

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

EDITORIALE

Arrigo F.G. Cicero 7

Lo zafferano: una revisione aggiornata delle proprietà biologiche
Paolo Levantino 8

Pappa reale e malattia di Alzheimer: una revisione sistematica della
letteratura scientifica
Michele Antonelli, Davide Donelli 13

Attività biologica dei polifenoli estratti da polpa di MelAnnurca:
alimento "bio-fenolico" della Dieta Mediterranea
Stefania D'Angelo 18

Chetogenesi: nuove opportunità terapeutiche per l'invecchiamento
Gian Mario Giugliano 28

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

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno IV, N. 3 - Settembre 2019
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE

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

DIRETTORE RESPONSABILE

Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO

Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO

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

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

Laura García-Molina (Granada, ES)

Marco Manca (Maastricht, Paesi Bassi)

SEGRETERIA DI REDAZIONE

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA

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

TIRATURA

1.000 copie

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

EDITORIALE

Arrigo F.G. Cicero 7

Lo zafferano: una revisione aggiornata delle proprietà biologiche
Paolo Levantino 8

Pappa reale e malattia di Alzheimer: una revisione sistematica della
letteratura scientifica
Michele Antonelli, Davide Donelli 13

Attività biologica dei polifenoli estratti da polpa di MelAnnurca:
alimento "*bio-fenolico*" della Dieta Mediterranea
Stefania D'Angelo 18

Chetogenesi: nuove opportunità terapeutiche per l'invecchiamento
Gian Mario Giugliano 28

Editoriale

Cari Lettori,

È finita l'estate ed abbiamo elaborato un consuntivo dell'ultimo congresso nazionale della Società: ottima affluenza di partecipanti (più di 400 fra le 3 giornate), elevato livello scientifico della maggior parte delle relazioni proposte e delle comunicazioni dei giovani, grande soddisfazione riferita da tutti gli intervenuti. Le attività della SINut ricominciano quindi la loro programmazione: eventi locali, congresso nazionale (Napoli, 10-12/09/2020), Ketogenic Akademy, patrocini ad eventi nazionali ed internazionali...

Una delle sfide dell'autunno e dell'anno entrante sarà quella di bilanciare i continui attacchi mediatici e "para"-scientifici alla nutraceutica. Qualcuno sostiene che la nutraceutica non sia una scienza: una rapida ricerca su Pub-Med, la principale banca dati internazionale sulle pubblicazioni scientifiche in ambito biomedico mostra come la parola "Nutraceutical" sia riportata come key words di "soli" 82903 articoli. Limitando la ricerca alla parola "Nutraceuticals" impiegata in studi clinici, il

numero "scende" a 14921. Sugerirei ai detrattori per esempio di leggere uno degli ultimi numeri del prestigioso British Medical Journal dove viene riportata una ponderosa meta-analisi di trials clinici controllati (52 studi, 75454 partecipanti) sull'effetto della vitamina D sulla mortalità ("Zhang Y et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019 Aug 12;366:l4673."): la conclusione degli autori è che la supplementazione con vitamina D riduce il rischio di morte per neoplasia del 16%. Poco?

Nel settore della nutraceutica le meta-analisi sono fondamentali per compensare una numerosità campionaria dei singoli studi usualmente (ma non necessariamente) piccola legata a studi spontanei o sponsorizzati con budget contenuti.

I contenuti di questo numero di Pharmanutrition & Functional foods fanno riferimento ancora una volta a dati recenti, consolidati ed in parte innovativi.

BUONA LETTURA!

Arrigo F.G. Cicero
Presidente SINut

Lo zafferano: una revisione aggiornata delle proprietà biologiche

Saffron: an updated review of biological properties.

Paolo Levantino

Farmacista clinico e Divulgatore scientifico, Presidente Agifar Palermo

Abstract

The spice saffron is made from the dried stigmas of the plant *Crocus sativus* L. The main use of saffron is in cooking, due to its ability to impart colour, flavour and aroma to foods and beverages. However, from time immemorial it has also been considered a medicinal plant because it possesses therapeutic properties. The objective of this work was to provide an updated review of the research in recent years on the therapeutic properties of saffron.

Key words: saffron, *Crocus sativus*, crocin, diabetes mellitus, oxidative stress, inflammatory diseases, depression, anxiety, nutraceutical.

Abstract

La spezia dello zafferano è ricavata dagli stimmi della pianta *Crocus sativus* L. L'uso principale dello zafferano è in cucina, grazie alla sua capacità di conferire colore, sapore e aroma a cibi e bevande. Tuttavia, da tempo immemore è considerato anche una pianta medicinale per le sue proprietà terapeutiche. L'obiettivo di questo lavoro è quello di fornire una revisione aggiornata delle più recenti ricerche sulle proprietà terapeutiche dello zafferano.

Parole chiave: zafferano, *Crocus sativus*, crocina, diabete mellito, stress ossidativo, malattie infiammatorie, depressione, ansia, nutraceutico.

Introduzione.

Lo zafferano è una spezia che si ricava dagli stimmi del fiore di una piccola pianta erbacea, il *Crocus Sativus*, della famiglia delle Iridacee. La composizione chimica è stata studiata in dettaglio da vari autori ed è stata dimostrata la presenza di oltre 150 componenti negli stimmi dello zafferano. Tra questi, i principali costituenti sono caroteni come la crocina, responsabile del colore, la picrocrocina, del sapore, e il safranale, della fragranza (Figura 1).

A causa delle caratteristiche organoletti-

Struttura della crocina, picrocrocina e safranale

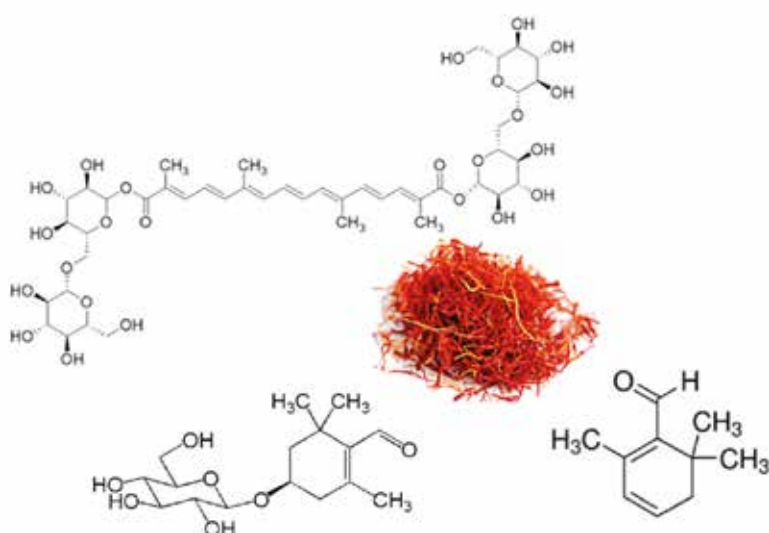


Fig. 1

che uniche e delle difficoltà legate alla sua coltivazione, raccolta e manipolazione, lo zafferano ha un alto valore ed è considerata la spezia più costosa al mondo. Per questo motivo, e per il colore dello stigma, è nominato "oro rosso" (1). Negli ultimi anni c'è stato un crescente numero di studi che hanno indagato l'efficacia dello zafferano in diverse esigenze di salute. Lo scopo di questa revisione è quello di fornire prove cliniche delle proprietà ipoglicemicizzanti, antidepressive e antiinfiammatorie dello zafferano, riportando anche i possibili meccanismi d'azione.

Effetti ipoglicemicizzanti dello zafferano.

La prevalenza del diabete mellito sta crescendo rapidamente in tutto il mondo. Questo disturbo metabolico colpisce diversi percorsi fisiologici ed è causa di una moltitudine di complicanze debilitanti. Esiste, quindi, un'esigenza critica per una gestione efficace del diabete. Sono stati sviluppati diversi agenti terapeutici sintetici ipoglicemicizzanti per controllare l'omeostasi del glucosio, questi hanno un'ottima efficacia ma possono dare effetti collaterali sfavorevoli. Per questa ragione, negli ultimi anni, si sono intensificati gli studi su agenti ipoglicemicizzanti naturali, a base di erbe. In particolare, lo zafferano è un prodotto naturale in grado di attenuare l'insulino resistenza, migliorare il controllo glicemico e ridurre la dose richiesta dei farmaci antidiabetici standard (2). I caroteni dello zafferano possono indurre tali

effetti attraverso diversi percorsi, riassunti nella tabella 1. Recentemente sono stati pubblicati diversi studi che sottolineano il potenziale effetto ipoglicemico dello zafferano nell'uomo. Milajerdi et al. (3) hanno condotto uno studio randomizzato in triplo cieco in 54 pazienti diabetici di tipo 2 e hanno osservato, dopo otto settimane di trattamento, che il consumo giornaliero di zafferano riduce in maniera significativa i livelli di glucosio a digiuno (Figura 2). Sepahi et al. (4) hanno, inoltre,

Confronto della glicemia a digiuno tra il gruppo placebo e il gruppo zafferano

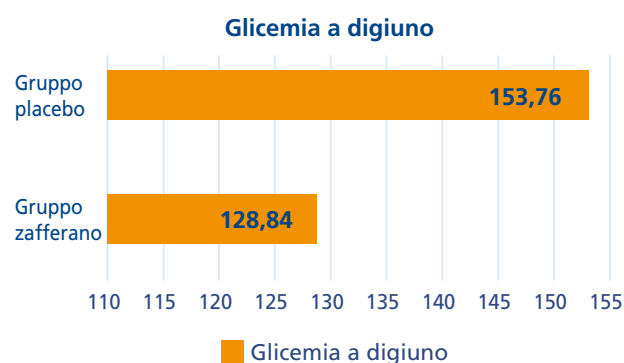


Fig. 2

EFFETTI IPOGLICEMICI DELLO ZAFFERANO

Effetti	Dettagli
Migliorano la funzionalità delle cellule β -pancreatiche	Prevengono il danno indotto da stress e infiammazione; portano a down-regulation del p-53, una proteina coinvolta nell'apoptosi delle cellule β -pancreatiche.
Incrementano l'espressione e la localizzazione del Glut-4.	Favoriscono la traslocazione del Glut-4 tramite attivazione dei pathways AMPK/ACC and Akt chinasi
Aumentano la sensibilità all'insulina	Incrementano la fosforilazione delle protein-chinasi AMP; riducono i livelli di glucosio circolante e di lipidi ectopici; potenziano l'attività di una sirtuina epatica (SRT1), che inattiva la proteina tirosina fosfatasi 1B (PTP1B), responsabile della de-fosforilazione e inattivazione del recettore insulinico.
Sopprimono le vie fisiopatologiche coinvolte nella resistenza insulina, come stress ossidativo e infiammazione	Potenziano l'attività antiossidante e di scavenging dei radicali liberi.

Tab. 1

constatato che la somministrazione giornaliera di 15 mg di crocina riduce significativamente l'emoglobina glicata A1c (HbA1C) ed è utile nel trattamento della maculopatia diabetica, riducendo lo spessore maculare centrale e migliorando l'acuità visiva. Infine, uno studio (5) randomiz-

zato in doppio cieco, condotto su 64 pazienti con diabete di tipo 2, mostra che la supplementazione di zafferano, dopo 3 mesi, è in grado di migliorare non solo i livelli sierici di glicemia a digiuno, ma anche il rapporto LDL/HDL, e di ridurre i livelli di colesterolo circolante (Tabella 2).

CONFRONTO TRA IL GRUPPO ZAFFERANO E IL GRUPPO PLACEBO DEI LIVELLI DI GLICEMIA A DIGIUNO, COLESTEROLO TOTALE E RAPPORTO LDL/HDL

		Baseline	Post intervento
Glicemia a digiuno (mg/dl)	Zafferano	173,2	147,9
	Controllo	177,1	188,5
Colesterolo totale (mg/dl)	Zafferano	169,3	152,9
	Controllo	152,2	164,2
Rapporto LDL/HDL	Zafferano	1,9	1,5
	Controllo	2,02	1,91

Tab. 2

riadatta dallo studio di Moravej et al. (5)

GLI EFFETTI CLINICI DELLO ZAFFERANO NELLA DEPRESSIONE

Autore	Partecipanti	Intervento	Controllo	Durata	Risultati
Mazidi (Journal of Complementary and Integrative Medicine 2016)	60 pazienti	50 mg/die Zafferano	Placebo	12 settimane	La supplementazione di zafferano riduce l'ansia (BAI) ed i sintomi depressivi (BDI)
Talaei (Journal of Affective Disorders 2015)	40 pazienti	30 mg/die Zafferano + SSRI	Placebo + SSRI	4 settimane	Il gruppo zafferano migliora i punteggi del questionario di salute generale e del Beck Depression and Anxiety Inventory (medie di risoluzione 17,2-17,6-12,7 vs 10,3-6,15-2,3)
Tabeshpour (Phytomedicine 2017)	60 neomamme	15 mg/die zafferano	Placebo	8 settimane	Lo zafferano riduce i punteggi del Beck Depression Inventory (BDI-II) (da 20 a 8) rispetto al placebo (da 20 a 15)
Kashani (Archives Gynecology Obstetrics 2018)	60 donne post-menopausa	30 mg/die Zafferano	Placebo	6 settimane	Lo zafferano riduce i sintomi depressivi (HDRS) e le vampate di calore (HFRDIS)
Akhondzades (Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007)	40 pazienti	30 mg/die Zafferano	Fluoxetina 20 mg/die	8 settimane	Efficacia simile nel trattamento della depressione da lieve a moderata
Ghajar (Pharmacopsychiatry 2016)	66 pazienti	30 mg/die Zafferano	Citalopram 40 mg/die	6 settimane	In entrambi i gruppi si assiste a un miglioramento dei punteggi del Hamilton Rating Scale della depressione e dell'ansia

Tab. 3

riadatta dallo studio di Shaffie et al (6)

Effetti antidepressivi dello zafferano.

Una review (6) di diversi studi clinici ha mostrato che la somministrazione giornaliera di 30 mg di zafferano ha un'efficacia paragonabile a quella degli antidepressivi sintetici, ma con meno effetti collaterali (Tabella 3).

I costituenti dello zafferano esercitano tali effetti attraverso:

- una modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con riduzione dei livelli di cortisolo,
- una riduzione dello stress ossidativo e dei livelli di citochine pro infiammatorie,
- un aumento dei livelli del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF),
- un'inibizione della monoaminossidasi, MAO-A e MAO-B (7).

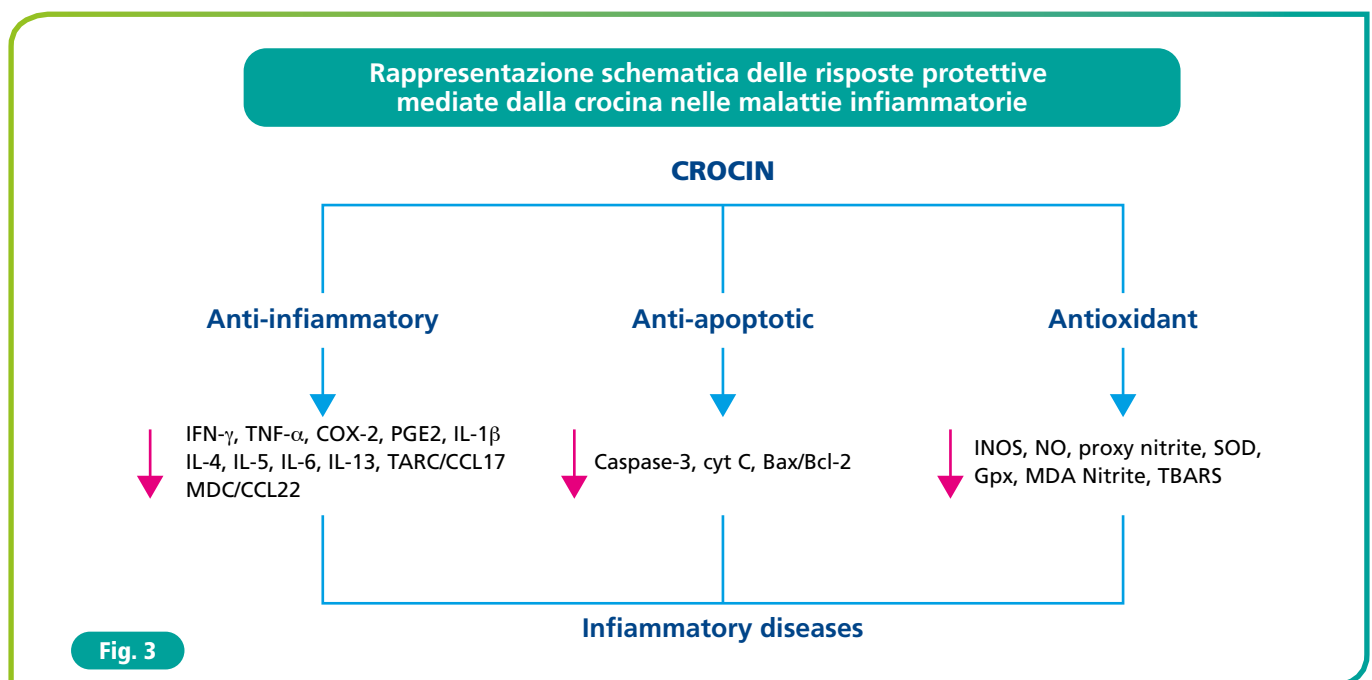
Effetti antiinfiammatori dello zafferano.

Lo zafferano e il suo componente attivo, la crocina, sono anche in grado di attenuare i processi flogistici di diverse malattie (8), riducendo i livelli di citochine pro infiammatorie, delle sostanze ossidanti e inibendo l'attività della caspasi 3 e delle proteine pro-apoptotiche Bax/Bcl2 (Figura 3). Zilaee M. et al. (9) hanno indagato l'effetto antiinfiammatorio dello zafferano nell'asma. Ottanta individui con asma allergico lieve e moderato sono stati randomizzati in due gruppi: il gruppo di intervento che riceveva due capsule di zafferano (100 mg/die) e il gruppo controllo che riceveva due capsule di placebo. Dopo otto settimane, lo

zafferano riduceva l'infiammazione cronica delle vie aeree (↓ eosinofili e basofili) e migliorava i sintomi clinici dell'asma (↓ frequenza del respiro corto, risvegli, limitazioni dell'attività, uso di salbutamolo). Lo zafferano può risultare utile anche nella sindrome premestruale, come dimostrato dallo studio randomizzato e controllato in doppio cieco di Agha-Hosseini M et al. (10). Tale ricerca mostra che la supplementazione di 30 mg di zafferano porta sia a una riduzione dei sintomi (dolore, crampi, insonnia, mal di testa, irritabilità) sia a un miglioramento dei punteggi dell'Hamilton rating scale della depressione. Infine, Shakiba M. et al. hanno testato lo zafferano nel trattamento della fibromialgia, dimostrando che la supplementazione ha un'efficacia paragonabile nel trattamento dei sintomi a quella della duloxetine (11).

Conclusioni.

Gli studi condotti negli ultimi anni hanno messo in evidenza che lo zafferano può agire come ausilio alla terapia diabetica o come integratore per mitigare l'insulina resistenza, e come agente antiinfiammatorio non gastro lesivo. Mostra, inoltre, proprietà antidepressive e antiansia simili a quelle degli attuali farmaci antidepressivi ma con meno effetti collaterali. Saranno però necessari studi clinici di più lunga durata e con un maggior numero di pazienti, per avvalorare le funzionalità e capire al meglio la dose e il meccanismo d'azione coinvolto.



BIBLIOGRAFIA

1. José Bagur M. et al. Saffron: An Old Medicinal Plant and a Potential Novel Functional Food. *Molecules*. 2018 Jan; 23(1): 30.
2. Yaribeygi H. et al. Antidiabetic potential of saffron and its active constituents. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):8610-8617.
3. Milajerdi A. et al. "The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) hydroalcoholic extract on metabolic control in type 2 diabetes mellitus: A triple-blinded randomized clinical trial." *J Res Med Sci*. 2018; 23: 16.
4. Sepahi S. et al. Effects of Crocin on Diabetic Maculopathy: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018 Jun;190:89-98.
5. Moravej Aleali A. et al. The effect of hydroalcoholic Saffron (*Crocus sativus* L.) extract on fasting plasma glucose, HbA1c, lipid profile, liver, and renal function tests in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *Phytother Res*. 2019 Jun;33(6):1648-1657
6. Shafiee M. et al. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Affect Disord*. 2018; 227:330-337.
7. De Monte C. et al. New insights into the biological properties of *Crocus sativus* L.: Chemical modifications, human monoamine oxidases inhibition and molecular modeling studies. *Eur. J. Med. Chem*. 2014; 82:164–171.
8. Pashirzad M. et al. Therapeutic potency of crocin in the treatment of inflammatory diseases: Current status and perspective. *J Cell Physiol*. 2019
9. Zilae M. et al. An evaluation of the effects of saffron supplementation on the asthma clinical symptoms and asthma severity in patients with mild and moderate persistent allergic asthma: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2019 Feb 22;20(1):39.
10. Agha-Hosseini M. et al. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG*. 2008 Mar;115(4):515-9
11. Shakiba M. et al. Saffron (*Crocus sativus*) versus duloxetine for treatment of patients with fibromyalgia: A randomized double-blind clinical trial. *Avicenna J Phytomed*. 2018;8(6):513–523.

Pappa reale e malattia di Alzheimer: una revisione sistematica della letteratura scientifica

Royal Jelly and Alzheimer's disease: a systematic review of the scientific literature

Michele Antonelli¹, Davide Donelli²

¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma (Parma), Terme di Monticelli (Parma), Servizio di Consulenza in Medicina Integrativa e Complementare (Reggio Emilia)

² Terme di Monticelli (Parma), Servizio di Consulenza in Medicina Integrativa e Complementare (Reggio Emilia)

Abstract Alzheimer's disease is responsible for 60-70% of dementia cases, with an estimated global prevalence of around 50 million affected subjects. Royal Jelly (RJ) is a natural compound produced by bees, often used in Traditional Medicine as a tonic remedy with energizing properties.

Objective Aim of the study is to review the scientific evidence about the efficacy and tolerability of RJ in Alzheimer's disease.

Methods Medline, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, and Google Scholar were systematically searched to retrieve and analyze relevant articles on the topic. Both clinical and laboratory studies were included in the review.

Results After database searching, 373 studies were found and 17 of them (1 clinical trial) were included in the review. In the only included clinical study, 66 subjects suffering from mild cognitive impairment were administered a combination of RJ, *G. biloba*, and *P. ginseng*, and a significant improvement ($p < 0,01$) of cognitive functions compared to control was found after 4 weeks. In the other included experiments, performed in animal or cellular models, the neuroprotective activity of RJ, capable of hindering the effects of neurotoxic substances and inhibiting beta-amyloid deposition, were demonstrated. Further evidence indicates that RJ can have an interesting role to improve metabolic indices and manage the effects of psycho-physical ageing. In general, RJ seems to show a good tolerability profile, even if caution is needed in

subjects with allergic diathesis, due to the possible risk of asthmatic crisis or anaphylactic reaction.

Conclusions Although available evidence might indicate a potential benefit of RJ supplementation in Alzheimer's disease, no definitive conclusion can be drawn on the topic to date. Considering the good tolerability of RJ, further controlled clinical trials are advised to better investigate all medicinal properties of this natural remedy.

Key words: Royal jelly; Alzheimer's disease; Dementia; Systematic review; Integrative medicine.

Abstract La malattia di Alzheimer è causa del 60-70% dei casi di demenza, con una prevalenza globale stimata di circa 50 milioni di individui affetti. La pappa reale è un composto naturale prodotto dalle api, spesso utilizzato in Medicina Tradizionale come rimedio tonico con proprietà energizzanti.

Obiettivo Scopo dello studio è quello di revisionare le evidenze scientifiche su efficacia e tollerabilità della pappa reale nella malattia di Alzheimer.

Metodi Una ricerca sistematica su Medline, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, e Google Scholar è stata condotta per analizzare articoli rilevanti sull'argomento. Sono stati inclusi nella revisione sia gli studi clinici, sia quelli laboratoristici.

Risultati Dei 373 studi trovati, 17 (di cui 1 clinico) sono stati inclusi nella revisione. Nello studio clinico con

66 soggetti affetti da decadimento cognitivo lieve, la somministrazione di pappa reale, *G. biloba* e *P. ginseng* ha prodotto dopo 4 settimane un beneficio significativo sul versante cognitivo rispetto al controllo ($p < 0,01$). Nei restanti esperimenti, condotti su modelli animali o cellulari, sono stati dimostrati gli effetti neuroprotettivi della pappa reale, capace di contrastare l'effetto di sostanze neurotossiche e di inibire la deposizione di beta-amiloide. Ulteriori evidenze indicano che la pappa reale risulta in grado di esercitare un ruolo interessante da un punto di vista metabolico e nella gestione del declino psico-fisico dell'anziano. In generale, il profilo di tollerabilità della pappa reale appare piuttosto buono, sebbene cautela sia necessaria nel soggetto con diatesi allergica per il possibile rischio di crisi asmatiche o reazioni anafilattiche.

Conclusioni Nonostante le evidenze disponibili risultino suggestive di un potenziale beneficio dell'integrazione con pappa reale nella malattia di Alzheimer, nessuna conclusione definitiva può essere al momento tratta sull'argomento. In considerazione della buona tollerabilità del prodotto, ulteriori studi clinici controllati sono auspicabili per comprendere meglio le proprietà medicinali di questo rimedio naturale.

Parole chiave: Royal jelly; Alzheimer's disease; Dementia; Systematic review; Integrative medicine.

Introduzione In base ai dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la malattia di Alzheimer è causa del 60-70% dei casi di demenza, con una prevalenza globale stimata di circa 50 milioni di individui affetti ed un'incidenza di circa 10 milioni di nuovi casi all'anno nel mondo (1). Tale patologia è caratterizzata da un progressivo deterioramento cognitivo e comportamentale, più marcato rispetto a quello determinato dall'invecchiamento fisiologico dell'individuo. I principali sintomi includono la perdita della memoria, il disorientamento spazio-temporale, la difficoltà nel riconoscere soggetti e luoghi familiari, l'incapacità di prendersi cura di sé stessi, nonché turbe comportamentali anche marcate con talora episodi di aggressività (1). L'eziologia della malattia di Alzheimer, ad oggi non del tutto chiarita, è complessa e multifattoriale, cioè comprende una serie di fattori sia genetici, che acquisiti. Elemento patogenetico importante è la neurotossicità da deposizione cerebrale di placche amiloidi, formate da sostanza beta-amiloide, e di grovigli neurofibrillari, costituiti da proteine tau (2). Le strategie terapeutiche a

disposizione sono oggi poche e, per lo più, esse esercitano un'azione temporanea e limitata all'esclusivo controllo della sintomatologia. Difficoltà nel trovare nuovi approcci terapeutici è stata segnalata anche dalle aziende farmaceutiche stesse, alcune delle quali hanno persino rinunciato ad investire ulteriori risorse in questa direzione (3).

La pappa reale (o "royal jelly" in inglese) è un composto prodotto dalle api, così chiamato in quanto costituisce il nutrimento principale dell'ape regina (4). Essa è spesso impiegata in Medicina Tradizionale come rimedio tonico ed energizzante, soprattutto nei periodi di convalescenza o nei cambi di stagione. La pappa reale è disponibile sul mercato sia come prodotto fresco, sia come composto liofilizzato. La composizione del prodotto fresco è la seguente: 60-70% acqua, 3-8% lipidi (tra cui l'acido 10-idrossi-2-decenoico, considerato un importante principio attivo), 9-18% proteine, 7-18% zuccheri (soprattutto fruttosio), sali minerali, vitamine e nucleotidi. In forma liofilizzata, invece, la quota lipoproteica risulta preponderante, arrivando a costituire fino al 60% dell'intero composto, con una conseguente maggior concentrazione relativa di principi attivi (5). Come per i rimedi fitoterapici, anche per la pappa reale si trovano in commercio formulazioni che garantiscono una concentrazione minima di alcune sostanze considerate importanti per le proprietà energizzanti del prodotto, ovvero formulazioni titolate in apalbumina o, più frequentemente, in acido 10-idrossi-2-decenoico.

Lo scopo del presente lavoro è quello di revisionare le evidenze scientifiche disponibili sulla potenziale efficacia e tollerabilità della pappa reale come rimedio integrativo utile nella malattia di Alzheimer.

Materiali e Metodi La metodologia impiegata per studiare l'argomento è stata quella della revisione sistematica della letteratura scientifica (6). La ricerca è stata condotta in data 12/04/19 sui seguenti database elettronici: Medline (attraverso PubMed), EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, e Google Scholar. Per la strategia di ricerca sono state impiegate le parole chiave riportate di seguito: "royal jelly", "alzheimer*", "dementia", "cognitive", "mental", "cerebral", "memory", "amyloid". Tutti gli articoli rilevanti scritti in inglese, francese, italiano e spagnolo sono stati considerati.

I seguenti criteri (PICOS) sono stati applicati per l'inclusione o l'esclusione degli studi nella revisione:

- Popolazione: qualunque tipo (preferenzialmente pazienti affetti da declino cognitivo, ma anche modelli

animali o cellulari utili a riprodurre in laboratorio le caratteristiche o i meccanismi patogenetici della malattia di Alzheimer).

- Intervento: la somministrazione di pappa reale.
- Controllo: qualunque tipo (incluso l'assenza di controllo).
- Outcomes: qualunque outcome valido relativo al miglioramento cognitivo utile per misurare l'effetto neuroprotettivo del composto.
- Disegno di studio: qualunque tipo (sia studi clinici, sia pre-clinici).

I principali dati relativi all'efficacia della pappa reale nel contrastare gli effetti della demenza sono stati estratti dagli studi inclusi e commentati nella presente revisione. La stima della qualità dei trials clinici inclusi è stata eseguita basandosi sui domini dello strumento di valutazione del rischio di bias della Cochrane Collaboration (6).

Risultati Globalmente, 373 articoli sono stati sottoposti a screening e, tra di essi, 1 trial clinico e 16 studi pre-clinici sono stati infine inclusi nella revisione in base ai criteri PICOS sopra menzionati (7–23).

Le uniche evidenze cliniche riscontrate su pappa reale e declino cognitivo provengono da un Trial Controllato Randomizzato (TCR) su 66 soggetti affetti da decadimento cognitivo lieve, nei quali la somministrazione di pappa reale (750 mg/die), *Gingko biloba* (120 mg/die) e *Panax ginseng* (150 mg/die) per 4 settimane ha prodotto un beneficio significativo sul versante cognitivo rispetto al controllo ($p < 0,01$) misurato con un test psicometrico validato (il "Mini-Mental State Examination") (23).

Il rischio di bias dello studio è risultato essere globalmente basso, in quanto, in base alle informazioni metodologiche riportate, c'è stata un'adeguata randomizzazione dei partecipanti, lo studio si è svolto in doppio cieco, il tasso di abbandono ("drop-out rate") dei pazienti è stato relativamente contenuto (10% circa), e il rischio di reporting bias è apparso basso, dato che i principali risultati della ricerca sono descritti per intero nell'articolo.

Gli altri 16 studi inclusi nella revisione riportano evidenze di tipo pre-clinico sugli effetti centrali della pappa reale (7–22). Studi su modelli murini o di coniglio descrivono la pappa reale come un composto in grado di migliorare la memoria spaziale della cavia, soprattutto a lungo termine (7,13–15,20,21), capace di offrire una protezione centrale da agenti neurotossici (9,10,17,20,21), in grado inoltre di diminuire la deposizione di sostanza amiloide e dei sintomi legati a tale fenomeno patogenetico (11,12,19), e, infine, di indurre

un effetto neuromodulatorio con potenziamento della trasmissione colinergica e riduzione di quella GABA-ergica (12,16). In uno studio su *C. elegans* è stata dimostrata la capacità della pappa reale di ridurre i danni neuronali da deposizione di sostanza beta-amiloide (18). Infine, evidenze da esperienze in vitro con modelli cellulari suggeriscono che la pappa reale possa indurre un'attivazione dei neuroni e un'inibizione della produzione di beta-amiloide (8,22).

Discussione Complessivamente, i risultati degli studi inclusi suggeriscono che la pappa reale potrebbe essere un rimedio integrativo utile nei pazienti con malattia di Alzheimer, soprattutto nelle fasi precoci della patologia, quando cioè la compromissione della funzionalità cognitiva risulta lieve.

Altre evidenze cliniche riscontrate nella letteratura scientifica ma non direttamente includibili nella presente revisione indicano che la pappa reale può avere un ruolo interessante da un punto di vista metabolico e nella gestione del declino psico-fisico dell'anziano. In una meta-analisi è stato dimostrato che la pappa reale risulta in grado di ridurre il colesterolo totale ed aumentare il colesterolo HDL, con effetti più evidenti in studi caratterizzati da un follow-up di almeno 90 giorni (24). In un TRC su 61 volontari sani di età compresa tra i 42 e gli 83 anni, la pappa reale ha prodotto un beneficio significativo a sei mesi sull'eritropoiesi, sulla tolleranza glucidica e sulla salute mentale, misurata con l'apposito dominio dell'SF-36 (un questionario che valuta la qualità di vita degli individui) (25). Effetti positivi sulla sintomatologia post-menopausale di prodotti contenenti anche pappa reale sono stati dimostrati in due studi clinici (26,27). In un TCR con 197 pazienti, la somministrazione di pappa reale (preventivamente trattata con proteasi) ha attenuato la progressione del declino muscolare associato a deficit di forza in soggetti anziani istituzionalizzati (28). Tali evidenze supportano l'utilizzo della pappa reale come rimedio integrativo con un'azione molteplice su vari aspetti dell'invecchiamento.

Il meccanismo d'azione a livello centrale della pappa reale è probabilmente riconducibile ad un'azione sinergica di vari componenti di questo rimedio naturale, che sembrano agire sulla trasmissione neuronale, potenziando le vie colinergiche, e sulla funzionalità dei neuroni e delle cellule della neuroglia (12,16,19,23). Una tra le sostanze ritenute più importanti per gli effetti notropi della pappa reale è l'acido 10-idrossi-2-deceni-

co, che, in uno studio in vitro, ha dimostrato un'azione significativa sulla regolazione della differenziazione neuronale (29).

Risulta importante sottolineare che, nell'unico trial clinico incluso nella revisione, la pappa reale somministrata ai pazienti aveva una titolazione al 6% minimo di acido 10-idrossi-2-decenoico (23), mentre in buona parte dei prodotti disponibili in commercio tale percentuale risulta solitamente inferiore. Sarebbe utile studiare con maggiore precisione la modulazione degli effetti della pappa reale, non solo sul versante cognitivo ma anche, ad esempio, su quello metabolico, in risposta a variazioni della sua composizione, con particolare attenzione alla concentrazione di principi attivi come l'acido 10-idrossi-2-decenoico.

In generale, la pappa reale è un rimedio abbastanza sicuro e ben tollerato. Estrema attenzione deve essere posta nell'evitare la somministrazione a soggetti con diatesi allergica, per il rischio di induzione di una crisi asmatica (30–32) o di una reazione anafilattica (33–35). Dal momento che alcuni composti identificati nella pappa reale potrebbero avere una debole attività estrogenica (36), in via cautelativa se ne sconsiglia l'assunzione a pazienti con patologie estrogeno-dipendenti. Infine, si segnala che la pappa reale potrebbe aumentare l'effetto anticoagulante del warfarin, sebbene ulteriori studi

siano necessari per valutare l'entità di questa particolare interazione segnalata in un case report (37).

La presente revisione della letteratura scientifica ha dei limiti, in quanto la maggior parte delle evidenze disponibili proviene da studi di laboratorio su modelli animali o cellulari, mentre l'unico trial clinico rilevato interessa un numero limitato di pazienti e presenta importanti fattori di confondimento, ovvero la co-somministrazione di pappa reale, *P. ginseng* (con azione tonica ed antidepressiva) e *G. biloba* (favorente il microcircolo cerebrale).

Inoltre, il follow-up è abbastanza limitato negli studi inclusi, con poche prove a sostegno della potenziale efficacia a lungo termine della pappa reale sul versante strettamente cognitivo. Nonostante i limiti menzionati, le evidenze raccolte descrivono comunque la pappa reale come possibile candidato per ulteriori ricerche nel settore, utile come rimedio integrativo nella malattia di Alzheimer.

Conclusione In conclusione, sebbene le evidenze disponibili risultino suggestive di un potenziale beneficio dell'integrazione con pappa reale nella malattia di Alzheimer, nessuna conclusione definitiva può essere al momento tratta sull'argomento. In considerazione del buon profilo di tollerabilità, ulteriori studi clinici controllati sono auspicabili per valutare la reale efficacia del composto nei pazienti affetti da declino cognitivo.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization (WHO). Dementia. [Citato il 6/6/2019]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Dickson DW. Apoptotic mechanisms in Alzheimer neurofibrillary degeneration: cause or effect? *The Journal of clinical investigation*. 2004; 114: 23–27. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI22317>
- Pfizer ends research for new Alzheimer's, Parkinson's drugs. Reuters 2018. [Citato il 6/6/2019]. URL: <https://www.reuters.com/article/us-pfizer-alzheimers-idUSKBN1EW0TN>
- Khazaei M, Ansarian A, Ghanbari E. New Findings on Biological Actions and Clinical Applications of Royal Jelly: A Review. *Journal of dietary supplements*. 2018; 15: 757–775. <http://dx.doi.org/10.1080/19390211.2017.1363843>
- Bogdanov S. Royal jelly, bee brood: composition, health, medicine: a review. *Lipids*. 2011; 3: 8–19. <http://www.bee-hexagon.net/files/fileE/Health/RJBookReview.pdf>
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. 2008. <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470712184>
- Chen D, Liu F, Wan J-B, Lai C-Q, Shen L-R. Effect of Major Royal Jelly Proteins on Spatial Memory in Aged Rats: Metabolomics Analysis in Urine. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2017; 65: 3151–3159. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.7b00202>
- Fujiwara H, Kogure A, Sakamoto M, et al. Honeybee royal jelly and nobiletin stimulate CRE-mediated transcription in ERK-independent and -dependent fashions, respectively, in PC12D cells. *Journal of pharmacological sciences*. 2011; 116: 384–387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747212>
- Hattori N, Ohta S, Sakamoto T, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly facilitates restoration of the cognitive ability in trimethyltin-intoxicated mice. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM. 2011; 2011: 165968. <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nep029>
- Mohamed AA-R, Galal AAA, Elewa YHA. Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. *Acta histochemica*. 2015; 117: 649–658. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acthis.2015.07.002>
- Pan Y, Xu J, Chen C, et al. Royal Jelly Reduces Cholesterol Levels, Ameliorates Aβ Pathology and Enhances Neuronal Metabolic Activities in a Rabbit Model of Alzheimer's Disease [Internet]. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2018; 10. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2018.00050>
- Pan Y, Xu J, Jin P, et al. Royal Jelly Ameliorates Behavioral Deficits, Cholinergic System Deficiency, and Autonomic Nervous Dysfunction in Ovariectomized Cholesterol-Fed Rabbits. *Molecules* 2019; 24. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24061149>

13. Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Graikou K, Widy-Tyszkiewicz E, Chinou I. Chemical analysis of Greek royal jelly - Its influence of the long-term administration on spatial memory in aged rats. *Planta Medica*. 2012; 78. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1321154>
14. Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Jawna K, Chinou I, Widy-Tyszkiewicz E. Short-term administration of Greek Royal Jelly does not influence spatial memory in aged rats. *Pharmacological Reports* 2013; 65: 75. [http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71370-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71370-7)
15. Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, et al. Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2014; 155: 343–351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.032>
16. Pyrzanowska J, Wawer A, Joniec-Maciejak I et al. Long-term administration of Greek Royal Jelly decreases GABA concentration in the striatum and hypothalamus of naturally aged Wistar male rats. *Neuroscience letters* 2018; 675: 17–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2018.03.034>
17. Teixeira RR, de Souza AV, Peixoto LG et al. Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats. *Neuroscience letters*. 2017; 655: 179–185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.010>
18. Wang X, Cao M, Dong Y. Royal jelly promotes DAF-16-mediated proteostasis to tolerate β -amyloid toxicity in *C. elegans* model of Alzheimer's disease. *Oncotarget*. 2016; 7: 54183–54193. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.10857>
19. You M, Pan Y, Liu Y, et al. Royal Jelly Alleviates Cognitive Deficits and β -Amyloid Accumulation in APP/PS1 Mouse Model Via Activation of the cAMP/PKA/CREB/BDNF Pathway and Inhibition of Neuronal Apoptosis. *Frontiers in aging neuroscience*. 2018; 10: 428. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2018.00428>
20. Zamani Z, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian AA. Effect of Royal Jelly on spatial learning and memory in rat model of streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease. *Advanced biomedical research*. 2012; 1: 26. <http://dx.doi.org/10.4103/2277-9175.98150>
21. Zamani Z, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian AA, Zamani Z. Effect of Royal Jelly (RJ) on Learning and Memory in Rats after Intracerebroventricular Injection of Streptozotocin (icv-STZ). *Journal of Isfahan Medical School*. 2011; 28.
22. Zhang X, Yu Y, Sun P, Fan Z, Zhang W, Feng C. Royal jelly peptides: potential inhibitors of β -secretase in N2a/APP695swe cells. *Scientific reports*. 2019; 9: 168. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-35801-w>
23. Yakoot M, Salem A, Helmy S. Effect of Memo®, a natural formula combination, on Mini-Mental State Examination scores in patients with mild cognitive impairment. *Clinical interventions in aging*. 2013; 8: 975–981. <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S44777>
24. Hadi A, Najafgholizadeh A, Aydenlu ES, et al. Royal jelly is an effective and relatively safe alternative approach to blood lipid modulation: A meta-analysis. *Journal of functional foods*. 2018; 41: 202–209. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464617307284>
25. Morita H, Ikeda T, Kajita K, et al. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutrition journal*. 2012; 11: 77. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-11-77>
26. Yakoot M, Salem A, Omar A-M. Effectiveness of a herbal formula in women with menopausal syndrome. *Forschende Komplementarmedizin*. 2011; 18: 264–268. <http://dx.doi.org/10.1159/000333430>
27. Georgiev DB, Metka M, Huber JC, Goudev AR, Manassiev N. Effects of an herbal medication containing bee products on menopausal symptoms and cardiovascular risk markers: results of a pilot open-uncontrolled trial. *MedGenMed: Medscape general medicine*. 2004; 6: 46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15775873>
28. Meng G, Wang H, Pei Y, et al. Effects of protease-treated royal jelly on muscle strength in elderly nursing home residents: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Scientific reports*. 2017; 7: 11416. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-11415-6>
29. Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro. *Biomedical research*. 2007; 28: 261–266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000339>
30. Harwood M, Harding S, Beasley R, Frankish PD. Asthma following royal jelly. *The New Zealand medical journal*. 1996; 109: 325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8816730>
31. Bullock RJ, Rohan A, Straatmans J-A. Fatal royal jelly-induced asthma. *The Medical journal of Australia*. 1994; 160: 44–44. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.1994.tb138207.x>
32. Thien FCK, Leung R, Plomley R, Weiner J, Czarny D. Royal jelly-induced asthma. *Medical Journal of Australia*. 1993; 159: 639–639. <http://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.1993.tb138070.x>
33. Takahama H, Shimazu T. Food-induced anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. *The Journal of dermatology*. 2006; 33: 424–426. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1346-8138.2006.00100.x>
34. Testi S, Cecchi L, Severino M, et al. Severe anaphylaxis to royal jelly attributed to cefonicid. *Journal of investigational allergology & clinical immunology: official organ of the International Association of Asthmology and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunologia*. 2007; 17: 281. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694707>
35. Katayama M, Aoki M, Kawana S. Case of anaphylaxis caused by ingestion of royal jelly. *The Journal of dermatology*. 2008; 35: 222–224. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00448.x>
36. Miyata T. Pharmacological basis of traditional medicines and health supplements as curatives. *Journal of pharmacological sciences*. 2007; 103: 127–131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287592>
37. Lee NJ, Fermo JD. Warfarin and royal jelly interaction. *Pharmacotherapy*. 2006; 26: 583–586. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.26.4.583>

Attività biologica dei polifenoli estratti da polpa di MelAnnurca: alimento "bio-fenolico" della Dieta Mediterranea

Biological activity of MelAnnurca flesh apple polyphenols: "biophenolic-food" of Mediterranean Diet

Stefania D'Angelo

Dipartimento di Scienze Motorie e del Benessere, Università degli Studi di Napoli Parthenope

Abstract

The MelAnnurca is one of the apple varieties most appreciated by consumers and lovers of fruit to the point of defining it as the Queen of apples. This famous Campania fruit has been cultivated for several millennia, but in 2006 it became part of the products recognized by the IGP mark (Protected Geographical Indication). The "Melannurca Campana" I.G.P. it represents about 80% of the production of apples from Campania and about 5% of the national production, for a total value estimated at over 40 million euros. Recent studies have shown that the Annurca is rich in polyphenols, substances capable of giving it a high antioxidant and/or anti-proliferative power, so it could play a decisive role in the prevention of various diseases, especially those associated with the production of free radicals.

Keywords: Annurca apple, Mediterranean Diet, nutrition, polyphenols.

Abstract

La MelAnnurca è una delle varietà di mele più apprezzate dai consumatori e dagli amanti del frutto a tal punto da definirla la *Regina delle mele*. Questo famoso frutto dell'agricoltura campana è coltivato da diversi millenni, ma nel 2006 è entrato a far parte dei prodotti riconosciuti dal marchio IGP (Indicazione Geografica Protetta). La "Melannurca Campana" I.G.P. rappresenta l'80% circa della

produzione campana di mele e il 5% circa di quella nazionale, per un valore complessivo stimato in oltre 40 milioni di euro. Studi recenti hanno dimostrato che l'Annurca è ricca di polifenoli, sostanze capaci di conferirle un elevato potere antiossidante e/o antiproliferativo, per cui essa potrebbe avere un ruolo decisivo nella prevenzione di diverse patologie, specialmente quelle associate alla produzione di radicali liberi.

Parole chiavi: Dieta Mediterranea, mela Annurca, nutrizione, polifenoli.

Introduzione

Le mele sono uno dei frutti più consumati al mondo. Nel 2011, la produzione mondiale di mele è stata stimata in circa 75 milioni di tonnellate dalle statistiche dell'Organizzazione per l'alimentazione e l'agricoltura (1). Le mele sono consumate sia come materie prime sia come prodotti trasformati, come sidro, succo e purea. Famosa è la frase: "Una mela al giorno toglie il medico di turno".

Quest'affermazione è dovuta all'alto valore come nutraceutico dei composti presenti nella mela e alla grande abbondanza e accessibilità di questo frutto nel mercato; grazie alla tecnologia di stoccaggio post-raccolta, la *shelf life* della frutta può essere estesa fino a un anno, a seconda della varietà.

Il melo (*Pirus Malus*) si è diffuso dall'Asia orientale all'Egitto, dove, sotto il regno del faraone Ramses II (XIII secolo

a.C.), fu coltivato lungo le valli del Nilo. Da qui la cultura arrivò in Grecia (nel IV secolo a.C. Erodoto descrive la sua tecnica d'innesto) e successivamente a Roma e da qui si è poi diffuso in molte parti del mondo (2). Le specie selvatiche più conosciute in Occidente sono *Malus pumila Miller* (Rosaceae), da cui sono state ottenute la maggior parte delle varietà di mele presenti sul nostro mercato. Il melo produce frutti le cui dimensioni e il colore cambiano in base alle numerose varietà coltivate. Mentre in epoca romana, come ricorda Plinio, sono state menzionate una ventina di varietà, sono oggi conosciute circa 7.000.

La mela è la protagonista di **molte leggende** e miti dell'antichità e ha simboleggiato le qualità più disparate: è una "mela" l'allettante frutto del Paradiso terrestre. È un simbolo di prosperità e bellezza: nella sua undicesima fatica, Ercole riuscì a impadronirsi delle mele d'oro che crescevano nel giardino delle Esperidi; quando gli dei dell'Olimpo invecchiavano, mordevano una mela per recuperare la giovinezza. "You're the apple of my eye" (film d'amore del 2011 di Taiwan), l'immagine di New York come *big apple* che non dorme mai e che tutti prima o poi vorrebbero prendere a morsi, o a colpi di freccia (Guglielmo Tell); la mela stregata di Biancaneve; la mela di Newton, quella che, forse teleguidata da volontà superiori, andò a cadere sulla testa dello scienziato, stimolando il grande scatto della fisica, ed ancora il caso della *Apple Computer*.

Ancora in versione d'oro sommuove l'intero mondo ellenico, sbattuta dalla dea della discordia Eris sulla tavola degli dèi, sottoposta a Paride perché la consegnò alla più bella tra Era, Atena e Afrodite, con ben note e tragiche conseguenze (la guerra di Troia). E considerate le coordinate geografiche del luogo di dove avvenne la storia del pomo della discordia, è possibile ipotizzare che la mela d'oro fosse proprio una *MelaAnnurca*.

Cenni storici: la "Mala Orcula"

Definita la **Regina delle mele**, soprattutto per la spiccata qualità organolettica dei suoi frutti, è conosciuta fin dall'antichità tanto da essere raffigurata nei dipinti rinvenuti negli scavi di Ercolano e in particolare in quello della Casa dei Cervi (Figura 1). Il luogo italiano di più antica coltivazione sarebbe l'agro puteolano, come si desume dal *Naturalis Historia* di Plinio il Vecchio, morto durante l'eruzione del Vesuvio del 79 d.C., nel quale egli parla di **Mala Orcula**, poiché tale mela si produceva nella zona di Pozzuoli, laddove i Romani pensavano fosse posto l'ingresso degli inferi. Orco era infatti un antichissimo dio romano che personificava la morte. In seguito, tale nome fu comu-

nemente usato per indicare il mondo dell'oltretomba e del dio Plutone.

Alla fine del XVI secolo, Gian Battista della Porta nella sua *"Pomarium"*, nel descrivere le mele prodotte a Pozzuoli, riportava testualmente "le mele che dal Marrone, Columella e Microbio si chiamano orbiculate, provenienti da Pozzuoli, la buccia rossa, a sembrare macchiata nel sangue e sapore dolce, chiamato volgarmente *Orcole*". Da qui i nomi *anorcola* e *annorcola*, utilizzati successivamente. La parola *annurca* potrebbe derivare dalla volgarizzazione "nannurca" del latino "indulco" (addolcire) che fa riferimento alla particolare pratica di arrossamento e maturazione di tale frutto. In ogni caso, il nome "Annurca" compare ufficialmente nel "Manuale di Arboricoltura" del botanico Giuseppe Antonio Pasquale nel 1876

Nei secoli seguenti la mela *Annurca* si sposta dal suo luogo di origine e sbarca in terre dove le caratteristiche del frutto saranno esaltate: nella zona di Aversana e nel "quadrilatero" al confine tra Sannio e Caserta, poi gradualmente nel Nocerino, nel Picentino e poi nell'Alto Casertano. Il libretto "Annurche e Sergenti in melai della Campania" risale al 1950: un'opera pubblicata da Giuseppe Fiorito, incentrata sulla "regina delle mele". Basta sfogliarlo per capire immediatamente che l'*Annurca* non è solo una mela, ma un vero capolavoro, frutto della grande cura mostrata nei confronti di questo frutto dagli agricoltori.

Attualmente, le *MeleAnnurche* sono coltivate in tutte le province della Campania: Napoli (l'area Giuglianese-Flegrea), Caserta (zone della Maddalena, Aversana e Teanese), Benevento (zone di Caudina-Telesina e Taburno), Avellino

Foto di affresco a Ercolano



Fig. 1

e Salerno. Sono mele fragranti, di piccole e medie dimensioni, di forma ovale e spesso un po' schiacciate. Hanno un peso medio di 100 g e una larghezza media di 6 cm. Le *Annurche* hanno una buccia liscia, cerosa, di colore giallo verdastro, che matura con il rosso striato, con ruggine attorno all'area dello stelo. Hanno un gusto molto buono, né troppo dolce né tagliente. La polpa è succosa, bianca e croccante: la sensazione che si percepisce al primo morso è l'emissione di un rumore caratteristico "crac".

Uno degli elementi tipici che sicuramente caratterizza l'*Annurca* è l'arrossamento sul terreno. La maturazione del frutto non avviene sulla pianta: le mele sono raccolte acerbe. E non per una semplice preoccupazione dei contadini, ma per una ragione molto precisa: il peduncolo particolarmente corto, che generalmente va dai 7 ai 14 millimetri, non è molto resistente e non garantisce una completa maturazione sugli alberi. La vendemmia avviene nei primissimi giorni di ottobre mentre le mele sono ancora verdi con striature rosse. I frutti devono essere raccolti con il bel tempo, in condizioni asciutte e non devono essere bagnati nemmeno con la rugiada. Una varietà chiamata "*Annurca Rossa del Sud*" è più gialla al momento del raccolto. Le mele sono lasciate maturare al sole a terra in letti fatti di trucioli di legno o aghi di pino chiamati melai (Figura 2). Per proteggerli dall'eccessiva irradiazione solare e dalle possibili condizioni meteorologi-

che, i melai sono coperti con fogli speciali oppure con teli che consentono il passaggio della luce. Un'altra precauzione è innaffiare le mele la sera, una pratica che garantisce che i frutti non perdano parte della percentuale di acqua contenuta nella polpa, evitando così la possibilità di arricciare il frutto e rallentare quindi la maturazione. Le mele vengono girate di volta in volta e lasciate maturare per 20-40 giorni fino a quando la buccia è rossa al 90-100%. È stato dimostrato che l'arrossamento porta anche ad un aumento del rapporto estere/alcol: questo fenomeno influisce positivamente sulla qualità dell'aroma, poiché gli esteri sono i composti solitamente responsabili dell'aroma fruttato, mentre gli alcoli sono responsabili generalmente degli odori. È l'arrossamento del "melai" che esalta le caratteristiche qualitative della mela *Annurca*, conferendole quei valori di tipicità che nessun'altra mela può vantare. La laboriosa pratica per la maturazione e il particolare processo di conservazione determinano notevoli costi di produzione rispetto alle mele che finiscono sul mercato subito dopo la raccolta.

Composizione chimica della polpa di MelAnnurca

L'*Annurca* è un concentrato di vitamine, acido malico (composto acidificante naturale responsabile del leggero sapore aspro della mela) e di minerali (fosforo, ferro, manganese, zolfo e potassio) (Tabella 1) (3). Un tasso di cellulosa dello 0,9%, concentrato principalmente nella buccia, migliora le qualità digestive; la presenza di fitosteroli e pectina impedisce l'assimilazione del colesterolo ingerito.

L'*Annurca* ha lo status di **IGP** (richiesto nel 2005), con il nome di "Melannurca Campana IGP". Sono tre le sottovarietà di *Annurca*: la tradizionale (più chiara), la "*Rossa del Sud*" e la "*bella del Sud*". Ma la mela *Annurca* è anche ricca di una particolare classe di **nutraceutici**: i polifenoli. I **polifenoli** formano una famiglia di circa 8000 molecole organiche naturali, semi-naturali o sintetiche ampiamente presenti nel regno vegetale (Figura 3). Sono caratterizzati, come indica il nome, dalla presenza di più gruppi fenolici associati a strutture più o meno complesse generalmente ad alto peso molecolare. Il numero e le caratteristiche di queste strutture fenoliche sottolineano le proprietà fisiche, chimiche e biologiche (metaboliche, tossiche, terapeutiche) dei particolari membri della classe dei polifenoli (4). Quideau *et al.* (5) ha proposto l'uso del termine polifenolo per definire molecole che presentano più di una unità fenolica e nessun sostituito azotato, derivanti esclusivamente dalle vie metaboliche dell'acido shikimico/fenilpropanoide e/o dei polichetidi. Questa definizione esclude gli

Foto scattata in un melai sito in Giugliano in Campania (Napoli) nel mese di ottobre (Foto S. D'Angelo)



Fig. 2

acidi fenolici, inclusi quelli che presentano più di un gruppo ossidrilico sull'anello benzenico. In letteratura gli acidi fenolici sono utilizzati come molecole modello per descrivere le proprietà dei polifenoli, pertanto sono inclusi nella classificazione ivi proposta (6). La classificazione dei polifenoli si basa principalmente sulla struttura dello scheletro carbonioso e sulla posizione e numero dei sostituenti (7).

Nel mondo vegetale i polifenoli sono composti ubiquitari e fondamentali nella fisiologia della pianta, contribuendo alla resistenza nei confronti di microrganismi e insetti, alla pigmentazione e alle caratteristiche organolettiche. Questi composti sono spesso il prodotto del **metabolismo secondario** delle piante nelle quali svolgono ruoli fisiologici essenziali nella crescita, nella riproduzione e nella protezione dall'attacco di patogeni e predatori, rendendo poco appetibile le parti edibili della pianta. È noto, infatti, che frutta e vegetali necessitano di una molteplicità di composti per preservare la loro integrità dovuta alla continua esposizione a tensioni ambientali, compresi i raggi UV e le alte temperature. Questi fattori stimolano la sintesi di composti protettivi come le antocianine; proprio per la particolare combinazione di calore e luce ne sono ad esempio particolarmente ricchi vegetali e frutta tipici dell'**area mediterranea**.

I polifenoli possono essere ricondotti a due principali classi: **flavonoidi** e **non flavonoidi**. I primi sono molecole caratterizzate dall'aver una struttura chimica a 15 atomi di carbonio e si suddividono in flavoni, flavonoli, flavanoli, flavanoni, flavanoli, isoflavoni. Le antocianine e i calconi possono essere ricondotti alla classe dei flavonoidi, ma presentano caratteristiche differenti (8). La classe delle molecole non flavonoidi presenta strutture eterogenee: tra le molecole principali si ricordano gli acidi fenolici che possiedono un unico anello benzenico e sono suddivisibili in acidi benzoici e acidi idrossicinnamici; stilbeni e lignani che presentano due anelli aromatici uniti con catene differenti (9). Dal punto di vista quantitativo, i flavonoidi sono costituiti essenzialmente da due classi di composti: gli antociani ed i flavonoli (catechine e proantocianidine oligomere), importanti per quantità e diffusione. Altri flavonoidi, interessanti dal punto di vista biochimico, sono i flavanoli glicosidi, solitamente presenti a concentrazioni decisamente minori rispetto ai primi e soprattutto localizzati nelle parti esterne del frutto; infine, gli isoflavoni sono presenti solo in pochi alimenti (es. legumi).

La frutta e le bevande di origine vegetale (vino, tè), la cioccolata sono alimenti particolarmente ricchi in flavonoidi. Gli acidi fenolici, tra i quali i più abbondanti sono gli aci-

di cinnamici, sono dei composti più ubiquitari rispetto ai flavonoidi; essi sono presenti in particolare nella frutta ed in alcune bevande, quali il caffè ed il vino, sia rosso che bianco. Si trovano anche in diversi vegetali (cavoli, lattu-

COMPOSIZIONE CHIMICA E VALORE ENERGETICO PER 100 G DI PARTE EDIBILE DI MELANNURCA (3)

Composizione chimica	Mela Annurca fresca buccia+ polpa	Mela Annurca fresca polpa
Parte edibile (%)	85,0	79,0
Acqua(g)	85,2	82,5
Proteine (g)	0,2	0,3
Lipidi (g)	Tracce	0,1
Colesterolo (mg)	0	0
Carboidrati disponibili (g)	10,2	13,7
Amido (g)	0	Tracce
Zuccheri solubili (g)	10,0	13,7
Fibra totale (g)	26	2,0
Fibra (g)	0,88	
Energia (Kcal)	38	53
Energia (KJ)	161	224
Sodio (mg)	2	2
Potassio (mg)	120	125
Ferro (mg)	0,3	0,3
Calcio (mg)	7	7
Fosforo (mg)	12	
Tiamina (mg)	0,02	0,02
Riboflavina (mg)	0,02	0,02
Niacina (mg)	0,3	0,3
Vitamina A - retinolo EQ (µg)	8,0	8,0
Vitamina C (mg)	6,0	5,0
Vitamina E - tocoferolo EQ (mg)	Tracce	Tracce
Acido malico (g)	0,82	

Tab. 1

ga, cicoria, pomodori, broccoli, ecc.), ma a concentrazioni inferiori rispetto agli alimenti indicati prima. Essendo presenti in alimenti consumati in quantità apprezzabile, il loro contributo alla dieta è comunque sensibile.

L'interesse verso i composti fenolici presenti negli alimenti di origine vegetale ha mostrato un aumento tendenziale dagli anni '90. Ciò è dovuto al numero crescente di studi scientifici che hanno dimostrato il ruolo benefico per la salute umana di questi composti. Anche l'industria alimentare, attraverso la produzione d'integratori alimentari o additivi da aggiungere alle loro formulazioni, ha spinto la ricerca in questo campo.

L'interesse per i polifenoli è stato supportato dall'attuale e crescente consapevolezza e attenzione del pub-

blico, al tema alimentare, sia dal punto di vista della sicurezza che degli effetti benefici che l'assunzione o l'omissione di determinati alimenti nella dieta può procurare.

Biofenoli della Melannurca

La mela è una delle principali fonti di composti fenolici, poiché il suo consumo è molto diffuso in molti paesi ed è disponibile sul mercato per tutto l'anno. La concentrazione dei singoli composti fenolici nella mela non è costante. Dipende dalla *cultivar*, dalla maturità del frutto, dalle condizioni di coltivazione, dalla crescita, dalla raccolta, dallo stoccaggio e dalle infezioni sofferte, può essere modificata da fattori post-raccolta, inclusa la conservazione e l'elaborazione (10). La concentrazione di composti fenolici totali

CONTENUTO DI POLIFENOLI PRESENTI IN ALCUNE CULTIVAR DI MELA

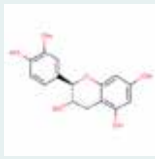
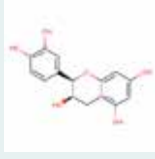
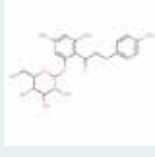
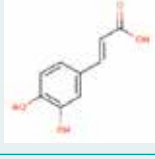
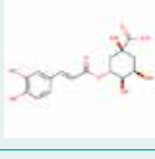
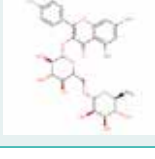
Apple Cultivar	Origini	Polifenoli (Acido gallico Eq. mg /100 g polpa) (10)
 MalAnnurca	Italia (Campania)	352,2± 37,7
 Golden Delicious	Stati Uniti d'America	200,3 ± 49,0
 Red Delicious (Stark delicious)	Stati Uniti d'America	251,0 ±26,1
 Imperatore	Stati Uniti d'America	388,4 ± 62,4

Tab. 2

nella polpa delle diverse mele varia in un ampio intervallo (11) (Tabella 2). Ci sono differenze tra la composizione chimica della buccia e della polpa di mela e il confronto tra valori indicati nelle numerose pubblicazioni scientifiche è difficile in quanto è variabile il processo di estrazione utilizzato (12,13). Nelle piante i composti fenolici si presentano raramente in forma libera; sono più comunemente presenti sotto forma di glicosidi o esterificati con acidi carbossilici.

I composti fenolici possono essere legati agli acidi grassi, agli steroli e alle pareti cellulari. Tra i frutti commestibili, le mele hanno la più alta quantità di fenoli liberi maggiormente disponibili per l'eventuale assorbimento nel flusso ematico (14). In generale, la complessità del profilo chimico e le variazioni sono causate dalla stagione di crescita, dalla geolocalizzazione e, soprattutto, dalla variazione genetica (15).

PRINCIPALI POLIFENOLI PRESENTI NELLA POLPA DI MELANNURCA (16)

Nome polifenolo	Classe polifenoli	Sotto-classe polifenoli	Formula strutturale	mg polifenolo/ 100 g polpa
(+)-Catechina	Flavonoidi	Flavanoli		11,93±1,23
(-)-Epicatechina	Flavonoidi	Flavanoli		6,34±1,85
Florizina	Flavonoidi	Diidrocalconi		1,09±0,31
Acido caffeico	Acidi fenolici	Acidi idrossicinammici		0,18±0,10
Acido clorogenico (Acido 5-caffeoilchinico)	Acidi fenolici	Acidi idrossicinammici		9,06±1,09
Rutina (Quercetina 3-rutinoside)	Flavonoidi	Flavanoli		0,15±0,03

Tab. 3

Le principali classi di polifenoli presenti nella polpa di MelAnnurca sono indicati in Tabella 3 (12,16,17); rappresenta ~ l'85% del peso umido dei frutti (porzione commestibile). La polpa di Annurca possiede un alto contenuto polifenolico, già presente nella polpa ottenuta dal frutto verde, appena raccolto, quindi prima del processo di maturazione nel *melaio* (12,18) e resta relativamente costante durante la maturazione e la conservazione (12). Le mele *Annurca* coltivate biologicamente hanno mostrato un maggior contenuto di polifenoli, sia nella polpa sia nella buccia (19).

Effetti biologici dei polifenoli da polpa di MelAnnurca

Diversi studi hanno dimostrato come polifenoli presentino effetti antiossidanti, svolgendo un ruolo in meccanismi responsabili della prevenzione di malattie scatenate da stress ossidativo. In particolare, in Tabella 4 sono riportati i principali effetti di estratti di **polifenoli di polpa di MelAnnurca** (*Annurca flesh polyphenol extract: AFPE*) su differenti modelli cellulari (12-20).

In uno studio pubblicato sulla rivista *Journal Agriculture and Food Chemistry* del 2007 (12) è stato dosato il contenuto in polifenoli di estratti fenolici ottenuti da campioni di mela Annurca e poi valutato il potere antiossidante nei confronti di danni cellulari indotti da radicali liberi. Tali analisi sono state eseguite nel tempo (da mela verde, da mela semi-arrossata, da mela arrossata) in modo da valutare l'effetto della maturazione del frutto sulla sua capacità antiossidante. È stato dimostrato come campioni di buccia abbiano un contenuto in polifenoli maggiore rispetto a quanto osservato in campioni di polpa; tale contenuto aumenta durante la maturazione in maniera evidente solo per quanto riguarda la buccia. La polpa presenta un potere antiossidante indipendente dallo stadio di maturazione e questo dato può avere una valenza merceologica, considerando i costi associati a uno degli elementi di tipicità che certamente caratterizzano questa coltura che è l'arrossamento a terra nei melai. Pertanto, per la preparazione di derivati di mela Annurca (succhi, nettari, purea) potrebbero essere utilizzate anche mele non sottoposte all'arrossamento.

EFFETTI DI ESTRATTO DI POLIFENOLI DI POLPA DI MELANNURCA SU DIFFERENTI MODELLI CELLULARI

Linea cellulare	Derivazione	AFPE target	Effetto di AFPE	Referenze bibliografiche
MKN 28	Adenocarcinoma gastrico	Riduzione della concentrazione di malondialdeide cellulare	Antiossidante	[16]
Caco2	Adenocarcinoma colon-rettale	Vitalità cellulare	Antiossidante	[12]
HaCaT	Cheratinociti umani spontaneamente immortalizzati	Frammentazione del DNA internucleosomico; attivazione di caspasi-8 e caspasi-3 apoptosi indotta attraverso la via estrinseca	Pro-ossidante (ad alte concentrazioni)	[25]
RKO, SW480	Adenocarcinoma del colon	Riduzione nell'espressione della metiltransferasi del DNA	Inibizione della vitalità cellulare e induzione dell'apoptosi	[20]
HepG2	Carcinoma epatico	Riduzione livelli di radicali liberi fisiologici	Antiossidante	[22]
RBC	Globuli rossi umani	Riduzione della concentrazione di malondialdeide cellulare	Antiossidante	[21]
MCF-7	Carcinoma mammario	Azione caspasi 6-7-9 Modifica ciclo cellulare	Antiproliferativa, pro-apoptotica, pro-ossidante	[27,28]

Tab. 4

La **linea cellulare MKN 28** rappresenta cellule di adenocarcinoma gastrico ed è un sistema *in vitro* adatto per lo screening di composti vegetali con proprietà antiossidanti e chiarirne il loro meccanismo d'azione. L'AFPE previene il danno indotto da specie reattive dell'ossigeno (ROS) su tali cellule, aumentando l'attività antiossidante intracellulare. In particolare, gli estratti polifenolici di *MelAnnurca* prevengono il danno esogeno indotto sulle cellule epiteliali gastriche umane *in vitro* e alla mucosa gastrica del ratto *in vivo*, inibendo la perossidazione lipidica dipendente dai ROS e questo effetto sembra essere associato all'attività antiossidante dei composti fenolici della mela (16).

Risultato analogo è stato riscontrato in esperimenti condotti su cellule della **linea Caco-2**, un modello consolidato per l'esame della citotossicità di vari stimoli tossici. L'epitelio della mucosa intestinale costituisce una delle principali barriere in termini di estensione tra l'ambiente esterno (il lume intestinale) e gli organi interni. In quanto tale, esso costituisce un doppio bersaglio di eventuali insulti tossici provenienti da farmaci o sostanze nella dieta: infatti, alterazioni della mucosa non costituiscono soltanto un danno al tessuto stesso, ma provocano il passaggio incontrollato di sostanze potenzialmente tossiche dal lume intestinale al circolo sanguigno e agli altri organi. Il modello di cellule intestinali umane Caco-2 è tra quello più largamente utilizzato per studi di trasporto di farmaci, tossicologia e fisiologia intestinale: differenziano in un monostrato di cellule polarizzate, accoppiate da giunzioni, che esprimono molte

caratteristiche morfo-funzionali dell'epitelio assorbente dell'intestino tenue. Questa linea cellulare rappresenta il miglior modello *in vitro* della mucosa intestinale normale; pertanto le cellule Caco-2 sono ideali per la dimostrazione d'informazioni sull'assorbimento di polifenoli di mela da parte dell'intestino.

In cellule Caco-2, pre-incubate con diverse concentrazioni di AFPE e poi esposte ad acqua ossigenata, è stata osservata un'attività mitocondriale e quindi una vitalità cellulare non alterata dallo stress ossidativo. L'estratto polifenolico ha la capacità di prevenire le lesioni indotte da ROS (Figura 3) e questi risultati suggeriscono che una dieta ricca di mele potrebbe esercitare un effetto benefico nella prevenzione delle malattie gastriche o intestinali legate alla generazione di ROS (12).

Un effetto antiossidante è stato dimostrato anche su eritrociti umani sottoposti a stress ossidativo (21). I **globuli rossi** sono fisiologicamente sottoposti ad un'alta tensione di ossigeno, dovuta alla produzione di ROS. I biofenoli della polpa di *MelAnnurca* possono ridurre la formazione di radicali liberi in globuli rossi, inibendo l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità, fattore che contribuisce all'evoluzione dell'aterosclerosi (21). Quindi la *MelAnnurca* è potenzialmente adatta per una fitoterapia come strategia contro l'ipertensione (21,22).

Oltre a proprietà antiossidanti, che permettono di ridurre il rischio di danni mediati dall'azione di radicali liberi, le molecole polifenoliche presentano un'azione antiprolife-

Cambiamenti della morfologia in cellule Caco-2, esaminate al microscopio a contrasto di fase.
a) Controllo; b) Cellule Caco-2 trattate con perossido d'idrogeno 40 mM; c) Cellule Caco-2 pre-trattate con 500µM AFPE e poi sottoposte a stress ossidativo con perossido d'idrogeno 40 mM (12).



Fig. 3

rativa, caratteristica potenzialmente in grado di inibire la formazione e progressione di tumori (23,24). I polifenoli della polpa di *MelAnnurca* possono impedire e/o rallentare la duplicazione cellulare in cheratinociti umani (cellule **HaCaT**), cellule considerate metodo predittivo per uno screening preliminare di dermatossicità. I risultati ottenuti dimostrano che i polifenoli di mela Annurca riducono significativamente la vitalità cellulare con un effetto dose-dipendente e causano significativi cambiamenti morfologici delle cellule. Inoltre, inducono sia l'apoptosi nelle cellule epiteliali innescando una via estrinseca associata a un recettore p53-indipendente (25), e sono in grado di indurre cambiamenti morfologici (25). I dati cellulari, morfologici e molecolari dimostrano inequivocabilmente che l'induzione dell'apoptosi cellulare è il principale responsabile dell'azione anti-proliferativa di AFPE, che possiede una potente azione inibitoria sulla crescita dei cheratinociti (25).

Questo profilo di tossicità dell'AFPE è importante perché consente di formulare applicazioni topiche di polifenoli di mela che potrebbero esercitare un significativo effetto terapeutico senza evocare effetti collaterali dannosi sulle cellule normali della pelle. Ma anche l'attività pro-ossidante dei polifenoli può essere sfruttata come strategia antitumorale. In uno studio Chen et al. (26) hanno dimostrato come le cellule tumorali sono più suscettibili a H₂O₂ rispetto alle cellule sane. In una linea di cellule di carcinoma mammario (**MCF-7**), AFPE, alla concentrazione di 500 µM (catechina equivalente-EqC) agisce come un pro-ossidante, aumentando il contenuto di prodotti di lipoperossidazione di circa 6 volte rispetto alle cellule non trattate con estratto e modificando la morfologia cellulare (Figura 4).

Complessivamente l'AFPE, a concentrazioni elevate, agisce come un potente agente pro-ossidante e anti-proliferativo in grado di regolare la via ERK1/2 che porta all'inibizione del ciclo cellulare e all'apoptosi e fornisce una base per il suo potenziale utilizzo nello sviluppo di nuove terapie (27,28).

Cambiamenti della morfologia in cellule MCF-7 trattate con AFPE, esaminate al microscopio a contrasto di fase.
A) Controllo; B) Cellule MCF-7 trattate con 100 µM;
C) Cellule MCF-7 trattate con 250 µM AFPE;
D) Cellule MCF-7 trattate con 500 µM AFPE (28)

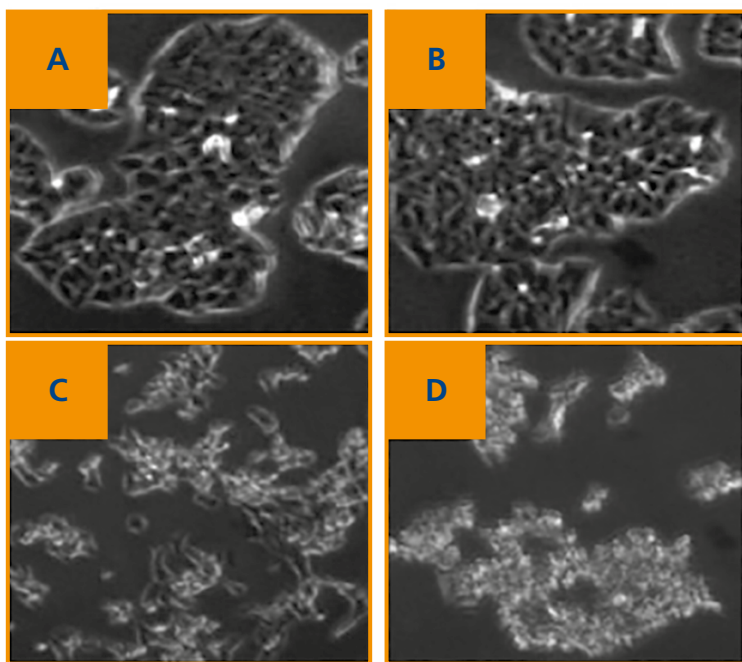


Fig. 4

Conclusioni

Gli effetti benefici sull'organismo umano degli estratti polifenolici ottenuti da *MeleAnnurche* sono noti in letteratura. Questi dati confermano ancora una volta quanto i prodotti della Campania Felix siano portatori di importanti valori nutrizionali e salutistici sulla scia della tradizione della Dieta Mediterranea e allo stesso tempo che accompagna importanti processi e prodotti innovativi. È possibile ipotizzare l'uso di prodotti nutraceutici a base di polifenoli di mela Annurca che aiutino a combattere alcuni dei principali problemi di salute del secolo come obesità, malattie cardiovascolari, osteoporosi, diabete. È oggi generalmente accettato che l'alimentazione possa costituire un importante fattore di protezione nei confronti di malattie cardiovascolari e neoplastiche. In particolare, risulta importante seguire una dieta ricca di prodotti vegetali, quindi l'assunzione di quantità rilevanti di frutta e verdura come è definito nella Dieta Mediterranea, i cui effetti benefici sulla

salute vengono ascritti anche all'elevato contenuto in polifenoli, di cui sono ricchi i suoi alimenti. Comunque ancora oggi la ricerca scientifica biomedica nel settore della nutrizione e dell'alimentazione è fortemente interessata a definire i composti più attivi della dieta ed a comprenderne i meccanismi di azione a livello molecolare e cellulare. Da tutto ciò possiamo pensare al meraviglioso dono che Paride rese ad Afrodite considerandola la donna più bella dell'Olimpo; e quella splendida mela, chiamata *mela d'oro*, potrebbe forse essere proprio una *Mela Annurca*. E ci piace credere che i benefici dovuti al consumo di frutta a cui si riferisce Ancel Keys nella sua "Mediterranean Diet", possano essere anche ascritti agli effetti della mela oracula del Sud.

gioso dono che Paride rese ad Afrodite considerandola la donna più bella dell'Olimpo; e quella splendida mela, chiamata *mela d'oro*, potrebbe forse essere proprio una *Mela Annurca*. E ci piace credere che i benefici dovuti al consumo di frutta a cui si riferisce Ancel Keys nella sua "Mediterranean Diet", possano essere anche ascritti agli effetti della mela oracula del Sud.

BIBLIOGRAFIA

1. Food and Agriculture Organization (FAO) [(accessed on 15 July 2013)]. Available online: <http://faostat3.fao.org/home/index.html>
 2. Juniper BE, Mabberley DJ. The Story of the Apple. Timber Press 2006.
 3. Carnovale E, Marletta L. Tabelle di Composizione degli Alimenti-Aggiornamento 2000 Inran - ed. EDRA 2000.
 4. Ferrazzano G, Amato I, Ingenito A, Zarrelli A, Pinto G, Pollio A. Plant Polyphenols and Their Anti-Carcinogenic Properties: A Review. *Molecules*. 2011;16(12):1486-1507.
 5. Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C, Pouységú L. Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2011;17(3):586-621.
 6. Zhang X, Ferraris S, Prenesti E, Verné E. Surface functionalization of bioactive glasses with natural molecules of biological significance, Part I: Gallic acid as model molecule. *Appl Surf Sci*. 2013;287:329-340.
 7. Shahidi F. Handbook of antioxidants for food preservation. Woodhead Publ./Elsevier 2015.
 8. Tsao R. Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients*. 2010;2(12):1231-1246.
 9. Pandey KB, Rizvi SI. Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5): 270-278.
 10. Napolitano A, Cascone A, Graziani G, Ferracane R, Scalfi L, Di Vaio C, Ritieni A, Fogliano A. Influence of variety and storage on the polyphenol composition of apple flesh. *J. Agric. Food Chem*. 2004; 52(21): 6526-6531.
 11. Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)*. 2010;2010:bap024.
 12. D'Angelo S, Cimmino A, Raimo M, Salvatore A, Zappia V, Galletti P. Effect of reddening-ripening on the antioxidant activity of polyphenol extracts from cv. 'Annurca' apple fruits. *J Agric Food Chem*. 2007;55(24):9977-9985.
 13. Wolfe K, Xianzhong W, Hai Liu R. Antioxidant Activity of Apple Peels. *J Agric Food Chem*. 2003;51(3): 609-614.
 14. Kalinowska M, Bielawska A, Lewandowska-Siwkiewicz H, Priebe W, Lewandowski W. Apples: Content of phenolic compounds vs. variety, part of apple and cultivation model, extraction of phenolic compounds, biological properties. *Plant Physiol Biochem*. 2014;84:169-188
 15. Wojdyło A, Oszmia-ski J, Laskowski P. Polyphenolic Compounds and Antioxidant Activity of New and Old Apple Varieties. *J. Agric. Food Chem*. 2008, 56, 6520-6530
 16. Graziani G, D'Argenio G, Tuccillo C, Loguercio C, Ritieni A, Morisco F, Del Vecchio Blanco C, Fogliano V, Romano M. Apple polyphenol extracts prevent damage to human gastric epithelial cells in vitro and to rat gastric mucosa in vivo. *Gut*. 2005;54(2):193-200.
 17. Scafuri B, Marabotti A, Carbone V, Minasi P, Dotolo S, Facchiano A. A theoretical study on predicted protein targets of apple polyphenols and possible mechanisms of chemoprevention in colorectal cancer. *Sci Rep*. 2016;2(6):32516.
 18. Francini A, Sebastiani L. Phenolic Compounds in Apple (*Malus x domestica* Borkh.): Compounds Characterization and Stability during Postharvest and after Processing. *Antioxidants*. 2013;2(3): 181-193.
 19. Fratianni F, Sada A, Cipriano L, Masucci A, Nazzaro F. Biochemical Characteristics, Antimicrobial and Mutagenic Activity in Organically and Conventionally Produced *Malus domestica*, Annurca. *The Open Food Science Journal*. 2007;1:10-16
 20. Fu L, Xu BT, Xu XR, Gan RY, Zhang Y, Xia EQ, Li HB. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62 fruits. *Food Chem*. 2011; 129(2): 345-350.
 21. D'Angelo S, Sammartino D. Protective Effect of Annurca Apple Extract Against Oxidative Damage in Human Erythrocytes. *Curr Nutr Food Sci*. 2015;11 (4): 248-256 .
 22. Tenore GC, Campiglia P, Stiuso P, Ritieni A, Novellino E. Nutraceutical potential of polyphenolic fractions from Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca). *Food Chem*. 2013;140(4):614-22.
 23. Fini L, Selgrad M, Fogliano V, Graziani G, Romano M, Hotchkiss E, Daoud YA, De Vol EB, Boland CR, Ricciardiello L. Annurca apple polyphenols have potent demethylating activity and can reactivate silenced tumor suppressor genes in colorectal cancer cells. *J Nutr*. 2007;137(12):2622-2628.
 24. Tu SH, Chen LC, Ho YS. An apple a day to prevent cancer formation: Reducing cancer risk with flavonoids. *J Food Drug Anal*. 2017;25(1):119-124.
 25. D'Angelo S, La Porta R, Napolitano M, Galletti P, Quagliuolo L, Boccellino. Effect of Annurca apple polyphenols on human HaCaT keratinocytes proliferation. *J Med Food*. 2012;15(11):1024-1031.
 26. Chen Q, Espey MG, Sun AY, Pooput C, Kirk KL, Krishna MC, Khosh DB, Drisko J, Levine M. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(32):11105-11109.
 27. D'Angelo S, Martino E, Ilisso CP, Bagarolo ML, Porcelli M, Cacciapuoti G. Pro-oxidant and pro-apoptotic activity of polyphenol extract from Annurca apple and its underlying mechanisms in human breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2017;51(3):939-948.
 28. D'Angelo S, Cacciapuoti G, Martino E. Effects of Annurca Apple (*Malus pumila* cv Annurca) Polyphenols on Breast Cancer Cells. *Curr Nutr Food Sci In press*
- Il "Consorzio di tutela Melannurca campana IGP", costituito nel 2005, è stato riconosciuto dal MIPAAF con DM 18 aprile 2007 (pubblicato sulla G.U. n. 100 del 2.05.2007) in base all'art. 14 della legge 526/99 per la tutela, vigilanza e valorizzazione del prodotto. Il Consorzio ha sede in Caserta, via Verdi, 29 - Tel: 0823.325144 Fax: 0823.351909; sito: www.melannurca.it.

Chetogenesi: nuove opportunità terapeutiche per l'invecchiamento

Ketogenesis: new therapeutic opportunities for aging

Gian Mario Giugliano

Farmacista, Consulente nutrizionale, Componente dell'Assemblea di Federfarma Campania

Abstract

The ketogenic diet (KD) is defined as a diet with a very low percentage of carbohydrates and with a high fat content that leads to the synthesis of ketone bodies. In this review some reliable approaches to the diagnosis of oxidative stress have been proposed and clinical evidence has been provided on the effectiveness of beta-hydroxybutyrate (β HB) to lead to healthy aging. The data reported from the literature show that ketogenesis can be a valid preventive nutritional therapy for aging.

Keywords: *ketogenesis, beta-hydroxybutyrate, preventive therapy, healthy aging.*

Abstract

La dieta chetogenica (KD), si definisce come una dieta con una bassissima percentuale di carboidrati ed un elevato contenuto di grassi che induce alla sintesi dei corpi chetonici. In questa recensione sono stati proposti alcuni approcci affidabili per la diagnosi dello stress ossidativo e sono state fornite evidenze cliniche sulla efficacia del beta-idrossibutirrato (β HB) di condurre all'invecchiamento sano. I dati riportati dalla letteratura, dimostrano che la chetogenesi possa essere una valida terapia preventiva per l'invecchiamento.

Parole chiavi: chetogenesi, beta-idrossibutirrato, terapia preventiva, invecchiamento sano.

Introduzione

La disfunzione mitocondriale è considerata una potenziale causa dell'invecchiamento precoce. Studi

precedenti ed attuali dimostrano che una chetosi nutrizionale possa ripristinare la funzione mitocondriale ed aumentare la longevità di vari modelli animali, attraverso la significativa riduzione dei livelli di insulina e l'attivazione di alcuni percorsi trascrizionali antiossidanti (1). L'obiettivo di questa recensione è quello di proporre la chetogenesi come terapia nutrizionale capace di proteggere gli individui sani dagli insulti ossidativi esterni e di prevenire le patologie croniche legate all'età.

Materiali e metodi

La ricerca bibliografica è stata condotta su Pubmed, con l'utilizzo delle parole chiavi "corpi chetonici", "stress ossidativo", "longevità", "invecchiamento", "specie reattive dell'ossigeno". Sono stati selezionati gli studi riguardanti gli strumenti diagnostici per la misurazione del danno ossidativo e gli studi della chetogenesi applicata su persone ed animali senza alcuna storia di malattie croniche, ma con condizioni patologiche che favoriscono la cronicità dello stress ossidativo: disordini metabolici genetici, fattori di rischio di malattie neurodegenerative e cardiometaboliche.

Oggi, la diagnostica molecolare offre la possibilità di comprendere meglio lo stato di salute dei pazienti e di ottimizzare le terapie. Per una valutazione accurata del bilancio redox, c'è la risonanza paramagnetica elettronica (EPR/ESR), che evidenzia e quantifica le specie reattive ossidanti (ROS) a livello mitocondriale (2), la redoxomica clinica, una nuova branca della diagnostica molecolare che rileva lo squilibrio ossidativo di un campione biologico (3), il d-ROMs test, che quantifica la capacità totale di specie ossidanti in un campione di

sangue e il BAP test, che quantifica la capacità totale delle difese antiossidanti in un campione di sangue (4,5). In caso di elevato squilibrio ossidativo, la KD potrebbe essere impiegata come una valida opzione terapeutica, sia nel breve che nel lungo periodo, per gli effetti antinfiammatori esplicitati dal β HB in varie patologie comuni, come l'insulino-resistenza (IR), epilessia farmaco-resistente ed ipossia (6,7).

Risultati

Nel 2017 è stato condotto uno studio sui topi maschi C57BL/6 di 13 e 26 mesi di età, in cui è stata analizzata la durata della vita, la funzione motoria e la conservazione della memoria a distanza di 1 e 14 mesi di intervento dietetico, confrontando gli effetti della dieta chetogenica (KD) (KD: 89% kcal di grasso), con una dieta povera di carboidrati (LCD) (LCD: 70% kcal di grasso) e una dieta di controllo standard (CD) (CD: 65%

di carboidrati). I risultati indicano che il gruppo trattato con KD è sopravvissuto di più rispetto al gruppo LCD e CD, in quanto la durata media di vita nel gruppo KD era superiore del 13,6% ed ha mostrato un miglioramento della memoria e della prestazione motoria rispetto alla LCD e CD (Figura 1).

Subito dopo un mese di trattamento, l'inibizione dell'istone deacetilasi (HDAC) da parte del β HB ha determinato nei topi trattati con KD un marcato incremento dei livelli di acetil-lisina e della proteina p53 (soppressore tumorale) a livello epatico. Con l'inibizione del HDAC, si è registrata nel gruppo KD una sovraespressione della proteina Foxo3A e degli enzimi responsabili dell'attività antiossidante, come la superossido dismutasi di manganese (MnSOD) (8) (Figura 2).

Una revisione del 2018 mostra la capacità di protezione del β HB dal danno ossidativo al DNA a livello ippocampale.

Risultati dei test della durata di vita, dei test fisici e della salute cognitiva

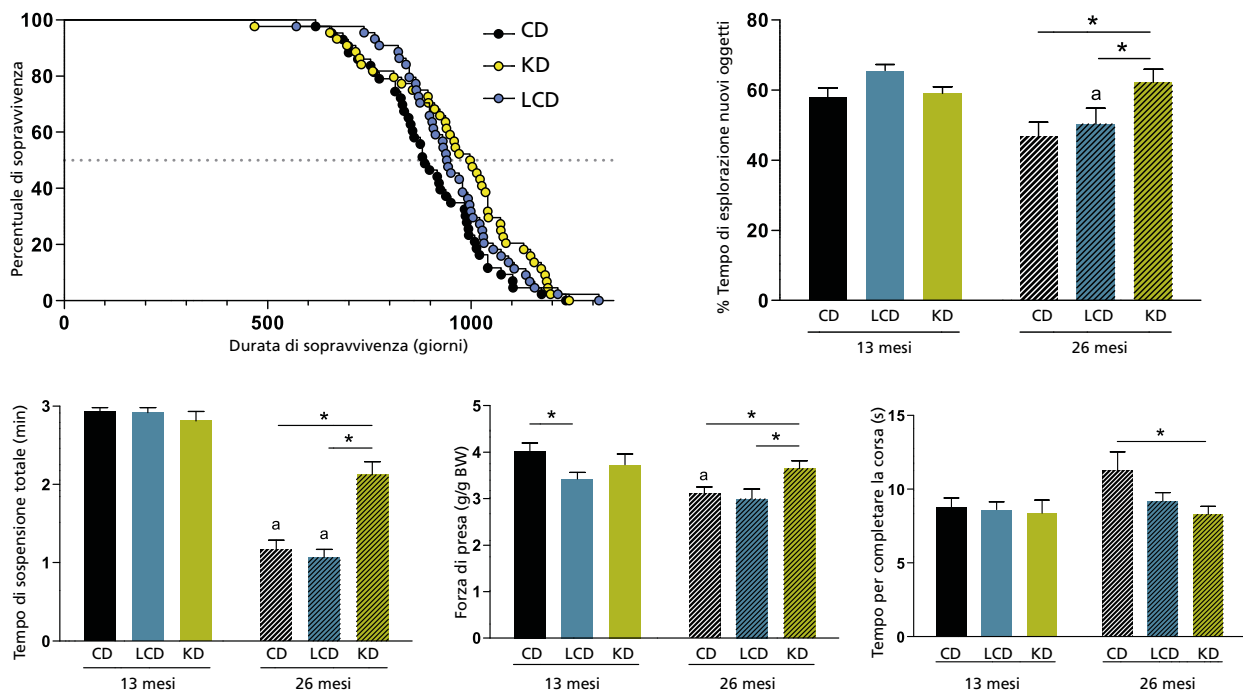


Fig. 1

modificata da Roberts et al. (8)

In questo studio, 22 ratti maschi Sprague-Dawley con 11-14 settimane di età sono divisi in gruppi per la CD e per la KD. Dopo 2 giorni e 3 settimane di trattamento dietetico, sono stati misurati i livelli delle sirtuine nucleari NAD⁺ dipendenti (regolatori del metabolismo cerebrale), i livelli delle PARP-1 (responsabili della riparazione del danno al DNA) e i livelli del biomarker 8-OHdG (sensore del danno al DNA). Nei ratti trattati con KD, si è manifestato un aumento significativo del rapporto NAD⁺ / NADH e un aumento dell'attività di deacetilazione delle sirtuine ippocampali rispetto al gruppo CD. L'aumento dell'espressione della Sirt1 mRNA si è verificato solo dopo 2 giorni di trattamento nei ratti chetogenici (Figura 3).

Il gruppo KD ha manifestato una drastica riduzione del 8-OHdG e della PARP-1 rispetto al gruppo CD (9) (Figura 4). Al contrario, invece, sembra che ci siano correlazioni

tra l'iperchetonemia e l'aumento delle lesioni ossidative negli animali con diabete di tipo 1 (T1D). Infatti, è stato dimostrato in uno studio condotto nel 2015 che una KD nei ratti diabetici T1D ha provocato un aumento dei livelli di biomarker NOX4, un aumento della produzione di ROS negli epatociti, riducendo notevolmente i livelli antiossidanti di glutazione (GSH) rispetto ai ratti con diabete di tipo 2 (10).

Lo squilibrio ossidativo cellulare può causare la disfunzione endoteliale, che rappresenta un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Il sistema Nrf2 è coinvolto nella risposta allo stress ossidativo. In una revisione di un modello in vitro di cellule endoteliali umane (HMEC-1), sono state analizzate le risposte metaboliche in seguito all'esposizione dei corpi chetonici. La valutazione dell'espressione genica di Nrf2 è stata condotta su cellule endoteliali di controllo

e su quelle esposte ai corpi chetonici per 2, 6, 14, 24 ore ed è stata analizzata l'espressione genica di HO-1 per confermare l'attivazione del percorso Nrf2. Nelle cellule HMEC-1 esposte ai corpi chetonici si è registrato un aumento significativo dell'espressione genica del Nrf2 subito dopo 2 ore ed un aumento dell'espressione genica di HO-1 dopo 2 e 6 ore a differenza delle cellule endoteliali di controllo. Questo studio suggerisce che i corpi chetonici possono indurre uno "stress" che determina la traslocazione del Nrf2 nel nucleo, il quale si lega al frammento ARE ed attiva la trascrizione genica di target ad azione antiossidante (11).

Discussione

I risultati di questi studi indicano che lo spostamento del metabolismo energetico verso l'ossidazione degli acidi grassi possa correggere la compromessa funzione mitocondriale e ridurre la mortalità degli animali e delle persone sane, mentre, al contrario, aumenta il danno ossidativo e l'epatotossicità nella carenza di selenio e diabete T1D. Per quanto riguarda la popolazione sana, la possibilità di effettuare periodicamente una diagnosi precisa

Valutazione dell'acetilazione delle proteine e dell'attività antiossidante

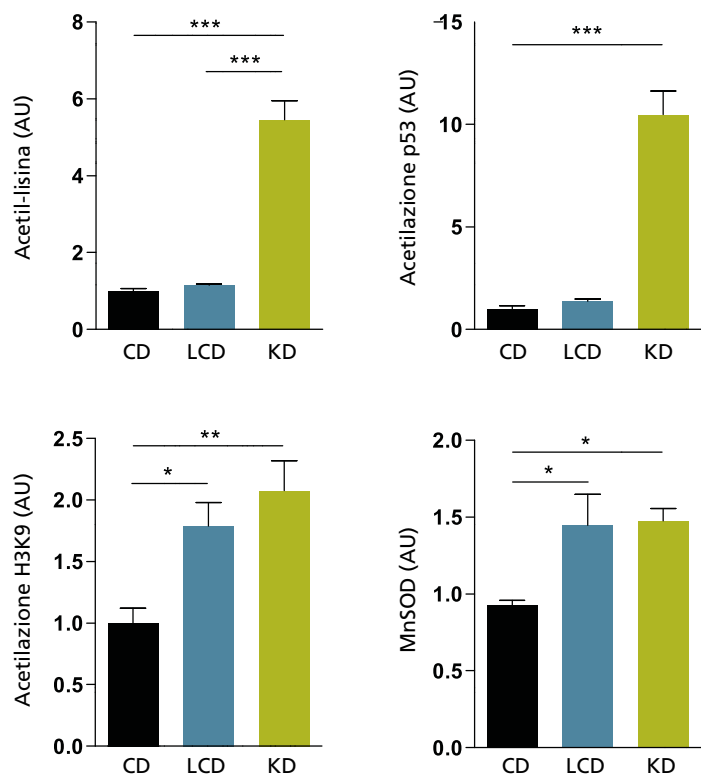


Fig. 2

modificata da Roberts et al. (8)

Effetti delle diete sul rapporto NAD + / NADH e sui livelli delle sirtuine

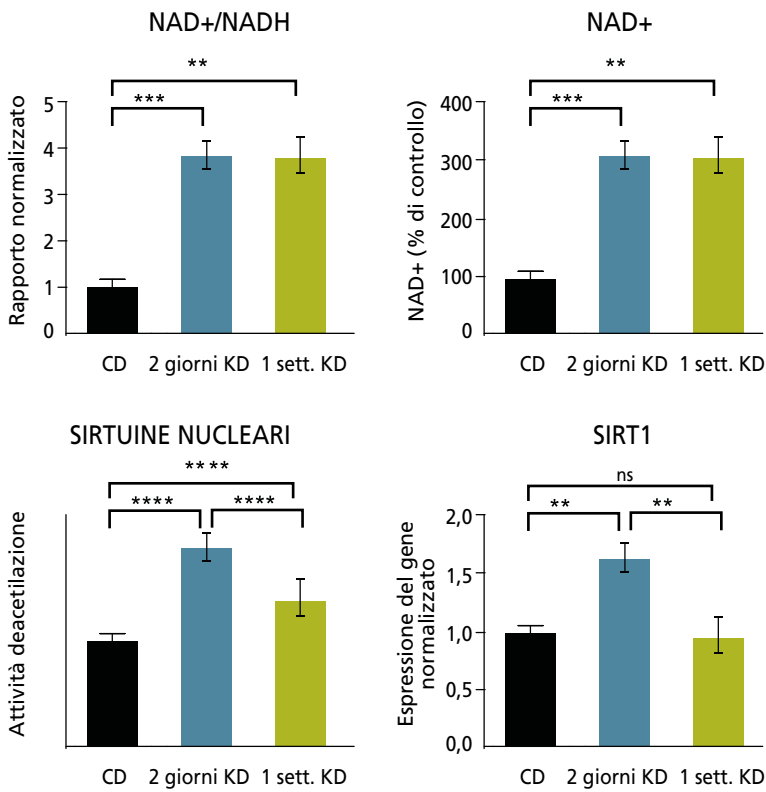


Fig. 3

modificata da Elamin et al. (9)

dello stress ossidativo, consentirebbe di comprendere meglio la loro condizioni di salute in base ai livelli di specie reattive, ai livelli di antiossidanti e alla perossidazione lipidica; inoltre, questo consente al professionista della salute di migliorare il consiglio sullo stile di vita da condurre e sugli integratori da associare alla dieta. Sebbene siano numerosi gli studi che hanno documentato la potenzialità dei corpi chetonici nella modulazione dell'equilibrio redox e nella riduzione dell'infiammazione dai nematodi ai primati, restano ancora insufficienti gli studi che garantiscono la sicurezza e gli effetti benefici del trattamento chetogenico a lungo termine nelle popolazioni sane. Pertanto, in futuro, necessitano ulteriori ricerche per chiarire meglio i meccanismi d'azione attraverso cui i corpi chetonici inducono all'invecchiamento in buona salute ed ulteriori ricerche basate sulla scoperta dei meccanismi biologici delle popolazioni centenarie e dei fenotipi positivi (*Positive Biology*).

Misurazione del danno ossidativo ippocampale

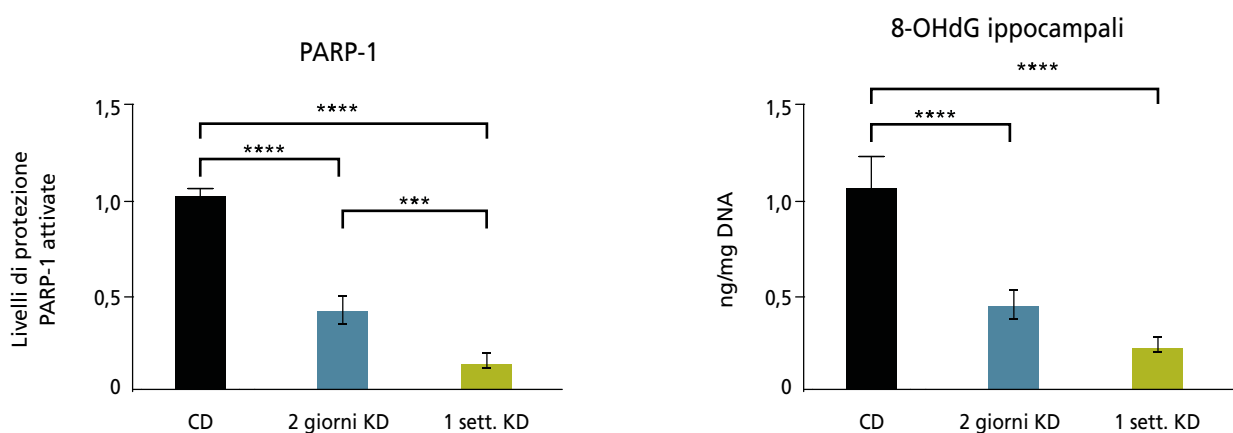


Fig. 4

modificata da Elamin et al. (9)

BIBLIOGRAFIA

1. Miller VJ, Villamena FA, Volek JS. Nutritional Ketosis and Mitohormesis: Potential Implications for Mitochondrial Function and Human Health. *J Nutr Metab*. 2018 Feb;2018:5157645
2. El Fangour S, Marini M, Good J, McQuaker SJ, Shiels PG, Hartley RC. Nitrones for understanding and ameliorating the oxidative stress associated with aging. *Age (Dordr)*. 2009 Dec;31(4):269-76
3. Iorio EL, Amuso D. Skin, oxidative stress, and nutraceuticals. From the basic research to the clinical practice. *European Journal of Aesthetic Medicine & Dermatology*. 2017;7.
4. Tamae K, Eto T, Aoki K, Nakamaru S, Koshikawa K, Sakuma K, Hirano T. Analyses of associations between reactive oxygen metabolites and antioxidant capacity and related factors among healthy adolescents. *Curr Aging Sci*. 2013 Dec;6(3):258-65
5. Iorio EL, Balestrieri ML. Lo stress ossidativo. 2009
6. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins, Leukot and Essent Fatty Acids*. 2004 Mar;70(3):309-319.
7. Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends Neurosci*. 2013 Jan;36(1):32-40.
8. Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, Zhou Z, Marcotte GR, Tran D et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell metab*. 2017 Sep;26(3):539-546.
9. Elamin M, Ruskin DN, Masino SA, Sacchetti P. Ketogenic diet modulates NAD+-dependent enzymes and reduces DNA damage in hippocampus. *Front Cell Neurosci*. 2018 Aug;12:263.
10. Kanikarla-Marie P, Jain SK. Role of hyperketonemia in inducing oxidative stress and cellular damage in cultured hepatocytes and type 1 diabetic rat liver. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(6):2160-70.
11. Meroni E, Papini N, Criscuoli F, Casiraghi MC, Massaccesi L, Basilico N, Erba D. Metabolic Responses in Endothelial Cells Following Exposure to Ketone Bodies. *Nutrients*. 2018 Feb;10(2), 250.

X CONGRESSO NAZIONALE SINut

Save the date

10-12
settembre
2020



SINut
Società Italiana di Nutraceutica

NAPOLI
Centro Congressi
Università Federico II

MAIN TOPICS

- > Linee guida e documenti di consensus intersocietari
- > Dalla dieta alla nutraceutica
- > Nutraceutica e nutraeconomia
- > Biofarmaceutica
- > Nutraceutica per la prevenzione cardiovascolare
- > Nutraceutici, insulino-resistenza ed obesità
- > Nutraceutica e neuroprotezione
- > Ossidazione ed infiammazione
- > Condroprotezione nutraceutica
- > Osteoporosi e sarcopenia
- > Nutraceutica in supporto a diete speciali
- > Modulatori del microbiota e salute
- > Cosmeceutica ed anti-aging
- > Corpi chetonici come nutraceutico endogeno
- > Nutraceutica e sistema immunitario
- > Nutraceutica a supporto di attività fisica e sport

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Prof. Arrigo F.G. Cicero
Dipartimento di Scienze Mediche
e Chirurgiche,
Alma Mater Studiorum
Università di Bologna

RESPONSABILE LOCALE

Prof. Ettore Novellino
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli
Federico II

ABSTRACT

La Commissione SINut esaminerà i contributi ricevuti e valuterà la rilevanza clinico-scientifica dei lavori. I contributi potranno essere inviati via e-mail all'indirizzo a.landuzzi@planning.it entro e non oltre il 15 giugno 2020. Gli Autori riceveranno comunicazione scritta da parte della Segreteria Organizzativa, sullo stato di accettazione dei lavori, entro il 30 giugno 2020. I contributi scelti come Comunicazioni Orali avranno uno spazio all'interno del programma scientifico.



@sinutofficial #sinut2020



SINut news

Website: www.sinut.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

PLANNING

Planning Congressi Srl
Via Guelfa, 9 - 40138 Bologna
Tel. 051 300100 - Fax 051 309477
a.landuzzi@planning.it - www.planning.it

