiedono attenzione, concentrazione e agilità mentale; inoltre, al contrario di molte supplementazioni nutrizionali a componente aminoacidica, L-teanina può essere assunta in qualsiasi momento della giornata, prima o dopo i pasti. La L-teanina viene assorbita rapidamente a livello intestinale e distribuita nei tessuti; in particolare, oltrepassa molto facilmente la barriera emato-encefalica (BEE) dell'uomo attraverso il sistema di trasporto di aminoacidi neutri. Produce diverse variazioni nella biochimica cerebrale, e in particolare sulla sintesi o sull'inibizione di alcuni neurotrasmettitori. L-teanina incrementa i livelli di GABA, responsabile di procurare al soggetto una sensazione di rilassamento e di creare il cosiddetto "senso di benessere", e genera un effetto significativo sul rilascio di dopamina e serotonina, strettamente correlate alle capacità mnemoniche e di apprendimento. Il catabolita principale della L-teanina è l'etilammina, che viene escreta e rilevata a livello renale.

È importante per la sua attività rilassante e anti-stress.

La L-teanina è un costituente importante per incrementare l'attività delle onde cerebrali di tipo alfa, per promuovere il rilassamento, favorire la concentrazione e i processi cognitivi, combattere la fame nervosa, lo stress, depressione, attacchi di panico, attacchi di fame, ansia ed insonnia.

La generazione di onde cerebrali di tipo alfa è considerata essere indice di rilassamento. Recenti studi, basati sull'osservazione delle onde cerebrali durante l'elettroencefalogramma (EEG), hanno rilevato che la supplementazione con L-teanina incrementa le onde alfa, particolarmente presenti in stato meditativo e/o di riposo, o caratteristiche di uno stato di benessere e rilassamento che sopraggiunge nell'organismo dopo aver completato attività impegnative. Un ulteriore studio su volontari, trattati con L-teanina per un periodo di due mesi, ha evidenziato un incremento significativo di onde alfa, determinate sulla superficie cerebrale, dopo appena

40 minuti da ogni assunzione, portando a rilassamento senza causare sonnolenza. (10,11).

Il meccanismo coinvolto appare essere la via attraverso cui la L-teanina influenza il metabolismo o il rilascio dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina.

In volontari di sesso femminile con problemi di ansia di diverso grado suddivisi in due gruppi sulla base della gravità della componente ansiosa è stata somministrata una soluzione contenente teanina.

Le onde cerebrali sono state studiate tramite tracciati EEG nei 60 minuti seguenti l'assunzione della sostanza. I risultati degli EEG hanno mostrato un incremento nelle regioni occipitale e parietale delle onde alfa dopo 30 minuti dall'assunzione di una dose orale di 200 mg (questo dato collima con il tempo necessario alla L-teanina per essere assorbita e raggiungere il tessuto cerebrale). I risultati portano a concludere che la teanina produce un effetto rilassante senza indurre sonnolenza.

La somministrazione di teanina aumenta i livelli di dopamina a livello centrale e nello striato, nell'ipotalamo e nell'ippocampo. Inoltre sul GABA, che è il principale neurotrasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale dei mammiferi (v. effetto tranquillante), agisce come suo precursore.

Conclusioni

Le evidenze ad oggi disponibili suggeriscono come alcuni nutraceutici possano giocare un ruolo chiave nella gestione della fame nervosa (craving) e nel mantenimento del peso corporeo ideale. Nutraceutici come l'EPA e il DHA ed alcuni antiossidanti possono svolgere un ruolo importante nella gestione degli attacchi di fame da calo. È stato infatti dimostrato come una carenza di questi crei un ipofunzionamento del sistema dopaminergico meso-cortico-limbico che è associato con i meccanismi di gratificazione e di dipendenza. Allo stesso tempo manca un vero e proprio protocollo con tanto d'evidenze scientifiche per la gestione di queste problematiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Reinholz J, Skopp O, Breitenstein C, Bohr I, Winterhoff H, Knecht S. Compensatory weight gain due to dopaminergic hypofunction: new evidence and own incidental observations. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:35. doi:10.1186/1743-7075-5-35
2. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001;357(9253):354-357. doi:10.1016/S0140-6736(00)03643-6
3. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008;233(6):674-688. doi:10.3181/0711-MR-311
4. Skorecki KL, Brenner BM. Body fluid homeostasis in man. A contemporary overview. *Am J Med*. 1981;70(1):77-88. doi:10.1016/0002-9343(81)90414-9
5. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet*. 1971;1(7710):1143-1145. doi:10.1016/S0140-6736(71)91658-8
6. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees A-M, Hadzi-Pavlovic D. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):969-978. doi:10.1176/ajp.2006.163.6.969
7. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Bucci M, Perna S. Relationship between the absorption of 5-hydroxytryptophan from an integrated diet, by means of Griffonia simplicifolia extract, and the effect on satiety in overweight females after oral spray administration. *Eat Weight Disord*. 2012;17(1):e22-28. doi:10.3275/8165
8. Routh VH, Stern JS, Horwitz BA. Serotonergic activity is depressed in the ventromedial hypothalamic nucleus of 12-day-old obese Zucker rats. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 2):R712-719. doi:10.1152/ajpregu.1994.267.3.R712
9. Saratikov AS, Fisanova LL, Marina TF. [Effect of euphylline and halidor on several indices of catecholamine and serotonin metabolism in the brains and blood of rats]. *Vopr Med Khim*. 1977;23(2):237-241.
10. Yokogoshi H, Terashima T. Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines, striatal dopamine release and some kinds of behavior in rats. *Nutrition*. 2000;16(9):776-777. doi:10.1016/S0899-9007(00)00384-1
11. Unno T, Suzuki Y, Kakuda T, Hayakawa T, Tsuge H. Metabolism of theanine, gamma-glutamylethylamide, in rats. *J Agric Food Chem*. 1999;47(4):1593-1596. doi:10.1021/jf981113t

Facciamo chiarezza su acido folico e disfunzione erettile

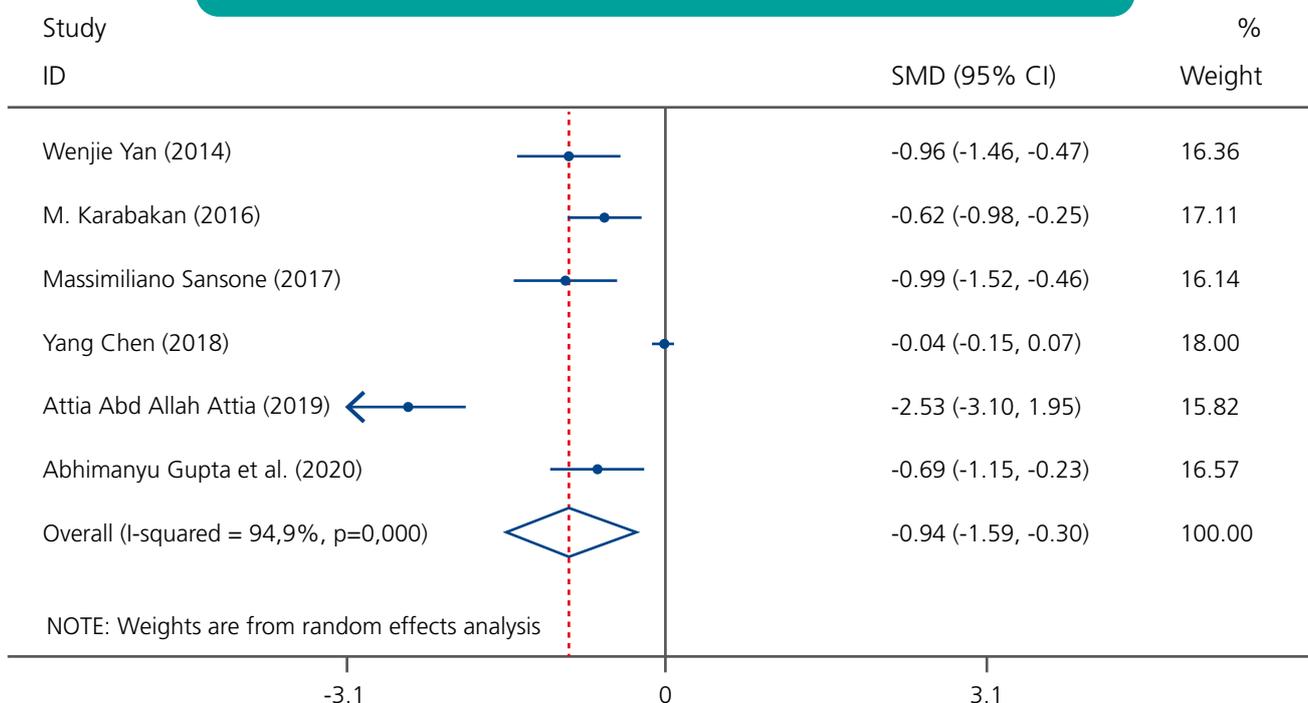
a cura della Redazione

Commento a: Zhang Y, Zhang W, Dai Y, Jiang H, Zhang X. Serum Folic Acid and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med.* 2021 Jun;9(3):100356. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100356. Epub 2021 May 26. PMID: 34051538; PMCID: PMC8240352.

La disfunzione erettile (DE) è definita come l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione sufficiente per le prestazioni sessuali. In Asia si stima che il 2-40% degli uomini di età compresa tra 40 e 69 anni siano affetti da

questa disfunzione, con significativo impatto sulla qualità della vita dei pazienti e dei relativi partner (1). La DE vascolare è il sottotipo prevalente di DE. I fattori di rischio della DE vascolare includono principalmente l'obesità, il

Forest plot del livello di acido folico tra pazienti ED e soggetti sani



Modificato da Zhang 2021 (5)

Fig. 1

diabete mellito (DM), l'ipertensione (HT), la dislipidemia, la sindrome metabolica (MetS), la mancanza di esercizio fisico e il fumo. La disfunzione endoteliale (EnD) è stata trovata come un ponte che collega questi fattori di rischio e la DE vascolare (2).

L'ossido nitrico (NO) rilasciato dalle cellule dell'endotelio ha un ruolo importante nell'avviare e mantenere il processo di erezione attraverso la via del guanosin-monofosfato ciclico (cGMP). Quando si verifica la disfunzione endoteliale, l'espressione e l'attività dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) risulta ridotta con conseguente riduzione della sintesi di NO (3). Al contrario, il disaccoppiamento dell'eNOS potrebbe portare alla riduzione di NO nel tessuto endoteliale e quindi causare la disfunzione endoteliale (4).

L'acido folico ha un ruolo importante nel metabolismo di NO invertendo inizialmente il disaccoppiamento della NOS. Per verificare il ruolo dell'acido folico nella DE sono stati condotti due tipi di ricerche cliniche, tra cui il confronto del livello di acido folico tra soggetti con DE e soggetti sani e il confronto del punteggio dell'Indice Internazionale della Funzione Erettile (IIEF-5) prima e dopo la somministrazione di acido folico. Tuttavia, le conclusioni sono totalmente contraddittorie. Molti studi hanno dimostrato che i pazienti con ED avevano un livello inferiore di acido folico rispetto ai soggetti sani.

Altri studi, su piccoli campioni, non hanno supportato la stessa conclusione.

Pertanto, Zhang et al. hanno recentemente condotto una revisione sistematica e meta-analisi per fornire prove più solide sul ruolo dell'acido folico nella patologia della DE. Due tipi di meta-analisi sono inclusi nella meta-analisi: studi di confronto dell'acido folico sierico tra pazienti con ED e soggetti sani e studi di confronto dell'IIEF-5 prima e dopo la somministrazione di acido folico.

Nove studi sono risultati eleggibili per la meta-analisi.

La SMD raggruppata della differenza di livello di FA tra i pazienti con ED e i soggetti sani era -0,94 (95% CI: -1,59, -0,30, P = 0,004) (Figura 1).

Il livello di acido folico risultava di 11.847 (95%CI = 9.671, 14.022) in soggetti sani, 9.496 (95%CI = 8.425, 10.567) in pazienti con ED lieve, 6.597 (95%CI = 5.187, 8.007) in pazienti con ED moderata e 5.623 (95%CI = 3.535, 7.711) in pazienti con ED grave.

Gli autori concludono che la meta-analisi conferma che il livello di acido folico nel siero è strettamente associato alla DE. In altri termini, la carenza di acido folico nel siero potrebbe essere un fattore di rischio indipendente per la DE e, inoltre, il livello di acido folico nel siero è diminuito significativamente con la gravità della DE. I potenziali effetti positivi dell'acido folico nel trattamento dei pazienti con ED meritano appropriati studi di coorte in futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Nicolosi A, Glasser DB, Kim SC, Marumo K, Laumann EO, GSSAB Investigators' Group. Sexual behaviour and dysfunction and help-seeking patterns in adults aged 40-80 years in the urban population of Asian countries. *BJU Int.* 2005;95(4):609-614. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05348.x
2. hah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, et al. Cardiovascular Disease Prevention in Men with Vascular Erectile Dysfunction: The View of the Preventive Cardiologist. *Am J Med.* 2016;129(3):251-259. doi:10.1016/j.amjmed.2015.08.038
3. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Natali M, Gareri P, Spera G. Endothelial dysfunction and erectile dysfunction in the aging man. *Int J Urol.* 2010;17(1):38-47. doi:10.1111/j.1442-2042.2009.02426.x
4. Aziz Z, Tang WL, Chong NJ, Tho LY. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(2):177-185. doi:10.1111/jcpt.12247
5. Zhang Y, Zhang W, Dai Y, Jiang H, Zhang X. Serum Folic Acid and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Med.* 2021;9(3):100356. doi:10.1016/j.esxm.2021.100356

Composti bioattivi della barbabietola: ruolo dei nitrati e delle beta-alanine nelle malattie cardiovascolari

a cura della Redazione

Commento a: Milton-Laskibar I, Martínez JA, Portillo MP. Current Knowledge on Beetroot Bioactive Compounds: Role of Nitrate and Betalains in Health and Disease. *Foods*. 2021 Jun 7;10(6):1314. doi: 10.3390/foods10061314. PMID: 34200431; PMCID: PMC8229785.

Negli ultimi decenni si è verificato un aumento della prevalenza delle malattie croniche e, in un lavoro dell'era pre-COVI-19 si stimava che i decessi legati alle malattie non trasmissibili rappresentassero più del 70% di tutti i decessi (1). Tra questi, le malattie cardiovascolari (CVD, *cardiovascular diseases*), che sono fortemente correlate all'obesità, si distinguono come i principali contributori. Infatti, l'obesità è considerata uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, infarto del miocardio o ictus, ed altri disturbi metabolici cronici (diabete e dislipidemia) che possono avere un'influenza sulla mortalità CVD (1). In questo contesto, i benefici dei modelli dietetici caratterizzati da un elevato apporto di verdura e frutta sono stati ampiamente studiati.

Questa relazione tra diete ricche di verdure (quali la dieta mediterranea o le DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) e CVD ha portato a un crescente interesse per gli ingredienti di origine vegetale e gli integratori a base di alimenti vegetali che possono avere potenziali proprietà terapeutiche (2).

Uno di questi integratori alimentari è il succo di barbabietola, che si ottiene dalla radice *Beta vulgaris* (Figura 1). Gran parte dell'interesse per il succo di barbabietola deriva dal suo contenuto di nitrato (NO_3^-), che è noto per la sua bioattività nel sistema cardiovascolare (3). Tuttavia, il succo di barbabietola contiene anche altri ingredienti come polifenoli, pigmenti e acidi organici che possono essere di beneficio (2). Il nitrato è stato anche segnalato per migliorare le prestazioni sportive e, di conseguenza, all'uso del succo di barbabietola come integratore alimentare in grado di fornire un supporto ergogenico (4). I suddetti effetti attribuiti al succo di barbabietola hanno contribuito a un aumento

Beta vulgaris



Foto tratta da <https://it.freepik.com/foto/cibo>
foto creata da Racool_studio - it.freepik.com

Fig. 1

della sua popolarità e, quindi, del suo consumo. È stato riportato che il mercato globale del succo di barbabietola aumenta del 5% ogni anno (5). Milton-Laskibar et al. hanno recentemente pubblicato una review con l'obiettivo di analizzare le conoscenze attuali sui benefici legati al consumo di barbabietola e di integratori o formulazioni alimentari che la contengono, così come i meccanismi di azione coinvolti. In particolare, gli autori si sono concentrati sui nitrati e le betalaine, che sono considerati i principali composti bioattivi presenti nella barbabietola.

Gli studi inclusi nell'esauritivo lavoro di revisione dimostrano chiaramente i benefici per la salute del consumo di nitrati e betalaine, soprattutto per quanto riguarda la sfera cardiovascolare.

La somministrazione di nitrati per la prevenzione e/o la gestione di CVD si basa sulla sua capacità di essere convertiti in ossido nitrico (NO), noto per regolare il flusso sanguigno. Infatti, in soggetti giovani, l'integrazione di sali di nitrato o di succo di barbabietola (in dosi dietetiche di nitrato) riduce efficacemente la pressione arteriosa sistolica e/o diastolica e l'effetto dell'assunzione di una dose di succo di barbabietola (contenente 1400 mg di nitrato) sulla tensione arteriosa è simile a quello prodotto da farmaci antipertensivi con una durata d'azione fino a 24 ore. L'età dei soggetti sembra influenzare l'esito della supplementazione di nitrati sulla pressione arteriosa, poiché l'effetto sembra maggiore nei soggetti più giovani (6-10).

Sebbene gran parte dell'interesse nell'uso del succo di barbabietola per la prevenzione di CVD sia dovuto al suo contenuto di nitrato, è stato riportato che un regime di due

settimane di un estratto ricco di betalaina (50 mg/giorno) ha diminuito i livelli di colesterolo totale (TC), trigliceridi e colesterolo lipoproteico non ad alta densità (non-HDL-c), così come i rapporti TC/HDL-c e colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-c)/HDL-c nel plasma di adulti non fumatori con malattia coronarica. Inoltre, in questo studio sono state osservate riduzioni significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica nei soggetti trattati con l'integratore ricco di betalaina. È stato suggerito che l'effetto antipertensivo esercitato dall'integratore di barbabietola ricco di betalaina testato potrebbe essere stato mediato dalle riduzioni osservate nei livelli di omocisteina nel plasma (11). Gli autori concludono sottolineando che quando si utilizzano alcune formulazioni come il succo di barbabietola, entrambi gli ingredienti funzionali possono essere consumati allo stesso tempo. Pertanto, i benefici per la salute attribuiti al consumo di nitrati e betalaine che sono stati descritti separatamente in questo articolo di revisione possono verificarsi contemporaneamente e, pertanto, non si possono escludere potenziali effetti additivi o sinergici. Anche se sono ancora necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio i meccanismi alla base degli effetti benefici descritti, i risultati riportati finora sono promettenti. Inoltre, dato che il consumo di succo di barbabietola è considerato sicuro, ci si può aspettare che in futuro ci si impegni per migliorare il contenuto di nitrati e/o di betalaina di tali preparati. In questo modo, i già ben documentati benefici per la salute e le proprietà attribuite a questi composti possono essere ottenuti/migliorati evitando i potenziali effetti avversi che possono derivare dal consumo di alcuni integratori.

BIBLIOGRAFIA

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. doi:10.1038/s41574-019-0176-8
- Clifford T, Howatson G, West DJ, Stevenson EJ. The potential benefits of red beetroot supplementation in health and disease. *Nutrients.* 2015;7(4):2801-2822. doi:10.3390/nu7042801
- Lundberg JO, Carlström M, Weitzberg E. Metabolic Effects of Dietary Nitrate in Health and Disease. *Cell Metab.* 2018;28(1):9-22. doi:10.1016/j.cmet.2018.06.007
- Arciero PJ, Miller VJ, Ward E. Performance Enhancing Diets and the PRISE Protocol to Optimize Athletic Performance. *J Nutr Metab.* 2015;2015:715859. doi:10.1155/2015/715859
- Zamani H, de Jooode MEJR, Hossein IJ, et al. The benefits and risks of beetroot juice consumption: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(5):788-804. doi:10.1080/10408398.2020.1746629
- Sobko T, Marcus C, Govoni M, Kamiya S. Dietary nitrate in Japanese traditional foods lowers diastolic blood pressure in healthy volunteers. *Nitric Oxide.* 2010;22(2):136-140. doi:10.1016/j.niox.2009.10.007
- Coles LT, Clifton PM. Effect of beetroot juice on lowering blood pressure in free-living, disease-free adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J.* 2012;11:106. doi:10.1186/1475-2891-11-106
- Hobbs DA, Kaffa N, George TW, Methven L, Lovegrove JA. Blood pressure-lowering effects of beetroot juice and novel beetroot-enriched bread products in normotensive male subjects. *Br J Nutr.* 2012;108(11):2066-2074. doi:10.1017/S0007114512000190
- Webb AJ, Patel N, Loukogeorgakis S, et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension.* 2008;51(3):784-790. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103523
- Bonilla Ocampo DA, Paipilla AF, Marín E, Vargas-Molina S, Petro JL, Pérez-Idárraga A. Dietary Nitrate from Beetroot Juice for Hypertension: A Systematic Review. *Biomolecules.* 2018;8(4):E134. doi:10.3390/biom8040134
- Rahimi P, Mesbah-Namin SA, Ostadrahimi A, Abedimanesh S, Separham A, Asghary Jafarabadi M. Effects of betalains on atherogenic risk factors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Food Funct.* 2019;10(12):8286-8297. doi:10.1039/c9fo02020a

Effetti dei probiotici orali sull'alitosi e sulla salute psicosociale: dati da uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo

a cura della Redazione

Commento a: Lee DS, Kim M, Nam SH, Kang MS, Lee SA. Effects of oral probiotics on subjective halitosis, oral health, and psychosocial health of college students: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 1143.

L'alitosi è un problema comune che colpisce nel mondo dal 2% al 70% (1) della popolazione mondiale, fino a raggiungere l'81% tra gli studenti universitari coreani. L'alitosi non è solo un indicatore di scarsa salute orale, ma influenza negativamente anche le relazioni interpersonali e la qualità della vita. Diverse ne sono le cause ma la principale è la presenza di batteri sulla lingua e sui denti (2). I rimedi comprendono l'uso di soluzioni orali e dentifrici col rischio, però, di eradicare anche la flora batterica orale normale. I probiotici, invece, possono prevenire l'alitosi senza intaccare il normale microbioma orale (3).

In questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo è stata testata l'efficacia del probiotico orale *Weissella cibaria* Chonnam Medical University (*W. cibaria* CMU) (4) sia dal punto di vista della prevenzione dell'alitosi che dal punto di vista del benessere psicosociale che deriverebbe dalla sua cura. Allo studio hanno partecipato 92 studenti universitari coreani divisi in due gruppi: un gruppo trattato con *W. cibaria* CMU e un gruppo trattato con placebo. Ogni partecipante ha assunto una pastiglia al giorno di *W. cibaria* CMU (1.0×10^8 CFU/g) per 8 settimane. I partecipanti sono stati sottoposti a visita

dentistica per controllare l'igiene orale all'inizio e alla fine dello studio. Inoltre, hanno compilato questionari relativi sia alla valutazione soggettiva dell'alitosi che alla valutazione del benessere psicologico.

Sebbene i risultati dello studio non abbiano evidenziato alcuna differenza del livello di igiene orale tra i due gruppi coinvolti nella ricerca, in seguito alla somministrazione di *W. cibaria* CMU ($p = 0,911$) è stata rilevata una diminuzione significativa nell'alitosi percepita dai partecipanti rispetto al gruppo placebo ($p = 0,036$). Nonostante questo risultato positivo, la diminuzione del livello di depressione, indice usato per definire il benessere psicosociale, non è stata rilevata a causa di ulteriori fattori che ne potrebbero influenzare l'insorgenza e la durata (5).

I dati raccolti dallo studio identificano la relazione diretta tra l'assunzione di *W. cibaria* CMU e la diminuzione dell'alitosi. Tuttavia, la ricerca reca delle limitazioni dovute alla mancanza di uno strumento robusto per la valutazione psicologica legata alla riduzione dell'alitosi, e alla mancanza di misurazioni oggettive prima e dopo la somministrazione del probiotico, recando l'impossibilità di stabilire l'obiettività dei risultati ottenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Rösing CK, Loesche W. Halitosis: an overview of epidemiology, etiology and clinical management. *Braz Oral Res.* 2011;25(5):466-471. doi:10.1590/s1806-83242011000500015
2. Richter JL. Diagnosis and treatment of halitosis. *Compend Contin Educ Dent.* 1996;17(4):370-372, 374-376 passim; quiz 388.
3. Petti S, Tarsitani G, Simonetti D'Arca A. Antibacterial activity of yoghurt against viridans streptococci in vitro. *Arch Oral Biol.* 2008;53(10):985-990. doi:10.1016/j.archoralbio.2008.04.009
4. Kang M-S, Yeu J-E, Oh J-S, Shin B-A, Kim J-H. Complete Genome Sequences of *Weissella cibaria* Strains CMU, CMS1, CMS2, and CMS3 Isolated from Infant Saliva in South Korea. *Genome Announc.* 2017;5(40). doi:10.1128/genomeA.01103-17
5. Park K-H. [Development of a structural equation model to estimate university students' depression]. *J Korean Acad Nurs.* 2008;38(6):779-788. doi:10.4040/jkan.2008.38.6.779

Efficacia dell'acido ialuronico in soluzione orale nella cura dell'osteoartrite del ginocchio

a cura della Redazione

Commento a: Shyu-Jye Wang, Ya-Hui Wang, Liang-Chen Huang. The effect of oral low molecular weight liquid hyaluronic acid combination with glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis patients with mild knee pain: An 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 5;100(5):e24252.

L'osteoartrite del ginocchio è una malattia articolare degenerativa, caratterizzata da una graduale rottura della cartilagine articolare del ginocchio soprattutto nella zona di carico e da una riduzione della viscoelasticità del liquido sinoviale che può, alla fine, ad una condizione di disabilità (1).

Una delle principali opzioni terapeutiche per l'osteoartrite del ginocchio consiste nell'integrazione di acido ialuronico a basso peso molecolare per via orale o tramite iniezione intra-articolare nel ginocchio. L'efficacia dell'ingestione di acido ialuronico a basso peso molecolare è stata investigata in diversi studi ma i risultati rimangono controversi (2,3). Per far chiarezza, è stato sviluppato uno studio volto a indagare l'efficacia dell'acido ialuronico in soluzione orale a basso peso molecolare nell'alleviare i sintomi dell'osteoartrite e nel migliorare la qualità della vita dei pazienti nella popolazione di Taiwan.

Lo studio effettuato era randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. 47 soggetti affetti da osteoartrite al ginocchio con dolore lieve sono stati arruolati e assegnati in modo casuale al gruppo sottoposto a trattamento con acido ialuronico e al gruppo placebo. Ai partecipanti è stato richiesto di assumere per via orale 20 ml al giorno di

una soluzione contenete acido ialuronico, in combinazione con glucosamina e condroitina, o placebo per un periodo di 8 settimane.

I risultati dello studio hanno mostrato un significativo miglioramento del dolore percepito dai partecipanti ($-2,6 \pm 1,68$, $P < .0001$), della rigidità del ginocchio ($-1,2 \pm 1,50$, $P = .007$), e della funzionalità fisica ($-5,8 \pm 4,39$, $P < .0001$) nel gruppo trattato con acido ialuronico rispetto al gruppo placebo, supportando l'efficacia dell'assunzione orale di acido ialuronico liquido a basso peso molecolare nell'alleviare i sintomi dell'osteoartrite nei pazienti trattati. In particolare, si è ottenuta la diminuzione del dolore percepito dai partecipanti dello studio e un miglioramento nella ripresa della funzionalità fisica. Tuttavia, lo studio presenta una limitazione dovuta alla dimensione ridotta del campione studiato. Inoltre, i risultati di questa ricerca erano soggettivi quindi non possono essere estesi ad altre popolazioni.

Di conseguenza, ulteriori studi saranno necessari per valutare l'effetto a lungo termine della somministrazione dell'acido ialuronico liquido orale a basso peso molecolare nell'osteoartrosi del ginocchio.

BIBLIOGRAFIA

1. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-1330. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204763
2. Sato T, Iwaso H. An Effectiveness Study of Hyaluronic acid "Hyabest® (J)" in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee on the Patients in the United States#. :10.
3. Jensen GS, Attridge VL, Lenninger MR, Benson KF. Oral intake of a liquid high-molecular-weight hyaluronan associated with relief of chronic pain and reduced use of pain medication: results of a randomized, placebo-controlled double-blind pilot study. *J Med Food*. 2015;18(1):95-101. doi:10.1089/jmf.2013.0174



SCUOLA DI NUTRACEUTICA APPLICATA PER FARMACISTI

- GIORNATA 1 - 15 gennaio 2022**
Apertura Scuola; Presentazione corso e finalità
- GIORNATA 2 - 22 gennaio 2022**
Propedeutiche e nutraeconomia
- GIORNATA 3 - 29 gennaio 2022**
Gastroenterologia
- GIORNATA 4 - 5 febbraio 2022**
Neuropsichiatria
- GIORNATA 5 - 19 febbraio 2022**
Andro-urologia e Ginecologia
- GIORNATA 6 - 5 marzo 2022**
Cardiovascolare
- GIORNATA 7 - 12 marzo 2022**
Metabolismo
- GIORNATA 8 - 19 marzo 2022**
Sistema immunitario
- GIORNATA 9 - 2 aprile 2022**
Fragilità e osteoarticolare

WEBINAR - FAD SINCRONA



SCUOLA DI NUTRACEUTICA APPLICATA PER **MEDICI E BIOLOGI**

GIORNATA 1 - 14 gennaio 2022
Propedeutiche e nutraeconomia

GIORNATA 2 - 21 gennaio 2022
Gastroenterologia

GIORNATA 3 - 28 gennaio 2022
Neuropsichiatria

GIORNATA 4 - 4 febbraio 2022
Andro-urologia e Ginecologia

GIORNATA 5 - 18 febbraio 2022
Cardiovascolare

GIORNATA 6 - 4 marzo 2022
Metabolismo

GIORNATA 7 - 11 marzo 2022
Sistema immunitario

GIORNATA 8 - 18 marzo 2022
Fragilità e osteoarticolare

GIORNATA 9 - 1 aprile 2022
Sport e Benessere

WEBINAR - FAD SINCRONA

