

# Position Paper

Il ruolo dell'integrazione alimentare in farmacia

Marzo 2018

con il patrocinio di

**SINut**  
Società Italiana di Nutraceutica

 **federSalus**

Associazione Nazionale Produttori e Distributori Prodotti Salutistici

## Indice

<b>Premessa e obiettivo del <i>position paper</i></b>	3
<hr/>	
<b>1. Gli integratori alimentari</b>	4
1.1 Le esigenze del farmacista	4
1.2 L'integratore e il suo ruolo	5
1.3 Sintesi dell'iter regolatorio e il profilo normativo in vigore	5
<hr/>	
<b>2. Il mercato degli integratori</b>	7
<hr/>	
<b>3. Integratori per il benessere e per la salute</b>	11
3.1 Area cardio-metabolica	11
3.2 Area muscolo-scheletrica	20
3.3 Area benessere mentale e invecchiamento	31
3.4 Area uro-ginecologica	37
3.5 Area gastrointestinale	42
<hr/>	
<b>4. La comunicazione degli integratori</b>	52
4.1 Individuare efficaci strumenti di comunicazione	52
4.2 Definire le caratteristiche e gli strumenti necessari ad una comunicazione informativa	53
<hr/>	
<b>5. Le proposte di FederSalus al farmacista</b>	56
<hr/>	

## **Premessa**

FederSalus è un'Associazione di rappresentanza del comparto degli integratori alimentari. Ad oggi conta quasi 200 aziende associate operanti nel mercato italiano lungo tutta la filiera: dalle imprese presenti direttamente con il proprio marchio, ai produttori in conto terzi, ai produttori e distributori di materie prime.

FederSalus lavora al fianco dei suoi Associati e delle Istituzioni per valorizzare la specifica identità ed il ruolo dell'integratore nella sua funzione nutrizionale e fisiologica e la valenza industriale della filiera. L'Associazione è in particolare impegnata a:

- favorire la reputazione del comparto e promuovere l'educazione e la consapevolezza sulla qualità dei prodotti;
- sostenere un quadro regolatorio armonizzato, coerente e adeguato alla specificità dell'integratore alimentare;
- sostenere la fondatezza scientifica delle indicazioni sulla salute;
- promuovere la qualità dei prodotti commercializzati dalle aziende del settore a tutela del consumatore;
- incoraggiare il razionale e corretto utilizzo degli integratori alimentari.

FederSalus opera dunque affinché vi sia una piena consapevolezza, a tutti i livelli, delle specificità degli integratori alimentari. È infatti doveroso notare, come sarà meglio discusso successivamente, che tali prodotti sono oggetto di un quadro normativo specifico, che, tanto a livello comunitario quanto nazionale, ne assicura la conoscibilità delle proprietà e la conformità alle regole di sviluppo ed etichettatura.

## **Obiettivo del *position paper***

FederSalus ha deciso di redigere il presente *position paper* rivolto ai farmacisti per cercare di rispondere sinteticamente alle loro esigenze informative sugli integratori alimentari, che costituiscono la seconda categoria di prodotti venduti in farmacia dopo il farmaco su prescrizione.

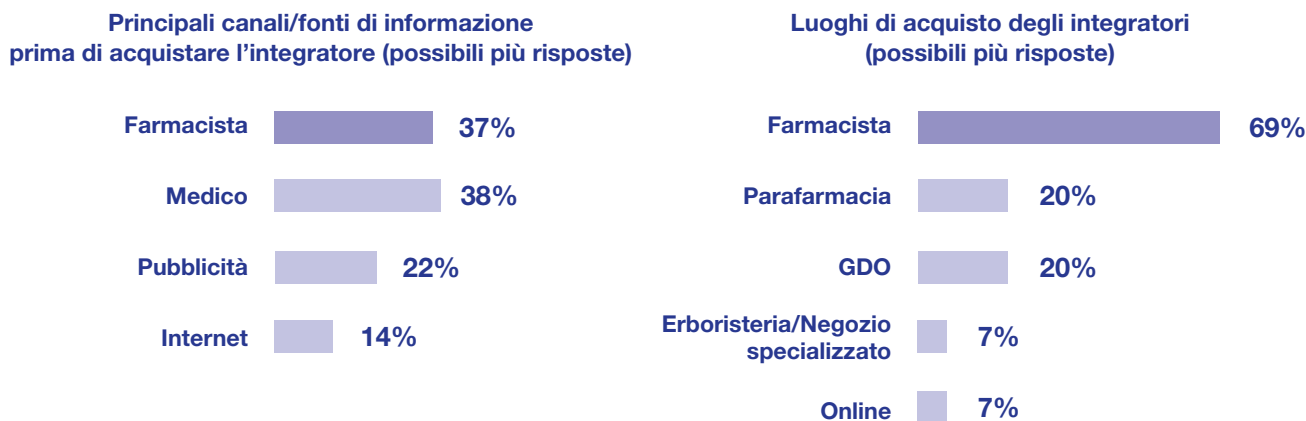
Le pagine che seguono contengono informazioni di carattere regolatorio, sul mercato e sull'evidenza scientifica circa i benefici degli integratori alimentari nella dieta e in termini di prevenzione primaria, con l'individuazione di cinque aree principali di intervento: benessere cardio-metabolico, benessere muscolo-scheletrico, benessere mentale ed invecchiamento, benessere uro-ginecologico e benessere gastro-intestinale.

Un'attenzione particolare è dedicata all'individuazione dei più efficaci strumenti di comunicazione/esposizione degli integratori in farmacia e al ruolo di consiglio del farmacista nei confronti dei propri clienti per un corretto utilizzo degli integratori alimentari.

# 1. Gli integratori alimentari

## 1.1 Le esigenze del farmacista

Il farmacista è una delle due figure di riferimento per i consumatori di integratori alimentari: il 37% dei consumatori viene consigliato in farmacia e il 38% dal Medico. Da una recente indagine condotta da GfK emerge che il 69% dei soggetti intervistati acquista integratori alimentari in farmacia.



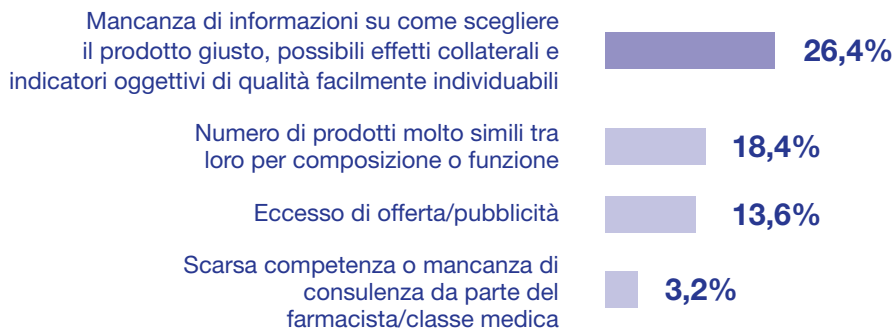
Base: Consumatori di almeno 1 categoria di integratori alimentari nell'ultimo anno, valori % (32 milioni di italiani come da proiezione sul campione dei 6.946 intervistati)

Fonte: GfK Food Supplements Monitor 2017 per FederSalus (6.946 intervistati)

È quindi molto importante conoscere e valutare le criticità che i farmacisti possono riscontrare nella gestione della categoria degli integratori. Tali criticità possono incidere negativamente sulle preferenze/scelte dei consumatori che si affidano al consiglio esperto del farmacista per l'acquisto degli integratori alimentari.

Da un'indagine condotta sui farmacisti nel 2016 emerge un fabbisogno informativo con riferimento agli integratori alimentari: il 26,4% dei farmacisti intervistati ha dichiarato una mancanza di informazioni su come scegliere il prodotto giusto per i propri clienti, sui possibili effetti collaterali o interazioni con altri prodotti e su indicatori oggettivi di qualità facilmente individuabili.

### Criticità nella percezione dei farmacisti (ammessa solo una risposta)



Fonte: Laura Iacovone, "Alla ricerca dell'integratore ideale: indagine quali-quantitativa sui comportamenti di acquisto e di consumo nel mercato degli integratori", 2016 (base 125 farmacisti)

Il presente documento ha l'obiettivo di fornire informazioni al farmacista che possano essere utili nella sua attività di consiglio ai propri clienti.

## 1.2 L'integratore e il suo ruolo

In accordo con l'art. 2 della Direttiva 2002/46/CE gli integratori alimentari sono "prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico."

L'utilizzo degli integratori alimentari è consigliato in caso di necessità di alcune sostanze, causata da un'alimentazione non corretta o da particolari situazioni carenziali, non hanno proprietà curative, ma possono contribuire al benessere dell'organismo ottimizzando lo stato nutrizionale oppure contribuendo al benessere con l'apporto di nutrienti e sostanze aventi un'attività fisiologica per il normale sviluppo e mantenimento in buona salute dell'organismo. Esistono in commercio molti tipi di integratori, diversificati a seconda delle necessità. Tra le principali sostanze, si elencano i fermenti lattici, i sali minerali, le vitamine, gli acidi grassi, le proteine, gli estratti vegetali e le fibre.

## 1.3 Sintesi dell'iter regolatorio dell'integratore e il profilo normativo in vigore

In Italia la norma di riferimento in tema di integratori alimentari è il Decreto Legislativo n. 169 del 21 maggio 2004 che attua la suddetta Direttiva 2002/46/CE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari.

L'immissione in commercio degli integratori alimentari è subordinata alla procedura di notifica dell'etichetta al Ministero della Salute che può richiedere di apportare modifiche a tutela della salute e sicurezza del consumatore o nei casi più estremi può richiedere il ritiro dal commercio del prodotto. Se conclusa positivamente questa procedura, i prodotti vengono inseriti, con uno specifico codice, i cui estremi possono essere riportati in etichetta, nel Registro degli Integratori Alimentari periodicamente aggiornato e pubblicato sul sito del Ministero della Salute.

Apposite linee guida del Ministero della Salute contengono disposizioni applicabili a singole classi di sostanze che possono comporre gli integratori alimentari, come ad esempio i livelli massimi di apporto consentiti con riferimento alle vitamine e ai sali minerali.

Con particolare riferimento ai prodotti botanici, è disponibile sul sito del Ministero della Salute l'elenco degli estratti vegetali impiegabili negli integratori, per alcuni dei quali sono previste specifiche avvertenze da riportare in etichetta. Sono disponibili due liste di piante ammesse: a) la lista italiana con le indicazioni di riferimento per gli effetti fisiologici definite dalle linee guida ministeriali; b) la lista BELFRIT, che è una lista comune di sostanze e preparati vegetali ("botanicals") definita dalle Autorità competenti di Belgio, Francia e Italia sulla base di una revisione delle liste nazionali secondo le evidenze scientifiche disponibili.

Al momento, pertanto, è consentito l'impiego negli integratori delle piante contenute nella lista italiana e/o nella lista BELFRIT, in attesa della lista BELFRIT "finale" che diventerà l'elenco unico delle piante utilizzabili. A tale proposito, si evidenzia che il 28 giugno scorso è stata notificata da parte del Ministero della Salute alla Commissione Europea la bozza di Decreto che contiene una lista unica di piante ammesse, la cui pubblicazione è attesa entro l'anno in corso.

Si evidenzia poi che una sostanza, per poter essere usata in un integratore alimentare, deve aver fatto registrare in ambito UE un pregresso consumo significativo, antecedente al maggio 1997,

come prova di sicurezza. Se non ricorre tale condizione, la sostanza si configura come un nuovo ingrediente, c.d. “novel food”, o un nuovo prodotto alimentare ai sensi del Regolamento Europeo n. 2015/2283 e, pertanto, un eventuale impiego anche nel solo settore degli integratori alimentari richiede una preventiva autorizzazione a livello comunitario.

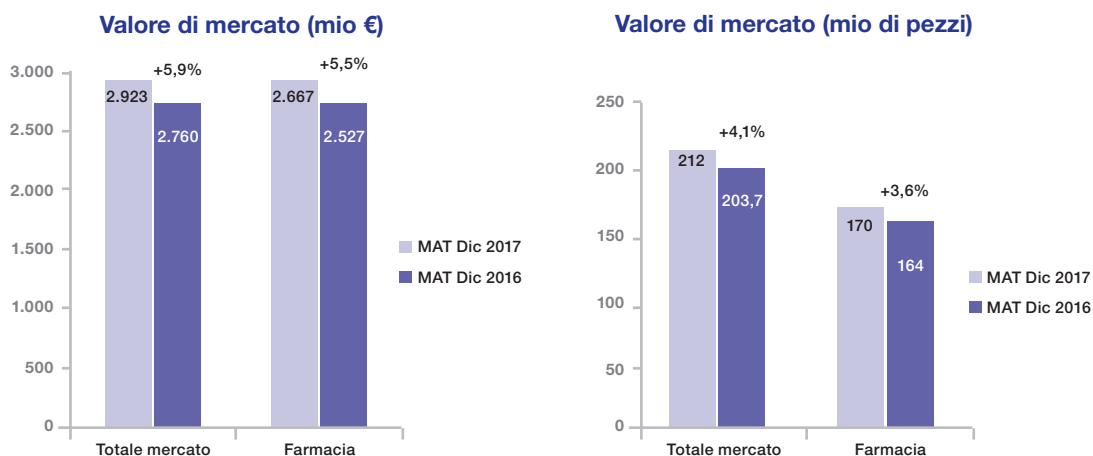
Agli integratori alimentari si applica anche il Regolamento Europeo n. 1924/2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari.

Si definisce indicazione nutrizionale qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari proprietà benefiche, dovute: a) all’energia (valore calorico) che apporta, apporta a tasso ridotto o accresciuto, o non apporta; b) alle sostanze nutritive o di altro tipo che contiene, contiene in proporzioni ridotte o accresciute, o non contiene.

Per indicazione sulla salute si intende invece qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda l’esistenza di un rapporto tra una categoria di alimenti, un alimento o uno dei suoi componenti e la salute umana. Vi sono tre tipologie di indicazioni sulla salute: 1) funzionale, che fa cioè riferimento al ruolo di una sostanza nutritiva o di altro tipo per la crescita, lo sviluppo e le funzioni dell’organismo, o al dimagrimento, o al controllo del peso; b) di riduzione di un fattore di rischio di una malattia; c) per lo sviluppo e la salute dei bambini. Le indicazioni sulla salute ammesse sono incluse nell’elenco delle indicazioni autorizzate di cui al Regolamento Europeo n. 432/2012. Il riferimento normativo per le indicazioni sulla salute relative allo sviluppo e alla salute dei bambini è il Regolamento Europeo n. 440/2011.

## 2. Il mercato degli integratori

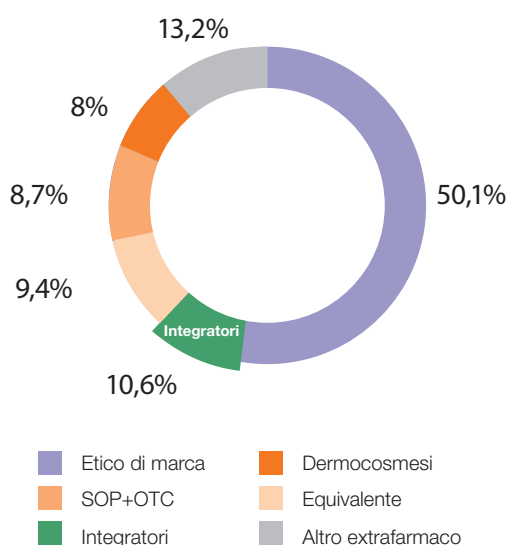
Il mercato degli integratori alimentari, in base ai dati di New Line Ricerche di mercato e Iri che monitorano le vendite in farmacia e grande distribuzione<sup>1</sup>, ha raggiunto un valore prossimo ai 3 miliardi di euro per un totale di 212 milioni di confezioni vendute. I risultati di mercato sono positivi e caratterizzati da un incremento del fatturato del 5,9% e una variazione positiva dei volumi di vendita del 4,1%.



Fonte: elaborazione FederSalus su dati New Line Ricerche di Mercato, MAT dicembre 2017

Circa il 92% del valore totale del mercato degli integratori viene generato in farmacia dove rappresentano la seconda categoria per ricavi dopo il farmaco etico con una quota pari al 10,6% sul fatturato complessivo delle farmacie italiane. In un contesto generale in cui il valore delle ricette SNN è in diminuzione, il numero di farmacie è in leggera crescita (CAGR +0,7%) mentre il loro fatturato medio decresce (CAGR -1,2%), gli integratori alimentari consentono di sostenere la marginalità del punto vendita contribuendo a sostenerne il fatturato complessivo risultando la categoria che registra il più alto trend di crescita (+5,5% nell'ultimo anno).

### Ripartizione % fatturato farmacie

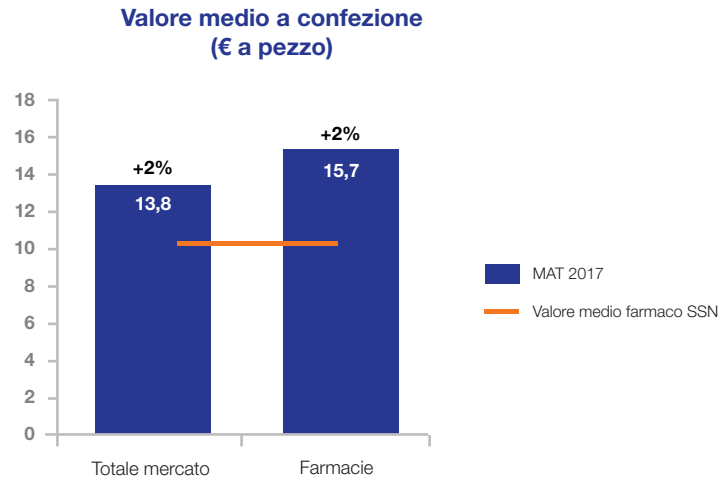


	Fatturato farmacie (mio €)	Trend % del fatturato (2017 vs 2016)	Contributo al trend % del fatturato (2017 vs 2016)
<b>Globale</b>	25.227	-0,5%	-0,5%
<b>Etico di marca</b>	12.650	-2,4%	-1,2%
<b>Integratori</b>	<b>2.667</b>	<b>+5,5%</b>	<b>+0,5%</b>
<b>Equivalentente</b>	2.369	+4,8%	+0,4%
<b>SOP+OTC</b>	2.194	-1%	-0,1%
<b>Dermocosmesi</b>	2.024	+0,03%	0%
<b>Altro extrafarmaco</b>	3.323	-1,1%	-0,1%

Fonte: elaborazione FederSalus su dati New Line Ricerche di Mercato, MAT dicembre 2017

<sup>1</sup> Sono anche ricomprese le vendite dei corner farmacia negli iper e supermercati.

Gli integratori alimentari vengono venduti in farmacia con un valore medio a confezione di 15,7 euro, in aumento del 2% rispetto all'anno precedente, tale valore scende a 13,8 euro se si prende in considerazione il mercato globale degli integratori alimentari. Dal rapporto di Federfarma "La farmacia Italiana 2016" si vede come il valore medio dei farmaci SSN venduti in farmacia è pari a 9,6 euro, quindi gli integratori sono per la farmacia una fonte di ricavi ad alto potenziale.



Fonte: elaborazione FederSalus su dati New Line Ricerche di Mercato, MAT dicembre 2017

Le logiche di utilizzo degli integratori alimentari evidenziano una maggiore attenzione da parte dei consumatori all'adozione di stili di vita, inclusi quelli alimentari, più idonei a preservare la propria salute.

Emerge tra i consumatori una visione della salute sempre più evoluta, su cui numerosi individui investono maggiormente in termini di impegno e di buone pratiche.

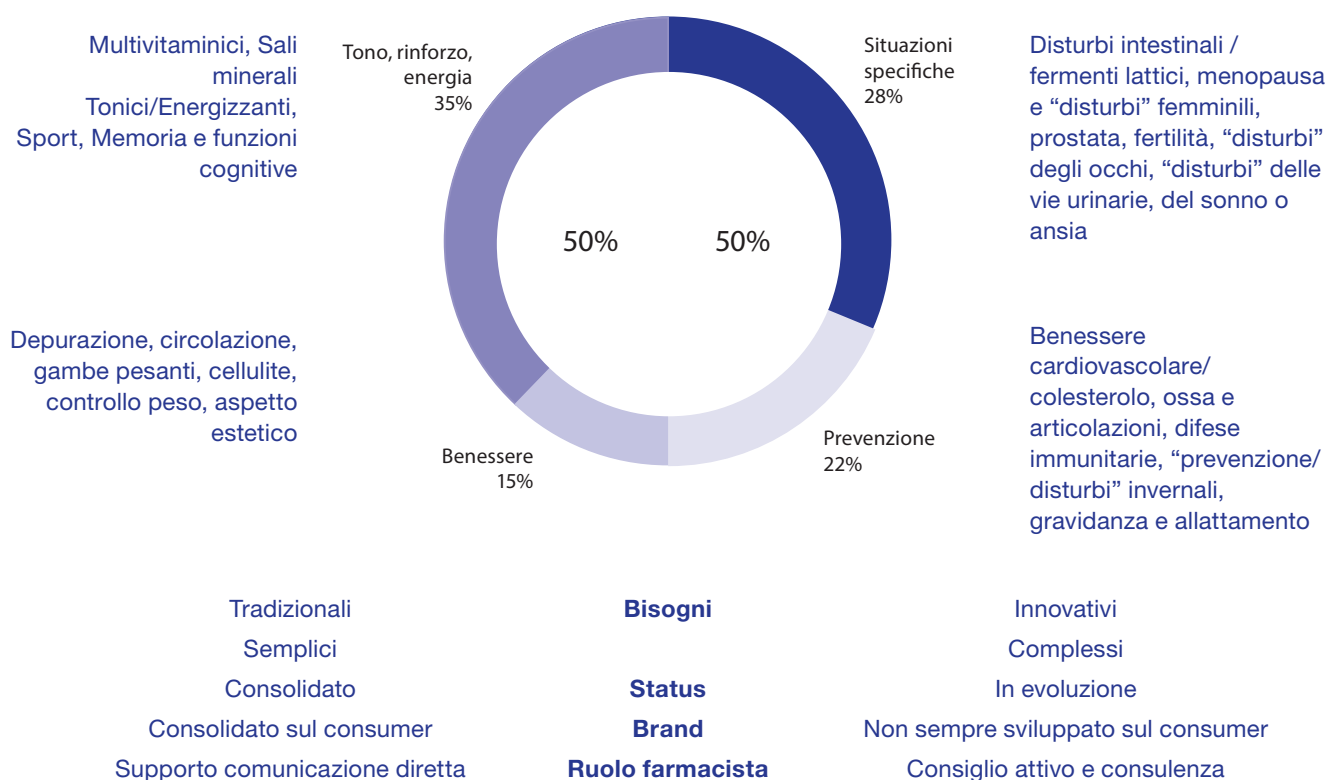
Nell'ultimo anno il 65% della popolazione adulta, 32 milioni di italiani, ha utilizzato un integratore, con oltre i 2/3 dei consumatori che li considera sicuri ed efficaci. Mediamente ogni persona ha utilizzato nell'ultimo anno 2,5 tipologie di integratori.

Il mercato degli integratori può essere diviso in due categorie: un mercato tradizionale e consolidato nell'utilizzo che risponde ad una logica di sostegno del tono e di rinforzo energetico e un mercato più innovativo e in evoluzione che risponde a bisogni più complessi come "disturbi" specifici (es. "disturbi" intestinali e delle vie urinarie) e ad una logica di "prevenzione" (es. cardiovascolare, ossa, articolazioni).

I consumatori si dividono equamente tra le due categorie: il 50% ha dichiarato di utilizzare gli integratori alimentari con fini di sostegno del tono e di rinforzo energetico (35%) e per il benessere (15%) mentre l'altra metà li utilizza in situazioni specifiche (28%) o in ottica di "prevenzione" (22%).



## Aree di utilizzo degli integratori

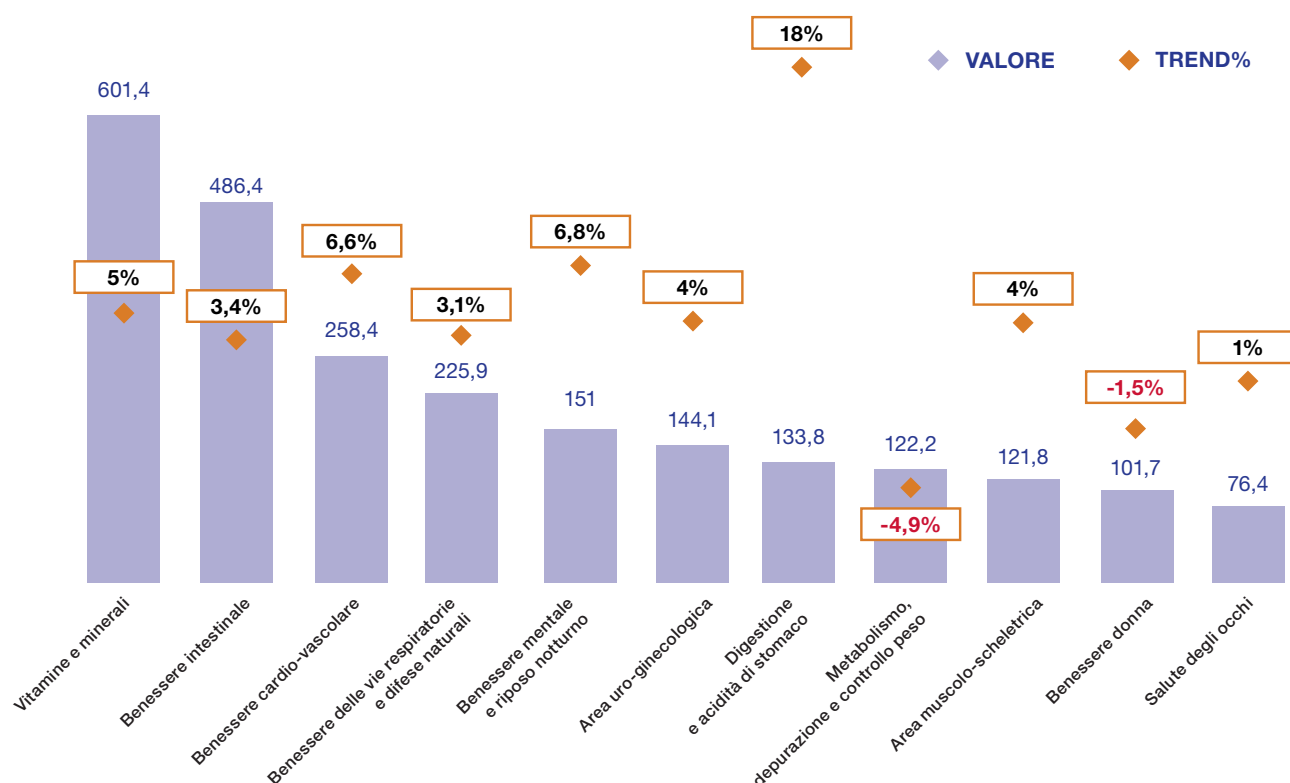


Fonte: elaborazione su dati GfK Food Supplements Monitor 2017 per FederSalus (6.946)

Il ruolo che può avere il farmacista nei confronti dei consumatori è differente per le due categorie: nel primo caso ha un compito di supporto mentre nel caso degli integratori che rispondono a bisogni più specifici e complessi assume un ruolo attivo, è infatti chiamato a fornire un consiglio esperto.

Per valore delle vendite, gli integratori che rispondono ai bisogni più complessi possono essere distinti in diverse categorie riconducibili a specifiche aree di benessere/salute (poi discusse nel capitolo successivo): benessere cardio-metabolico, benessere muscolo-scheletrico, benessere mentale ed invecchiamento, benessere uro-ginecologico e benessere gastro-intestinale.

## Le principali categorie di integratori in farmacia (dati in milioni di euro)



Fonte: elaborazione FederSalus su dati New Line Ricerche di Mercato, MAT dicembre 2017

All'interno della dinamica di offerta della farmacia gli integratori alimentari consentono di sostenere la marginalità del punto vendita e di rispondere ai nuovi bisogni di salute in chiave "preventiva" dei clienti.

È importante notare che per le farmacie esistono opportunità nella gestione della categoria degli integratori alimentari. A tale proposito, una recente analisi condotta da New Line Ricerche di Mercato analizza il potenziale di sviluppo del fatturato delle farmacie italiane relativo al comparto degli integratori alimentari. L'analisi evidenzia che le farmacie a più alto potenziale di sviluppo presentano in prospettiva un fatturato integratori alimentari pari a quasi il triplo rispetto a quello della farmacia media, che presenta un fatturato potenziale stimato di circa 148.000 euro. Le possibilità di sviluppo appaiono più accentuate nelle farmacie localizzate nel Centro e Sud Italia, dove i consumi di integratori risultano meno consolidati rispetto all'area Nord del Paese.

Infine è essenziale evidenziare che le dinamiche del mercato italiano, che mantiene una posizione di primato nel mercato europeo, riflettono una struttura produttiva dinamica e in salute. Dal punto di vista delle dinamiche di settore, la maggior parte delle aziende associate a FederSalus, che coprono tutta la filiera di produzione degli integratori dalle materie prime alla trasformazione in prodotto finito e commercializzazione di prodotti a marchio, ha dichiarato nell'ultimo anno un incremento degli investimenti.

### 3. Integratori per il benessere e per la salute

#### 3.1 Area cardio-metabolica

Il rischio cardiovascolare quantifica la probabilità di subire una malattia a carico del cuore o dei vasi sanguigni in base alla presenza o meno di determinati fattori predisponenti (1).

Due sono gli strumenti elaborati per la valutazione del rischio globale assoluto: le carte del rischio cardiovascolare (2) (che sono classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio) e il punteggio individuale (3) (che offre, invece, una valutazione più precisa, perché considera valori continui per alcuni fattori di rischio, cioè l'età, la colesterolemia totale, l'HDL e la pressione arteriosa sistolica).

#### *Epidemiologia delle principali malattie cardiovascolari in Italia*

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la principale causa di morte nel nostro Paese: sono, infatti, responsabili del 44% di tutti i decessi e risultano responsabili di circa 1/6 dei *Dalys* (*Disability Adjusted Life Years*), indicatore che misura il carico complessivo di malattia nella popolazione. Chi sopravvive a un attacco cardiaco diventa un malato cronico. La malattia modifica la qualità della vita e comporta notevoli costi economici per la società. In Italia la percentuale di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4,4 per mille (dati Istat).

Di recente, l'Osservatorio dell'Istituto Superiore di Sanità ha condotto uno studio di sorveglianza della durata di 10 anni volto a valutare le tendenze temporali delle malattie cardiovascolari, degli stili di vita, dei fattori di rischio e delle condizioni di rischio elevato in diversi livelli socioeconomici. Ne è emerso che il peso delle malattie cardiovascolari e dei fattori di rischio correlati rimangono elevati e richiedono un'azione continua a livello comunitario e individuale, come suggerito dalle linee guida europee per la prevenzione cardiovascolare (4).

#### *Fattori di rischio*

I fattori di rischio sono quelle caratteristiche derivanti da abitudini e stili di vita non corretti, fattori ambientali e biologici che, se presenti in un soggetto esente da manifestazioni cliniche della malattia, predicono la probabilità di ammalare in un certo periodo di tempo.

Alimentazione non salutare, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperglicemia, sindrome metabolica, diabete, fumo, sedentarietà, sovrappeso e obesità, sono i principali fattori che aumentano il rischio di andare incontro a malattie cardiovascolari.

I fattori di rischio cardiovascolare si dividono in modificabili attraverso assunzione di farmaci o mediante cambiamenti dello stile di vita (quali fumo, alimentazione, attività fisica, controllo del peso) e non modificabili (quali età, sesso, familiarità).

Il rischio cardiovascolare globale assoluto, che è la probabilità di essere colpiti da un evento fatale o non fatale coronarico o cerebrovascolare nei successivi 10 anni, è costruito quindi sulla base di otto fattori di rischio (età, sesso, abitudine al fumo, diabete, colesterolemia totale e HDL, pressione sistolica, terapia antipertensiva) ed è calcolabile negli individui di età compresa tra 35 e 69 anni esenti da precedente evento cardiovascolare (1).

## *La prevenzione primaria*

La prevenzione primaria, il cui campo d'azione è il soggetto sano, si propone di mantenere le condizioni di benessere e ridurre la probabilità che si verifichi un evento avverso, evitando la comparsa di malattia attraverso un insieme di attività, azioni ed interventi.

Il rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia cardiovascolare dipende dall'entità dei fattori di rischio; il rischio è continuo e aumenta con l'avanzare dell'età, pertanto non esiste un livello a cui il rischio è nullo. Tuttavia, è possibile ridurre il rischio cardiovascolare o mantenerlo a livello favorevole intervenendo sui fattori modificabili attraverso un sano stile di vita. I fattori di rischio sono stati identificati ed è stata dimostrata la reversibilità del rischio, pertanto la malattia cardiovascolare è oggi prevenibile (5).

A tal fine, è necessario un approccio integrato mirato sia alla comunità (attraverso strategie intersettoriali di educazione e promozione della salute), che alle persone ad elevato rischio (attraverso interventi riabilitativi individuali e mirati, supportati da un'adeguata informazione sull'adesione alla terapia farmacologica).

## *L'integrazione alimentare: ingredienti chiave*

Si è detto che la riduzione dell'impatto socio-economico delle malattie cardiovascolari passa soprattutto attraverso la prevenzione. Dai dati raccolti dall'Osservatorio dell'Istituto Superiore di Sanità emerge che solo una parte della popolazione adulta che vive nel nostro Paese aderisce alle linee guida nutrizionali; ancora meno sono poi gli italiani che praticano attività fisica regolarmente. In questo contesto acquisiscono particolare interesse i risultati della ricerca degli ultimi decenni che hanno messo in luce le potenzialità di "nutraceutici" di origine vegetale che si sono dimostrati particolarmente efficaci nelle malattie cardiovascolari (6).

A tal proposito, nel 2003 FAO e OMS hanno pubblicato un documento congiunto (7) in cui viene posto particolare accento sul miglioramento dell'alimentazione della popolazione per la prevenzione di malattie come l'obesità, il diabete, le patologie cardiovascolari e altre ancora. Numerosi sono, infatti, gli studi scientifici pubblicati negli ultimi decenni che hanno dimostrato che la dieta e i suoi componenti possono influenzare lo stato di salute intervenendo su alcuni aspetti fisiologici o fisiopatologici, promuovendo e mantenendo una condizione di benessere, modulando il sistema immunitario e prevenendo o trattando malattie specifiche.

Tra gli ingredienti attivi che sono dotati di un *claim* specifico ammesso per l'area del benessere cardio-metabolico vi sono il Riso Rosso Fermentato, la Berberina, i Fitosteroli, gli Acidi Grassi Polinsaturi, i Beta-Glucani e il Carciofo. Un effetto positivo nell'area del benessere cardio-metabolico è associato, in base alla letteratura scientifica, anche con riferimento ai Probiotici e all'estratto di Bergamotto.

## *Riso Rosso Fermentato*

La monacolina K, una molecola con una struttura chimica identica alla lovastatina, è il componente più efficace degli estratti di riso rosso fermentato da *Monascus Purpureus* (un fungo) che contengono anche steroli, isoflavoni, acidi grassi monoinsaturi. La monacolina K, attraverso

l'inibizione dell'enzima HMGCoA reduttasi, riduce la sintesi del colesterolo, come confermato da diversi studi (8,9).

La monacolina K è caratterizzata da una maggiore biodisponibilità rispetto alla forma farmaceutica tipica (lovastatina). A parità di dosaggio, la monacolina K esercita un effetto ipocolesterolemizzante maggiore della statina, ottenendo quindi un effetto di riduzione del colesterolo significativo a dosaggi inferiori rispetto al farmaco. Si ha, inoltre, un minor rischio di effetti collaterali, a fronte di una maggiore compliance al trattamento (10).

Il rapporto di tipo causa-effetto tra il consumo di monacolina K da riso rosso fermentato e il mantenimento dei livelli normali di colesterolo LDL è stato riconosciuto dall'EFSA, per un dosaggio giornaliero di 10 mg di monacolina (11). Di recente, EFSA ha ricevuto dalla Commissione europea il mandato per valutare la sicurezza della monacolina nel riso rosso fermentato ed è attesa la sua opinione in proposito.

### Berberina

Contenuta nelle radici, nel rizoma e nella corteccia delle piante della specie *Berberis ristata* o *Berberis vulgare*, la berberina è un alcaloide il cui effetto di controllo della colesterolemia è stato studiato e caratterizzato (12).

Secondo quanto riportato nella Circolare del Ministero della Salute del 19/05/2010, l'apporto della sostanza con le quantità di assunzione giornaliera consigliate in etichetta ammonta a 500 mg. Gli effetti fisiologici ammissibili sono relativi al controllo del colesterolo e dei trigliceridi plasmatici.

Ciò premesso, la sostanza è stata rivalutata in relazione ai livelli di sicurezza, alla luce delle evidenze attualmente disponibili, compreso un recente lavoro (13). Si è concluso che gli attuali livelli di impiego della berberina negli integratori sono sicuri per finalità fisiologiche. Resta fermo che le imprese devono farsi carico di valutare adeguatamente il livello di sicurezza di integratori alimentari contenenti berberina in associazione con altre sostanze sinergiche per lo stesso effetto fisiologico prima della loro notifica e immissione in commercio.

### Fitosteroli

I fitosteroli, o steroli vegetali, sono composti naturalmente presenti negli alimenti di origine vegetale. Con una struttura molecolare molto simile a quella del colesterolo, ne riducono l'assorbimento a livello intestinale, principalmente sostituendosi al colesterolo stesso come componenti delle micelle miste (14).

L'effetto ipocolesterolemizzante è dose-dipendente, ed è significativo a partire da 1,5 g/die, mentre dosaggi superiori ai 3 g/die non sembrano comportare benefici aggiuntivi. L'EFSA ha approvato per gli steroli di origine vegetale *claim* sia di tipo funzionale (si parla di "mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue" e l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di almeno 0,8 g) che di riduzione dei fattori di rischio (si parla di "riduzione della colesterolemia" e l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 1,5-3 g di steroli vegetali). La riduzione della colesterolemia è compresa tra il 7% e il 10% con un'assunzione di 1,5-2,4 g/die di steroli vegetali, e tra il 10% e il 12,5% per un apporto di 2,5-3 g/die (15). Si è visto, però, che i maggiori benefici sono associati ad un'assunzione protratta nel tempo e che la sospensione del trattamento dopo un limitato periodo di

assunzione comporta il ritorno ai valori plasmatici basali di colesterolo.

### Acidi Grassi Polinsaturi

Tra i composti per i quali EFSA ha approvato l'utilizzo di *claim* di salute associati al profilo lipidico ci sono anche i grassi insaturi, in relazione sia al mantenimento di livelli normali che alla riduzione della colesterolemia. L'effetto di contribuire al mantenimento dei normali livelli di colesterolo nel sangue è stato invece attribuito sia all'acido linoleico, il precursore a 18 atomi di carbonio della serie omega-6, che all'acido alfa-linolenico, precursore della serie omega-3.

Per contribuire invece al mantenimento dei livelli normali di trigliceridi nel sangue, sono necessari 2 g/die di EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico) o del solo DHA.

Sulla base delle evidenze disponibili EFSA ha autorizzato il *claim* relativo al mantenimento dei normali livelli di trigliceridi nel sangue per prodotti che apportano almeno 2 g/die di EPA e DHA in combinazione o del solo DHA, stabilendo che per integratori e alimenti fortificati i benefici si ottengono con un consumo giornaliero di 5 g (16).

### Beta-Glucani

I beta-glucani (1-3, 1-4 beta-D-glucani) sono dei polisaccaridi presenti nella crusca delle cariossidi dei cereali, soprattutto in quella dell'orzo e dell'avena. Grazie alla solubilità e all'elevato peso molecolare, in presenza di acqua i beta-glucani formano una massa viscosa in grado di condizionare diverse funzioni dell'organismo (17).

Recenti studi controllati hanno dimostrato la capacità dei beta-glucani, a dosaggi dell'ordine di 3 g al giorno, di ridurre la colesterolemia LDL del 5-6% circa, grazie ad un meccanismo d'azione legato ad effetti sull'assorbimento o sull'escrezione fecale del colesterolo o degli altri grassi alimentari (18). In Europa il parere positivo dell'EFSA è stato espresso in merito a *claim* sia funzionali e sia di riduzione di un fattore di rischio, che consentono di fare riferimento sia al "mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue" e sia di "riduzione della colesterolemia" (e della conseguente riduzione del rischio coronarico). In entrambi i casi l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 3 g di beta-glucani da avena, crusca d'avena, orzo o crusca d'orzo o da miscele di tali beta-glucani (19).

### Carciofo (*Cynara cardunculus* subsp. *flavescens* Wiklund)

La supplementazione con estratto di foglie di carciofo (ALE= *Artichoke Leaf Extract*) è stata associata ad una significativa riduzione nell'uomo sia del colesterolo totale che del colesterolo LDL e dei trigliceridi(20). Inoltre, l'estratto sembra essere utile anche nell'aumentare il colesterolo HDL-C, a condizione che i livelli basali di colesterolo totale o il colesterolo HDL basale non siano troppo alti. Sebbene il meccanismo d'azione che spieghi l'effetto di aumento dell'HDL non sia ben noto, quello più probabile è correlato al contenuto polifenolico del carciofo, in particolare all'acido clorogenico (21). Inoltre, il carciofo è ricco in flavonoidi, tra cui la luteolina, per i quali sono state dimostrate le proprietà antiossidanti in vitro nei confronti del colesterolo LDL (22). Si è visto anche che la luteolina da estratto di carciofo ha un effetto indiretto di modulazione dell'attività di HMGCoA-reduttasi (23). Questi risultati indicano che l'ALE potrebbe rappresentare una potenziale opzione di trattamento nella gestione dell'ipercolesterolemia moderata, tuttavia sono necessari ulteriori studi che

confermino i risultati clinici favorevoli. Attualmente la sostanza è al vaglio dell'EFSA ed i *claims* relativi all'azione sulla salute del cuore e sui lipidi nel sangue risultano *pending* (24).

Nella lista delle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" del Ministero della Salute al carciofo è associato l'effetto fisiologico "metabolismo dei lipidi" (vedere la tabella 2 allegata).

### Probiotici

Nelle linee guida sui probiotici dell'Organizzazione Mondiale della Gastroenterologia (25) sono riportati molteplici benefici dei probiotici che, in relazione alla complessità intestinale, interessano non soltanto patologie dell'apparato digerente ma anche malattie a livello sistemico. Recenti evidenze, in particolare, hanno suggerito che una perdita di equilibrio di questo sistema può associarsi alla presenza di patologie cardiovascolari e metaboliche sistemiche (26, 27). Inoltre, diversi studi hanno indagato la possibilità di modulare, per mezzo di probiotici, la microflora intestinale quale *target* per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e della sindrome metabolica (28).

Studi clinici sull'uomo hanno dimostrato, ad esempio, l'efficacia di diversi batteri lattici, tra cui il *Bifidobacterium Longum BB536* (29), nella riduzione dei livelli di colesterolemia, attraverso l'idrolisi dei sali biliari legati ad esso (30) che ne comporta un ridotto assorbimento nel lume intestinale.

### Bergamotto

Diversi studi hanno sottolineato la correlazione tra una dieta ricca in flavonoidi e la riduzione del rischio cardiovascolare. In particolare, l'estratto concentrato di polifenoli di *Citrus Bergamia Risso* (BPF = *Bergamot Polyphenolic Fraction*), frutto comunemente noto come Bergamotto, ha attratto considerevole attenzione grazie alla sua peculiare composizione in flavonoidi, quali i glicosidi flavonoidici neoeritrocina, neoesperidina e naringina. Diversi studi hanno riportato le proprietà benefiche dei frutti di Bergamotto (31, 32) evidenziando la validità dell'approccio nutraceutico. In particolare, si è visto che la supplementazione con polifenoli derivanti dal suo succo è in grado di ridurre i lipidi plasmatici e di migliorare il profilo lipoproteico in pazienti con iperlipidemia moderata (33), inibendo l'attività della HMG-CoA reduttasi. Gli effetti ipolipidemici possono essere dovuti alla presenza, oltre che dei flavonoidi, anche di pectine e acido ascorbico, che hanno un alto potenziale antiossidante e possono interferire con il metabolismo del colesterolo (34). Si è osservata, inoltre, la riduzione della glicemia a digiuno (27).

I polifenoli contenuti nei derivati del Bergamotto sembrano, quindi, modulare positivamente i diversi meccanismi coinvolti nella regolazione del metabolismo dei grassi, del colesterolo e dei carboidrati (35), suggerendo il loro ruolo protettivo nella riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti con sindrome metabolica (36).

**Tabella 1: Ingredienti che presentano il *claim* ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012**

AREA CARDIO-METABOLICA		
INGREDIENTI	DOSE	CLAIM Reg. 432/2012
Monacolina K	10 mg/die	Mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue
Fitosteroli	0,8 g/die 1,5-3 g/die	Mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue Riduzione della colesterolemia
Acido linoleico e alfa-linoleico	10g/die per l'acido linoleico e 2g/di per l'acido alfa-linoleico	Mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue
Acidi Grassi Polinsaturi (EPA e DHA)	2 g/die	Mantenimento dei normali livelli di trigliceridi nel sangue
Beta-Glucani	3 g/die	Mantenimento dei livelli normali di colesterolo nel sangue Riduzione della colesterolemia

**Tabella 2: Ingrediente presente nella lista delle “Sostanze e preparati vegetali ammessi” del Ministero della Salute**

AREA CARDIO-METABOLICA	
INGREDIENTE	EFFETTO FISILOGICO DI CUI ALL'ALLEGATO 1 DM 9 LUGLIO 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 “Sostanze e preparati vegetali ammessi”
<i>Cynara cardunculus subsp. flavescens</i> Wiklund	Foglie: Metabolismo dei lipidi

Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.



## Bibliografia

1. [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).
2. Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Pilotto L, Giampaoli S, a nome del Gruppo di Ricerca del Progetto Cuore. Omogeneità delle carte del rischio del Progetto Cuore per la valutazione della mortalità cardiovascolare e le carte del Progetto Score. *G Ital Cardiol.* 2010; 11(2):148-153.
3. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Sega R, Cesana G e Giampaoli S, per il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità.* 2004; 40(4):393-399.
4. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D, on behalf of The Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998–2012. *European journal of preventive cardiology.* 2015; 22(2 Suppl):9-37.
5. O'Flaherty M, Bandosz P, Critchley J, Capewell S, Guzman-Castillo M, Aspelund T, Bennett K, Kabir Z, Björck L, Bruthans J, Hotchkiss JW, Hughes J, Laatikainen T, Palmieri L, Zdrojewski T, a nome di Euroheart II Steering Group. Exploring potential mortality reductions in 9 European countries by improving diet and lifestyle: A modelling approach. *Int J Cardiol.* 2016; 207:286-91.
6. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C3, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Jan; 27(1):2-17.
7. Waxman A. Prevention of chronic diseases: WHO global strategy on diet, physical activity and health. *Food Nutr Bull.* 2003 Sep; 24(3):281-4.
8. Man et al. Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2002 Apr; 233(1-2):153-8.
9. Lin CC et al. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *European Journal of Endocrinology.* 2005 Nov; 153(5):679-86.
10. Becker DJ et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 Jun 16;150(12):830-9, W147-9.
11. *EFSA Journal.* 2011; 9(7):2304.
12. Pirillo A et al. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis.* 2015 Dec; 243(2):449-61.
13. Kheir, M.M., et al. Acute toxicity of berberine and its correlation with the blood concentration in mice. *Food Chem Toxicol.* 2010, in press.

14. Marangoni F, Poli A. *Phytosterols and cardiovascular health. Pharmacol Res.* 2010 Mar; 61(3):193-9. doi: 10.1016/j.phrs.2010.01.001. Epub 2010 Jan 11. Review.
15. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); *Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal.* 2012; 10: 2693. [13 pp.].
16. *Commission Regulation (EU) No 536/2013 of 11 June 2013 amending Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. Off J Eur Union.* 2013; 160: 4-8.
17. Wood PJ, Tosh SM. *Concerning the effects of oat and barley beta-glucan and molecular weight on blood lipids. Br J Nutr.* 2008; 99: 691.
18. Zhu X, Sun X, Wang M, et al. *Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25: 714-23.
19. *European Parliament and the Council. "Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006..." Off J Eur Union.* 2011; 50: 18-63.
20. Sahebkar A. et al. *Lipid-lowering activity of artichoke extracts: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Jun 13:1-8.
21. Rondanelli M. et al. *MediterrAsian Diet Products That Could Raise HDL-Cholesterol: A Systematic Review. Biomed Res Int.* 2016;2016:2025687.
22. Brown JE et al. *Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation in vitro. Free Radic Res.* 1998 Sep;29(3):247-55.
23. Gebhardt R. *Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (Cynarascolymus L.) extracts, J Pharmacol Exp Ther.* 1998 Sep;286(3):1122-8.
24. *Consolidated list of article 13 health claims, list of references received by EFSA part 4, IDS 3001-4705, April 2011.*
25. *World Gastroenterology Organization Global guidelines: Probiotics and Prebiotics. February 2017.*
26. Yoo JY, Kim SS. *Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. Nutrients.* 2016 Mar 18; 8(3):173.
27. Nagpal R et al. *Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation. Benef Microbes.* 2016;7(2):181-94.
28. Thushara RM et al. *Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. FoodFunct.* 2016; 7 (2): 632-642.
29. Andrade S. et al. *Effect of fermented milk containing Lactobacillus acidophilus and*

*Bifidobacterium longum* on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol. *J Dairy Res.* 2009; 76 (4): 469-474.

30. Grill et al. Purification and Characterization of Conjugated Bile Salt Hydrolase from *Bifidobacterium longum* BB536. *Appl Environ Microbiol.* 1995 Jul;61(7):2577-82.
31. Giglio RV et al. The effect of bergamot on dyslipidemia. *Phytomedicine.* 2016 Oct 15;23(11):1175-81.
32. Gliozzi M. et al., Bergamot Polyphenols: Pleiotropic Players in the treatment of metabolic syndrome, *J Metabolic Syndr* 2014, 3:2.
33. Mannucci C et al. Clinical Pharmacology of Citrus bergamia: A Systematic Review. *Phytother Res.* 2017 Jan;31(1):27-39.
34. Cappello AR et al. Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) Flavonoids and Their Potential Benefits in Human Hyperlipidemia and Atherosclerosis: an Overview. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(8):619-29.
35. Walker R. et al., The use of Bergamot- derived polyphenol fraction in cardiometabolic risk prevention and its possible mechanism of action, *Polyphenols in Human Health and Disease*, 2013 (Vol. 2, pp. 1087-1105).
36. Gliozzi M. et al., The effect of Bergamot-derived polyphenolic fraction on LDL small dense particles and non alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome, *Advances in Biological Chemistry*, 2014, 4, 129-137.

## 3.2 Area muscolo-scheletrica

L'osteopenia è una condizione cronica caratterizzata da una riduzione della densità e della massa ossea che, se non riconosciuta ed adeguatamente trattata, può progredire fino all'osteoporosi e determinare un aumentato rischio di fratture ossee. La maggior parte dei casi di osteopenia si verifica nei soggetti anziani ed in particolare nelle donne in post-menopausa in cui la perdita di massa ossea è legata alla riduzione dei livelli di estrogeni. Tuttavia esistono diversi fattori in grado di determinare o peggiorare un quadro di osteopenia.

### *Epidemiologia dell'osteopenia e dell'osteoporosi*

L'osteopenia e l'osteoporosi, rappresentano un grosso problema sanitario, che affligge approssimativamente metà delle donne e un quarto degli uomini sopra i cinquant'anni, per un costo stimato di oltre 10 miliardi nei soli Stati Uniti. Dal momento che l'età media della popolazione è in aumento, la diagnosi, il trattamento ed il monitoraggio di tali condizioni patologiche diventerà un tema sempre più importante da valutare. Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne e 1 milione di uomini affetti da osteoporosi e una recente ricerca condotta dalla Fondazione per l'Osteoporosi Piemonte Onlus in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Città della Salute e della Scienza" di Torino ha evidenziato una prevalenza dell'80% nelle donne studiate. In particolare delle 995 donne esaminate il 33% presentava un quadro di osteoporosi mentre il 47% di osteopenia.

### *Osteopenia e fratture: un'emergenza sanitaria*

Nella popolazione italiana con oltre 50 anni d'età il numero di fratture di femore in un anno supera le 90.000. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti con oltre 65 anni d'età di entrambi i sessi. Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano entro un anno dalla frattura, un tasso di mortalità del 15-30%. Tra gli anziani le fratture osteoporotiche sono una delle maggiori cause di mortalità, la cui incidenza è sostanzialmente sovrapponibile a quella per ictus e carcinoma mammario e superiore di 4 volte a quella per carcinoma endometriale. Il 50% delle donne con frattura di femore presenta, inoltre, una consistente riduzione del livello di autosufficienza che, in circa il 20% dei casi, comporta l'istituzionalizzazione a lungo termine.

### *Fattori di rischio per osteoporosi e/o fratture osteoporotiche*

Fattori di rischio:

- età
- sesso
- basso indice di massa corporea
- fratture pregresse
- familiarità
- fumo

- alcool (3 o più unità al giorno)
- carenza di vitamina D
- menopausa prima dei 45 anni
- ridotta attività fisica
- immobilizzazione protratta
- ridotto introito di calcio
- eccessivo introito di sodio
- trapianti
- malattie associate ad osteoporosi (endocrine, genetiche, neurologiche ecc.)
- farmaci (glucocorticoidi, inibitori delle aromatasi, anticoagulanti ecc.)

L'indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo abbastanza accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la sua densità minerale (*bone mineral density* o BMD). Per l'OMS la densitometria ossea rappresenta il test diagnostico di elezione per la valutazione del grado di osteopenia e del conseguente rischio di fratture. L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score) rispetto alla popolazione sana di riferimento.

Nell'interpretare i risultati della BMD vengono adottate le seguenti definizioni:

- la BMD normale è definita da un T-score compreso fra +2,5 e -1,0 DS;
- l'osteopenia (bassa BMD) è definita ad un T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS;
- l'osteoporosi è definita da un T-score inferiore a -2,5 DS;
- l'osteoporosi conclamata è definita da un T-score inferiore a -2,5 DS e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

È importante sottolineare che la maggior parte delle fratture si verificano in donne i cui valori di BMD sono all'interno del range osteopenico (T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS) piuttosto che osteoporotico.

### *Trattamento e prevenzione*

Nonostante la crescente prevalenza e i progressi della farmacoterapia, la maggior parte dei pazienti con osteopenia e osteoporosi non vengono trattati adeguatamente. Il trattamento farmacologico, considerati gli effetti collaterali associati ad un uso prolungato delle terapie attualmente disponibili a base di estrogeni o androgeni e bisfosfonati, deve essere considerato solo per i pazienti con osteoporosi e per i pazienti con osteopenia ad alto rischio di fratture.

La prevenzione dell'osteoporosi consiste in interventi non farmacologici e nell'eliminazione di fattori di rischio modificabili. I pazienti con osteopenia dovrebbero adottare uno stile di vita adeguato che comprenda l'esercizio fisico regolare, la moderazione nell'uso di alcool, la cessazione del fumo.

*FOCUS SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'OSTEOPOROSI*  
(Fonte Ministero della Salute)

Un trattamento anti-osteoporosi va instaurato:

- in chi abbia presentato una frattura dell'anca o vertebrale
- in presenza di T-score  $\leq 2,5$  a livello del collo femorale o delle vertebre lombari
- nelle donne in post-menopausa e negli uomini con più di 50 anni che presentino osteopenia (T-score compreso tra -1,0 e -2,5)

I trattamenti per l'osteoporosi comprendono:

- farmaci antirassorbitivi come i bifosfonati (alendronato, ibandronato, risedronato, acido zoledronico)
- SERM (modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni, quali il raloxifene), la terapia ormonale sostitutiva
- farmaci anabolici come il Teriparatide
- farmaci con doppio meccanismo d'azione (antirassorbitivi e anabolici come il Ranelato di Stronzio)
- gli anticorpi monoclonali come l'inibitore del RANK-L (denosumab)

Il trattamento viene effettuato in genere per 3-5 anni consecutivi. Sarà in seguito il medico, sulla base delle caratteristiche individuali del paziente, a decidere se prostrarlo ulteriormente.

*L'integrazione alimentare: ingredienti chiave*

Una corretta alimentazione, inoltre, è uno dei metodi di prevenzione più importanti per l'osteopenia; oltre al calcio e alla vitamina D, un'adeguata assunzione di altri elementi minerali (fosforo, magnesio, potassio, rame, zinco) e vitamine (vitamina C, vitamina K) è stata associata ad un miglioramento della salute delle ossa.

*Claim ammesso: "è necessario per il mantenimento di ossa normali"*

- autorizzato per il calcio

*Claim ammesso: "contribuisce al mantenimento di ossa normali"*

- autorizzato per il fosforo, il magnesio, la vitamina D, la vitamina K e lo zinco

*Claim ammesso: "contribuisce alla normale funzione muscolare"*

- autorizzato per il potassio

*Claim ammesso: "Contribuisce al mantenimento di tessuti connettivi normali"*

- autorizzato per il rame

*Claim ammessi: "contribuisce alla normale formazione del collagene per la normale"*

*funzione delle cartilagini e contribuisce alla normale formazione del collagene per la normale funzione delle ossa”*

- autorizzato per la vitamina C

### Calcio

Il calcio è un minerale molto importante per il nostro organismo, soprattutto per la salute delle ossa, tanto che una sua carenza ne fa aumentare la fragilità. Per tale motivo è necessario garantirne un adeguato apporto giornaliero. Le principali fonti di calcio sono rappresentate dal latte e i suoi derivati e, tra gli alimenti di origine vegetale, ne sono molto ricchi il tofu, gli spinaci, le cime di rapa e altri ortaggi a foglia verde, come il cavolo verde. L’assunzione media giornaliera di calcio da parte della popolazione può risultare facilmente insufficiente, specie in età senile. Infatti, il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell’età e di determinate condizioni (Tabella 1).

**Tabella 1: LARN per il calcio, fabbisogno medio (AR)**

LATTANTI	6-12 mesi	nd
<b>BAMBINI - ADOLESCENTI</b>		
	1-3 anni	500
	4-6 anni	700
	7-10 anni	900
Maschi	11-14 anni	1100
	15-17 anni	1100
Femmine	11-14 anni	1100
	15-17 anni	1000
<b>ADULTI</b>		
Maschi	18-19 anni	800
	30-59 anni	800
	60-74 anni	1000
	≥75 anni	1000
Femmine	18-29 anni	800
	30-59 anni	800
	60-74 anni	1000
	≥75 anni	1000
GRAVIDANZA		1000
ALLATTAMENTO		800

È importante, ove possibile, correggere il ridotto introito di calcio con un approccio alimentare adeguato. Le eventuali dosi consigliabili di supplementi di calcio vanno commisurate al grado di carenza alimentare (in genere comunque non sono opportune dosi superiori ai 500-600 mg/die).

*L'European Menopause and Andropause Society (EMAS)* evidenzia l'importanza di un adeguato apporto di calcio per la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne anziane. Dopo la menopausa, le donne dovrebbero assumere da 700 a 1.200 mg/die di calcio, preferibilmente attraverso l'alimentazione. Troppo poco calcio aumenta il rischio di fratture, mentre una quantità eccessiva può essere pericolosa.

Le evidenze scientifiche della supplementazione con solo calcio hanno dimostrato che questo è in grado di produrre modesti incrementi densitometrici in soggetti con apporto carente ed in menopausa da oltre 5 anni. Con la somministrazione di solo calcio è stata riportata, ma non da tutti, una lieve riduzione del rischio di fratture, in particolare negli anziani, ma la documentazione più convincente di efficacia contro il rischio di fratture ossee si ottiene quando il calcio è somministrato in associazione alla vitamina D.

Va ricordato poi anche il rischio di calcolosi renale che può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio, mentre si riduce con una dieta ricca di calcio. Consumare troppo calcio, ad esempio 2g al giorno, può aumentare il rischio di malattie renali. Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è stato messo in discussione per un possibile incremento del rischio cardiovascolare.

Si raccomanda pertanto di tentare sempre di garantire con la dieta un apporto adeguato di calcio, ricorrendo ai supplementi solo quando ciò non risulti possibile e solo sino al raggiungimento del fabbisogno giornaliero.

### [Vitamina D](#)

La vitamina D è direttamente coinvolta in numerosi processi che si svolgono a diversi livelli in tutto l'organismo, il suo ruolo è quindi di grande importanza tanto che bassi livelli ematici di questa sostanza sono correlati ad un aumento del rischio di mortalità.

L'organismo sintetizza vitamina D a partire dal colesterolo attraverso un processo mediato dall'azione dei raggi solari.

Lo scarso apporto di vitamina D è un problema di grande rilevanza medica e di salute pubblica: condizioni di carenza sono riscontrabili in tutti i Paesi, tra tutti i gruppi etnici e in ogni fascia di età.

La vitamina D svolge molte azioni benefiche nel nostro organismo: assicura il corretto assorbimento e mantenimento di calcio e fosforo utili per la salute delle ossa, riduce la crescita delle cellule tumorali, migliora la forza muscolare e partecipa nel controllo della risposta immunitaria. Pertanto la vitamina D è fondamentale nella prevenzione di processi patologici come osteoporosi, malattie cardiovascolari, alcune forme tumorali, sclerosi multipla, diabete di tipo 1 ed anche malattie infettive.

La vitamina D migliora le azioni benefiche nel nostro organismo relative al tessuto osseo, questo processo è di vitale importanza per una corretta crescita e ricambio osseo, rappresenta inoltre un fattore chiave nella terza età quando la produzione naturale di vitamina D si riduce e le abitudini di vita e alimentari oltre alla presenza di patologie concomitanti spesso determinano una condizione di



ipovitaminosi D. In quest'ottica la supplementazione con vitamina D rappresenta uno strumento di prevenzione per una fascia della popolazione particolarmente sensibile.

Le due più importanti forme nelle quali la vitamina D si può trovare sono la vitamina D2 (ergocalciferolo) e la vitamina D3 (colecalfiferolo), entrambe le forme hanno attività biologica molto simile. Il colecalfiferolo (D3), derivante dal colesterolo, è sintetizzato negli organismi animali, mentre l'ergocalciferolo (D2) è di provenienza vegetale.

La vitamina D è stata oggetto di una ricerca clinica da parte del *Glucocorticoid Induced Osteoporosis Skeletal Endocrinology Group* (GIOSEG) che ha redatto il documento "La vitamina D: un ormone essenziale per la salute scheletrica", valutato e approvato da tutti gli oltre 200 membri.

Il documento è basato sulle più recenti evidenze scientifiche ed è disponibile per la consultazione sul sito internet del GIOSEG.

### [Curcuma nel trattamento dell'osteopenia](#)

Dalla radice di curcuma (*Curcuma Longa L.*), una spezia molto diffusa nella cucina indiana, si estraggono alcuni composti polifenolici (curcumina, demetossi-curcumina, bis-demetossi-curcumina) tra cui la curcumina è quella più abbondante (circa il 77% del contenuto in polifenoli) e con maggiore attività biologica. Numerosi studi in vitro e su animali ne hanno evidenziato l'attività antiossidante, antitumorigena, antinfiammatoria ed antinfettiva, rendendola di fatto oggetto di numerose sperimentazioni anche sull'uomo.

Alcuni studi si sono focalizzati nell'evidenziare un possibile ruolo della curcumina nel mantenimento del benessere osseo con risultati promettenti seppur ancora non conclusivi.

### [Studi in vitro](#)

La curcumina agisce su diversi meccanismi legati all'omeostasi ossea, tra cui l'attivazione e la differenziazione degli osteoclasti. In diversi studi in vitro la curcumina, con un meccanismo dose-dipendente, ha stimolato l'apoptosi degli osteoclasti inibendo il fattore di trascrizione NF-kB (complesso proteico funzionante come fattore di trascrizione, presente in una grande varietà di cellule) che ha un ruolo chiave nel determinare la sopravvivenza di questa linea cellulare. Inoltre, la curcumina agisce sul recettore RANK (recettore di membrana a cui si lega RANKL, proteina coinvolta nella regolazione dell'attivazione degli osteoclasti) che ha un ruolo determinante nell'osteoclastogenesi.

### [Studi in vivo](#)

Gli studi condotti su animali hanno dato risultati contrastanti riguardo l'efficacia della curcumina nel mantenimento dell'omeostasi calcica e prevenzione dell'osteopenia.

In uno studio su topi con osteopenia secondaria e diabete insulino-dipendente, la somministrazione di curcumina (120 mg al giorno per 14 giorni) ha dimostrato di ridurre il numero degli osteoclasti a livello femorale ed i livelli di deossipiridinolina urinaria, marker dell'aumentato metabolismo osseo, indicando un minore rimaneggiamento del tessuto osseo. Inoltre si è anche dimostrata una riduzione dei livelli di attività di alcuni marcatori del riassorbimento osseo come catepsina K (una cistein-proteasi secreta selettivamente dagli osteoclasti durante il riassorbimento osseo) e TRAP (fosfatasi

acida tartrato-resistente).

Contrastanti sono invece i risultati su topi ovariectomizzati (per simulare il calo di estrogeni della fase post-menopausale) in cui la somministrazione di curcumina (10 mg/kg al giorno per 4 settimane) ha leggermente migliorato la formazione dell'osso spongioso rispetto al gruppo di topi ovariectomizzati non trattati, ma non ha incrementato la mineralizzazione ossea né migliorato le proprietà meccaniche del collo femorale rispetto al gruppo di controllo. In uno studio più lungo invece, la somministrazione di 15 mg al giorno di curcumina per 6 mesi, ha dimostrato di aumentare lo spessore e la resistenza femorale nei topi ovariectomizzati trattati.

Oltre al calo estrogenico secondario alla menopausa, anche i glucocorticosteroidi possono causare uno squilibrio dell'omeostasi ossea, attraverso l'inibizione dell'osteoblastogenesi e l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti. Uno studio su topi trattati con glucocorticosteroidi, ha messo in evidenza un'aumentata espressione di MMP-9 negli osteoclasti ed un conseguente incremento dell'osteoclastogenesi. MMP-9 è un'endopeptidasi dipendente da zinco che partecipa a una varietà di processi biochimici fisiologici. In particolare, nell'osso, MMP-9 è prodotto dagli osteoclasti ed ha un ruolo importante nella degradazione della matrice extracellulare e quindi del riassorbimento osseo. La curcumina (200 mg/kg per 12 settimane) somministrata ai topi trattati con glucocorticosteroidi (desametasone) ha mostrato un effetto inibitorio su MMP-9 e di conseguenza sul riassorbimento osseo.

### Studi sull'uomo

Nonostante i promettenti risultati dimostrati dalla curcumina il suo utilizzo clinico è ostacolato dalla sua bassa solubilità e stabilità fisico-chimica che la rende scarsamente biodisponibile dopo la somministrazione orale. Una formulazione in grado di superare tale ostacolo (curcumina fitosoma) è stata utilizzata al dosaggio di 1 g al giorno per 6 mesi in 57 donne con osteopenia (T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS) e senza altre comorbidità. La densità ossea delle partecipanti allo studio, divise in due gruppi (29 supplementate con curcumina fitosoma; 28 senza supplementazione), è stata valutata a distanza di 3 e 6 mesi di trattamento. Nel gruppo supplementato si è osservato un miglioramento della densità ossea analizzata mediante osteosonografia a livello del calcagno, delle dita della mano e della mascella.

Gli studi volti a stabilire un possibile ruolo della curcumina nel mantenimento dell'omeostasi del tessuto osseo sembrano indicare, seppur in maniera non conclusiva, un possibile effetto positivo sul turnover cellulare osseo agendo in modo da favorire la promozione dell'attività osteoblastica (sintesi di nuovo tessuto osseo) e riducendo quella osteoclastica (depauperamento osseo). In particolare, sembrano essere molto promettenti gli studi sull'uomo in cui l'utilizzo della forma di curcumina fitosoma, superando l'ostacolo della scarsa biodisponibilità delle formulazioni orali di curcumina, ha dimostrato un effetto positivo nel miglioramento della densità ossea in soggetti con osteopenia.

Se confermati da ulteriori studi sull'uomo, gli effetti della curcumina nel mantenimento del benessere osseo e nella prevenzione del rischio di osteopenia potrebbero essere molto interessanti nelle strategie di prevenzione nutrizionale o nell'integrazione alle terapie farmacologiche dell'osteoporosi.

**Tabella 1: Ingredienti che presentano il *claim* ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012**

AREA MUSCOLO-SCHELETRICA	
INGREDIENTI	CLAIM Reg. 432/2012
Calcio	Il calcio è necessario per il mantenimento di ossa normali
Fosforo, Magnesio, Vitamina D, Vitamina K, Zinco	Contribuisce al mantenimento di ossa normali
Potassio	Contribuisce alla normale funzione muscolare
Rame	Contribuisce al mantenimento di tessuti connettivi normali
Vitamina C	Contribuisce alla normale formazione del collagene per la normale funzione delle cartilagini Contribuisce alla normale formazione del collagene per la normale funzione delle ossa

*Nota: Le indicazioni riportate in tabella possono essere impiegate solo per un alimento che è almeno una fonte degli ingredienti indicati come specificato nell'indicazione «FONTE DI [NOME DELLA O DELLE VITAMINE] E/O [NOME DEL O DEI MINERALI]» di cui all'allegato del Regolamento Europeo n. 1924/2006*

**Tabella 2: Ingrediente presente nella lista delle “Sostanze e preparati vegetali ammessi” del Ministero della Salute**

AREA MUSCOLO-SCHELETRICA	
INGREDIENTE	EFFETTO FISILOGICO DI CUI ALL'ALLEGATO 1 DM 9 LUGLIO 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 “Sostanze e preparati vegetali ammessi”
<i>Curcuma longa L.</i>	Rizoma: Funzionalità articolare

*Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.*

## Bibliografia

1. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, Giusti A, Malavolta N, Minisola S, Osella G, Pedrazzoni M, Sinigaglia L, Viapiana O, Isaia GC, a nome della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS), Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi, *Reumatismo*. 2016; 68 (1): 1-42.
2. Triggiani L, Corona R, Barracchini A, Minisola G – 65th AAN ANNUAL MEETING – San Diego Convention Center 2013, Valutazione del deficit di Vitamina D in pazienti con disordini neurologici.
3. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamina D e cancro. *Frontiers in endocrinology*. 2013.
4. Beleza S, Santos AM, McEvoy B, Alves I, Martinho C, Cameron E, Shriver MD, Parra EJ, Rocha J. Individuazione dei tempi in cui è stata selezionata la pelle chiara negli europei. *Molecular Biology and Evolution*. 2013.
5. Ansemant T, Mahy S, Piroth C, Ornetti P, Ewing S, Guiland JC, Croisier D, Duvillard L, Chavanet P, Maillfert JF, Piroth L. Una severa ipovitaminosi D è correlata con l'aumento di markers dell'infiammazione in pazienti affetti da Hiv. *BMC Infect Dis*. 2013.
6. Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H, Kamrava SK, Shamspour N, Ghalehbaghi B, Behzadi AH. Supplementazione di vitamina d nel trattamento della dermatite atopica: uno studio clinico. *Journal of drugs in dermatology*. 2012.
7. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Edward L, Giovannucci EL, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Livelli elevati di vitamina d sono associati a ridotto rischio di morbo di Crohn – *Gastroenterology*. 2012.
8. Gabbay MAL, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effetti della vitamina D3, in aggiunta alla terapia insulinica, sul profilo immunologico e sulla funzionalità delle cellule  $\beta$  in soggetti con nuova diagnosi di diabete mellito di tipo I. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2012.
9. Lasco A, Catalano A, Benvenga S. Un singolo carico di vitamina D migliora la dismenorrea primaria: risultati di uno studio randomizzato, doppio-cieco, placebo controllato. *Archives of Internal Medicine*. 2012.
10. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, Jennings LC, Stewart AW, Priest PC, Florkowski CM, Livesey JH, Camargo CA and Scragg R. Effetto della supplementazione di vitamina D3 sulle infezioni del tratto respiratorio superiore in adulti sani. *JAMA*. 2012.
11. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, Ofori-Acquah SF, Ghosh S, Ogunbobode A, Rhodes J, Eckman JR, Dampier C, Tangpricha V. La terapia con alte dosi di vitamina D nel dolore cronico in bambini e adolescenti affetti da anemia falciforme: risultati di uno studio pilota, in doppio cieco, randomizzato. *British Journal of Haematology*. 2012.

12. *Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. I livelli sierici di 25(OH)D influenzano la risposta al trattamento con bisfosfonati nell'osteoporosi postmenopausale. Bone. 2012.*
13. *Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaara W, Geri G, Zahr N, Mariampillai K, Rosenzweig M, Carpentier W, Musset L, Piette JC, Six A, Klatzmann D, Saadoun D, Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N. Ripristino dell'equilibrio fra cellule T effettrici e regolatrici ed omeostasi delle cellule B attraverso supplementazione di vitamina D in pazienti affetti da Lupus eritematoso sistemico. Arthritis Research and Therapy. 2012.*
14. *Thomas GN, Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, Fischer JE, Grammer TB, Böhm BO, März W. Livelli di vitamina D predittivi di mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari in soggetti con sindrome metabolica. Diabetes Care. 2012.*
15. *Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. Reumatismo. 2011.*
16. *Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpfen JL, Rovers M, Bont L. La carenza di vitamina D si associa ad aumentato rischio di infezioni da virus respiratorio sinciziale. Pediatrics. 2011.*
17. *Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dustan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Grantham N, Ebeling PR, Daly RM. Concentrazioni sieriche di vitamina D, apporto di calcio e rischio di diabete di tipo 2. Diabetes Care. 2011.*
18. *Hoang MT, Delfna BS, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES. Associazione tra bassi livelli di vitamina D e depressione in una popolazione di adulti sani. Mayo Clinic Proceedings. 2011.*
19. *Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Supplementazione di vitamina D durante la gravidanza: trial clinico sulla sicurezza e sull'efficacia. Journal of Bone and Mineral Research. 2011.*
20. *Hornikx M, Lehouck A, Carremans C, Mathieu C, Muylaert I, Barbier V, Coosemans I, Van Remoortel H, Decramer M, Troosters T, Janssens W. Supplementazione di vitamina D durante la riabilitazione respiratoria nei pazienti con bpcO: uno studio interventistico. American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine. 2011.*
21. *Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effetti della supplementazione di vitamina D e calcio sulla funzionalità della cellula  $\beta$  pancreatica, sulla sensibilità insulinica e sulla glicemia in adulti ad alto rischio di diabete: trial controllato randomizzato "calcio e vitamina d per il diabete mellito" (caddm). The American Journal Of Clinical Nutrition. 2011.*
22. *Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, Peris K, Girolomoni GT. Stato vitaminico D in pazienti affetti da psoriasi cronica a placche. British Journal of Dermatology. 2011.*
23. *Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalenza dell'ipovitaminosi*

*D nelle donne anziane italiane: conseguenze cliniche e fattori di rischio. Osteoporosis International. 2003.*

24. *Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi. Reumatismo. 2016; 68 (1): 1-42*
25. *[http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?id=125&area=Malattie\\_delle\\_ossa\\_e\\_delle\\_articolazioni](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=125&area=Malattie_delle_ossa_e_delle_articolazioni)*
26. *D'Amelio P, Spertino E, Martino F, Isaia GC. Prevalence of Postmenopausal Osteoporosis in Italy and Validation of Decision Rules for Referring Women for Bone Densitometry. Calcified Tissue International. 2013 May; 92, Issue 5, pp 437–443.*
27. *Rohanizadeh R, Deng Y, Verron E. Therapeutic actions of curcumin in bone disorders. Bonekey Rep. 2016 Mar 2;5:793.*
28. *Hie M, Yamazaki M, Tsukamoto I. Curcumin suppresses increased bone resorption by inhibiting osteoclastogenesis in rats with streptozotocin-induced diabetes. Eur J Pharmacol. 2009 Oct 25; 621(1-3):1-9.*
29. *Kim WK, Ke K, Sul OJ, Kim HJ, Kim SH, Lee MH, Kim HJ, Kim SY, Chung HT, Choi HS. Curcumin protects against ovariectomy-induced bone loss and decreases osteoclastogenesis. J Cell Biochem. 2011 Nov; 112(11):3159-66.*
30. *Folwarczna J, Zych M, Trzeciak HI. Effects of curcumin on the skeletal system in rats. Pharmacol Rep. 2010 Sep-Oct; 62(5):900-9.*
31. *French DL, Muir JM, Webber CE. The ovariectomized, mature rat model of postmenopausal osteoporosis: an assessment of the bone sparing effects of curcumin. Phytomedicine. 2008 Dec; 15(12):1069-78.*
32. *Li G, Bu J, Zhu Y, Xiao X, Liang Z, Zhang R. Curcumin improves bone microarchitecture in glucocorticoid-induced secondary osteoporosis mice through the activation of microRNA-365 via regulating MMP-9. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Dec 1; 8(12):15684-95.*
33. *Riva A, Togni S, Giacomelli L, Franceschi F, Eggenhoffner R, Feragalli B, Belcaro G, Cacchio M, Shu H, Dugall M. Effects of a curcumin-based supplementation in asymptomatic subjects with low bone density: a preliminary 24-week supplement study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Apr; 21(7):1684-1689.*

### 3.3 Area benessere mentale e invecchiamento

L'utilizzo razionale dell'integrazione alimentare per il benessere cerebrale viene giustificata dall'evoluzione delle conoscenze legate alla neurogenesi. Tale processo, si riteneva fosse legato alla fase embrionale e dei primi anni di vita; è stato dimostrato, invece, avvenire in una certa misura anche nel cervello adulto. È noto inoltre che il cervello utilizza grandi quantità di ossigeno e di conseguenza produce molti radicali liberi, in grado di procurare danni a livello delle membrane cellulari caratterizzate da un'alta concentrazione di acidi grassi polinsaturi, ad elevato rischio ossidativo.

Nel cervello c'è una bassissima concentrazione di antiossidanti endogeni. Ad esempio i livelli di glutatione, di superossidodismutasi e di catalasi sono circa 1/5 rispetto a quelli del fegato. Di fatto, quindi, il cervello è per sua natura estremamente esposto allo stress ossidativo e di conseguenza invecchia più precocemente di altri tessuti, esponendo l'organismo alle conseguenti patologie neurodegenerative (declino cognitivo e demenza).

#### *Epidemiologia delle principali patologie neurodegenerative*

Negli ultimi anni le patologie neurodegenerative, e in particolare la malattia di Alzheimer (MA), stanno aumentando in maniera esponenziale nei Paesi industrializzati, e anche in quelli in via di sviluppo. Gli ultimi dati presentati dall'*Alzheimer Association* parlano di una continua crescita dei casi di Alzheimer; si stima che entro il 2050 nel mondo occidentale un anziano su tre sarà affetto da Alzheimer. Dato il concomitante aumento progressivo dell'età media della popolazione, tale prospettiva risulterà non sostenibile dal sistema sanitario.

#### *Fattori di rischio*

Fattori di rischio predisponenti

- sedentarietà
- carenze ed errori alimentari
- fattori di rischio cardiovascolare
- assenza di stimoli mentali

È assodato come un'adeguata quantità di idonei nutrienti sia in grado di promuovere le attività cerebrali, quali il miglioramento della memoria e delle funzioni cognitive e, persino, di ridurre il rischio di demenza e del morbo di Alzheimer.

#### *La prevenzione primaria*

Partendo dai fattori di rischio modificabili, l'alimentazione gioca un ruolo cruciale per la salute mentale; la sua importanza in ambito psichiatrico è paragonabile a quella che essa riveste nell'ambito della cardiologia, dell'endocrinologia e della gastroenterologia.

I modelli dietetici mediterranei (MDP) sono caratterizzati dal consumo di cereali integrali in grado di contenere i picchi glicemici, legumi, noci, verdure e frutta, in quantità e frequenza elevate. I MDP includono anche il consumo ridotto di pesce o di frutti di mare, di carni bianche e di uova, di piccole

quantità di pollame e di prodotti lattiero-caseari moderati a piccole quantità e di basso consumo di etanolo, di solito sotto forma di vino. La principale fonte di lipidi alimentari di MDP è l'olio di oliva e deve essere garantita un'adeguata assunzione di acqua quotidiana.

Resta tuttavia importante sottolineare che controllare i livelli di stress ossidativo, può comunque consentire di limitare la progressione del danno, quindi, i composti antiossidanti, contenuti in alcuni dei MDP (polifenoli, vitamine C, E, B12, folati e carotenoidi), possono contrastare gli effetti dannosi dello stress ossidativo nell'invecchiamento del cervello e, di conseguenza, ridurre il rischio di patologie neurodegenerative.

### *L'integrazione alimentare: ingredienti chiave*

Allo stato attuale, sono riconosciute numerose sostanze con un documentato effetto sulla funzione cerebrale cognitiva e psicologica. Dal registro redatto dalla *European Food Safety Authority* (EFSA) emerge che le indicazioni per il sostegno e mantenimento delle funzioni cognitive e psichiche normali possono essere impiegate in relazione a diverse sostanze.

#### *Claim ammesso: "contribuisce alla normale funzione cognitiva"*

- autorizzato per ferro, iodio e zinco

#### *Claim ammesso: "contribuisce al normale funzionamento del sistema nervoso"*

- autorizzato per biotina, iodio, magnesio, niacina, potassio, rame, riboflavina (vitamina B2), tiamina, vitamina B6, vitamina B12 e vitamina C

#### *Claim ammesso: "contribuisce a prestazioni mentali normali"*

- autorizzato per l'acido pantotenico (vitamina B5)

#### *Claim ammesso: "contribuisce alla normale funzione psicologica"*

- autorizzato per biotina, folato, magnesio, niacina, tiamina, vitamina B6, vitamina B12 e vitamina C

#### *Claim ammesso: "contribuisce al mantenimento della normale funzione cerebrale"*

- autorizzato per DHA a un dosaggio giornaliero di 250 mg, e l'assunzione giornaliera di 200mg di DHA da parte della madre contribuisce al normale sviluppo cerebrale nel feto e nei lattanti allattati al seno

Tra le sostanze vegetali presenti in formulazioni comunemente utilizzate nel trattamento del declino cognitivo (vedere la tabella 2 allegata), si citano:

- *Ginkgo biloba L.*: azione modulatrice sul microcircolo cerebrale. Alcune recenti metanalisi depongono a favore di un effetto positivo (in termini di performance cognitiva e disturbi comportamentali) dell'estratto di *ginkgo biloba* (EGB-761) in pazienti con declino cognitivo lieve o MD in particolare, sembra che l'impatto della terapia sia significativo per dosaggi superiori ai 200 mg/die. Tra le numerose sostanze contenute nel fitocomplesso di *ginkgo biloba*, le più importanti dal punto di vista farmacologico sono flavonoidi e lattoni triperitenici (gingkolidi e bilobalidi).



- *Curcuma longa L.*: effetto antiossidante e antinfiammatorio con miglioramento della perfusione cerebrale rilevati su test pre-clinici, con effetto protettivo sulla neuroinfiammazione che ha un ruolo chiave nell'origine e nello sviluppo della malattia di Alzheimer. Diversi studi in vitro hanno mostrato che la curcumina può inibire l'aggressione del peptide A $\beta$ , responsabile della formazione delle placche amiloidi, coinvolte nel declino cognitivo tipico della malattia di Alzheimer. Il legame della curcumina ad A $\beta$  è stato dimostrato anche in vivo (in modelli animali).
- *Camellia sinensis (L.) Kuntze e Theobroma cacao L.*: i monomeri epicatechine e catechine sono sempre più oggetto di studi per le loro capacità di interferire positivamente sulla fisiologia cerebrale con azione neuroprotettiva.

**Tabella 1: Ingredienti che presentano il *claim* ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012 e del Regolamento Europeo 440/2011**

AREA BENESSERE MENTALE E INVECCHIAMENTO		
	INGREDIENTI	CLAIM Reg. 432/2012
Deficit cognitivo e psicologico	Ferro, Iodio, Zinco	Contribuisce alla normale funzione cognitiva
	Biotina, Iodio, Magnesio, Niacina, Potassio, Rame, Riboflavina (Vitamina B2), Tiamina, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina C	Contribuisce al normale funzionamento del sistema nervoso
	Acido pantotenico (Vitamina B5)	Contribuisce a prestazioni mentali normali
	Biotina, Folato, Magnesio, Niacina, Tiamina, Vitamina B6, Vitamina B12, Vitamina C	Contribuisce alla normale funzione psicologica
	DHA 250 mg/die	Contribuisce al mantenimento della normale funzione cerebrale
	DHA 200 mg/die	L'assunzione di DHA da parte della madre contribuisce al normale sviluppo cerebrale nel feto e nei lattanti allattati al seno

*Nota: Le indicazioni relative alle vitamine e minerali riportati in tabella possono essere impiegate solo per un alimento che è almeno una fonte delle vitamine e minerali indicati come specificato nell'indicazione «FONTE DI [NOME DELLA O DELLE VITAMINE] E/O [NOME DEL O DEI MINERALI]» di cui all'allegato del Regolamento Europeo n. 1924/2006.*

**Tabella 2: Ingredienti presenti nella lista delle “Sostanze e preparati vegetali ammessi” del Ministero della Salute**

AREA BENESSERE MENTALE E INVECCHIAMENTO		
	INGREDIENTI	EFFETTI FISIOLGICI DI CUI ALL'ALLEGATO 1 DM 9 LUGLIO 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 “Sostanze e preparati vegetali ammessi”
Deficit cognitivo e psicologico	<i>Bacopa monnieri (L.) Wettst</i>	Erba e sommità fiorite: Memoria e funzioni cognitive. Benessere mentale
	<i>Camellia sinensis (L.) Kuntze</i>	Foglie: Antiossidante. Tónico (stanchezza fisica, mentale)
	<i>Curcuma longa L.</i>	Rizoma: Antiossidante
	<i>Ginkgo biloba L.</i>	Foglie: Antiossidante. Memoria e funzioni cognitive. Normale circolazione del sangue. Funzionalità del microcircolo
	<i>Panax ginseng C.A. Mey</i>	Radice: Antiossidante. Tónico-adattogeno. Tónico (stanchezza fisica, mentale)
	<i>Salvia officinalis L.</i>	Foglie e parti aeree: Antiossidante. Tónico (stanchezza fisica, mentale).
	<i>Theobroma cacao L.</i>	Seme: Antiossidante. Normale tono dell'umore

Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.

## Bibliografia

1. Jerome Sarris, PhD et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet Psychiatry*, January 2015 DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00051-0.
2. Brombo G, Bonetti F, Zuliani G. Nutraceuticals for maintenance of normal brain health and treatment of neurodegenerative diseases. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione*. 2017; 9 (1): 68-73.
3. Del Chierico F, Vernocchi P, Dalla piccola B, Putignani L. Mediterranean Diet and Health: Food Effects on Gut Microbiota and Disease Control. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15, 11678-11699; doi:10.3390/ijms150711678.
4. Darrick T. Balu and Irwin Lucki. Adult Hippocampal Neurogenesis: Regulation, Functional Implications, And Contribution to Disease Pathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009 March; 33(3): 232–252. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.08.007.
5. Scapagnini G, Davinelli S. Integratori e loro ruolo nella fisiologia dell'invecchiamento cerebrale. Pag 87 della *Review scientifica sull'integrazione alimentare: stato dell'arte alla luce delle evidenze scientifiche*. 23 Giugno 2016; Prima edizione.
6. Stoll AL et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56:407-412.
7. Lucas M et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Nutr.* 2009.
8. Sublette ME et al. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry.* 2011 December; 72(12): 1577–1584. doi:10.4088/JCP.10m06634.
9. Gesch CB et al. Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2002; 181, 22^28.
10. Thorp AA et al. Soya isoflavone supplementation enhances spatial working memory in men. *British Journal of Nutrition.* 2009; 102, 1348–1354 doi: 10.1017/S0007114509990201 q The Authors 2009.
11. Krikorian R et al. Blueberry Supplementation Improves Memory in Older Adults. *J Agric Food Chem.* 2010 April 14; 58(7): 3996–4000. doi:10.1021/jf9029332.
12. Morita et al. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutrition Journal.* 2012; 11:77 <http://www.nutritionj.com/content/11/1/77>.
13. Belcaro G et al. Pycnogenol® improves cognitive function, attention, mental performance and specific professional skills in healthy professionals aged 35-55. *J Neurosurg Sci.* 2014; 58:239-48.
14. Moré MI et al. Positive effects of soy lecithin-derived phosphatidylserine plus phosphatidic acid on memory, cognition, daily functioning, and mood in elderly patients with Alzheimer's disease

and dementia. *Adv Ther.* 2014; 31:1247–1262 DOI 10.1007/s12325-014-0165-1.

15. Hu Yang et al. Coconut oil: non-alternative drug treatment against Alzheimer's disease. *Nutr Hosp.* 2015; 32(6):2822-2827 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318.
16. Rucklidge JJ et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry.* 2014; 204, 306–315. doi: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
17. Kvestad I et al. Vitamin B12 and Folic Acid Improve Gross Motor and Problem-Solving Skills in Young North Indian Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *PLoS One.* 2015 22 giugno; 10 (6): e0129915. doi:/ journal.pone.0129915. eCollection 2015.
18. Smith AP et al. An investigation of the Acute Effects of Oligofructose- Enriched Inulin on Subjective Wellbeing, Mood and Cognitive. Performance. *Nutrients.* 2015; 7 (11), 8887-8896; doi: 10.3390 / nu7115441.
19. Borre YE et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trend in Molecular Medicine.* doi: [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.molmed.2014.05.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002).
20. De Koning Elisa J. et al. Vitamin D supplementation to prevent depression and poor physical function in older adults: Study protocol of the D-Vitaal study, a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatrics.* 2015; 15:151 doi, 10.1186/s12877-015-0148-3.
21. Sarris J et al. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry.* 2016; 173:575–587; doi: 10.1176/ appi.ajp.2016.15091228.
22. Bharat B. Aggarwal and Kuzhuvilil B. Harikumar Potential. Therapeutic Effects of Curcumin, the Anti-inflammatory Agent, Against Neurodegenerative, Cardiovascular, Pulmonary, Metabolic, Autoimmune and Neoplastic. *DiseasesInt. Int J Biochem Cell Biol.* 2009; 41(1): 40–59. doi: 10.1016/j.biocel.2008.06.010.
23. Garcia-Alloza M. et al. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *Journal of Neurochemistry.* 2007, 102, 1095–1104 doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04613.x.
24. Davinelli S et al. Pleiotropic Protective Effects of Phytochemicals in Alzheimer's Disease. *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Volume 2012, Article ID 386527, 11 pages doi: 10.1155/2012/386527.
25. Natália Bitu Pinto et al. Neuroprotective Properties of the Standardized Extract from *Camellia sinensis* (Green Tea) and Its Main Bioactive Components, Epicatechin and Epigallocatechin Gallate, in the 6-OHDA Model of Parkinson's Disease. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* Volume 2015; Article ID 161092, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/161092>.

### 3.4 Area uro-ginecologica

L'area uro-ginecologica rappresenta una macro-area d'interesse degli integratori alimentari suddivisa nelle seguenti sotto categorie:

- benessere genito-urinario
- benessere prostatico
- fertilità

#### *Epidemiologia delle patologie dell'area uro-ginecologica in Italia*

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano una delle affezioni di maggiore riscontro nella pratica clinica e in ambito ambulatoriale. Sono infezioni, per frequenza, seconde solo a quelle a carico delle alte vie respiratorie.

Vaginiti e cistiti recidivanti costituiscono un problema di salute pesante per la donna e la coppia.

È un problema che riguarda soprattutto il mondo femminile. Infatti, in alcune fasi della vita (tra i 18 e i 30 anni e nei primi anni dopo la menopausa), l'uretra femminile ha una lunghezza inferiore, che favorisce la risalita dei batteri patogeni dalla zona perianale alla vescica.

Si calcola che l'80% delle donne ne soffra almeno una volta nella vita.

Nel nostro Paese, le cifre sono sottostimate poiché per questo tipo di disturbi si ricorre spesso all'automedicazione senza rivolgersi al medico, sfuggendo in questo modo alle statistiche.

Gli episodi di cistite nell'uomo si manifestano soprattutto dopo i 50 anni, in relazione a eventuali problemi di ipertrofia prostatica che determinano un ristagno dell'urina in vescica.

L'utilizzo degli antibiotici su larga scala si rivela spesso non soddisfacente se non fallimentare rispetto alla riduzione delle forme croniche e recidivanti, con dati allarmanti sul vertiginoso crescere delle resistenze batteriche in urologia e ginecologia.

#### *Fattori di rischio*

- fattori anatomici: brevità dell'uretra femminile che facilita la risalita di germi
- ipoestrogenismo/ipoandrogenismo
- diabete e fattori dismetabolici associati
- iperattività del muscolo elevatore dell'ano
- alterazione dell'ecosistema microbico (biofilm uro-genitale)
- sindrome del colon irritabile e infiammazione della parete intestinale e stipsi ostruttiva
- copresenza asintomatica di *Escherichia coli uropatogeno* (UPEC) extracellulare in vagina e vescica
- fattori sessuali: inadeguata lubrificazione con secchezza vaginale facilitano le microabrasioni della mucosa vaginale contribuendo a vaginiti, vestiboliti/vestibulodinia, dispareunia, ipertono difensivo del muscolo elevatore, e cistiti postcoitali

- la presenza di *Escherichia coli uropatogeno* (UPEC) aumenta in modo significativo con l'aumento della frequenza dei rapporti sessuali
- l'esposizione al freddo (cistite "a frigore") può scatenare la cistite attiva in presenza di comunità batteriche intracellulari (*Intracellular Bacterial Communities, IBCs*)
- il minimalismo terapeutico, che si limita anche nelle linee guida internazionali ad un'escalation di aggressività antibiotica, sia per tipo di molecole che per durata dei trattamenti
- la mancata *compliance* alla terapia

### *La prevenzione primaria*

Alla luce dei sopraindicati fattori di rischio, il concetto di prevenzione primaria che è legata ad abitudini comportamentali, igieniche e alimentari, viene necessariamente collegato al concetto di prevenzione di cronicità e recidività del quadro patologico impegnativo dal punto di vista della gestione della salute e della qualità di vita oltre che costoso dal punto di vista economico.

Le comorbilità attivate dalla recidività sono gravi, complesse e richiedono un attento sguardo clinico, specie da parte del ginecologo che ha gli strumenti fisiopatologici e le conoscenze terapeutiche per affrontarle in modo efficace.

Nonostante i dati attuali raccomandino una dieta povera di zuccheri semplici, alimenti lievitati, grassi, ricca di frutta e verdura, non c'è un'evidenza definitiva che supporta una specifica dieta terapeutica o supplementare per ridurre il rischio di patologie.

### *L'integrazione alimentare: ingredienti chiave per area di azione*

La scelta di utilizzo di integratori alimentari ha avuto una notevole diffusione, confermata anche dall'utilizzo da parte della classe medica come strumento utile al miglioramento delle IVU, anche in associazione a trattamenti medici.

Appartengono a questa famiglia integratori alimentari molto diversi fra loro, usati singolarmente o associati tra loro in formulazioni complesse che sfruttano le potenziali sinergie tra le varie sostanze.

### *Area benessere genito-urinario*

Ci sono diverse sostanze presenti nella lista delle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" del Ministero della Salute a cui è associato un effetto fisiologico riconducibile al benessere genito-urinario (vedere in proposito la tabella 2 allegata).

### *Riequilibrio ecosistema microbico e del biofilm*

#### *Probiotici*

Un approccio innovativo, e tra le opzioni perseguibili e promettenti, è rappresentato dallo studio dei biofilm in ginecologia e urologia.

L'utilizzo di principi attivi efficaci sui biofilm patogeni vescicali e vaginali rappresenta una frontiera preventiva e terapeutica più efficace e fisiologicamente orientata rispetto alle terapie antibiotiche, che devono essere usate in modo molto più restrittivo e mirato.

In particolare, la sinergia tra D-mannosio, lattoferrina, N-Acetilcisteina e lattobacilli, potrebbe permettere di beneficiare contemporaneamente dell'attività antiadesiva, battericida, antivirale, di inibizione dell'internalizzazione di UPEC e ripristino dell'ecosistema vaginale e del corretto pH.

### *Area benessere prostatico e fertilità*

Lo stress ossidativo (OS) rappresenta una delle cause più importanti di infertilità maschile. Infatti, è stato riportato che gli uomini infertili hanno ridotti livelli di antiossidanti nel loro liquido seminale rispetto agli uomini fertili, mentre i livelli di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) risultano aumentati.

In considerazione del gran numero di fattori in grado di causare un aumento dello OS e quindi di danneggiare la spermatogenesi e la funzione nemaspermica, numerose sostanze con documentata attività antiossidante possono essere impiegate nei pazienti con infertilità.

**Tabella 1: Ingredienti che presentano il *claim* ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012**

AREA URO-GINECOLOGICA	
INGREDIENTI	CLAIM Reg. 432/2012
Zinco	Contribuisce alla normale fertilità e alla normale riproduzione

*Nota: L'indicazione relativa allo zinco può essere impiegata solo per un alimento che è almeno una fonte di zinco come specificato nell'indicazione «FONTE DI [NOME DELLA O DELLE VITAMINE] E/O [NOME DEL O DEI MINERALI]» di cui all'allegato del Regolamento Europeo n. 1924/2006.*

**Tabella 2: Ingredienti presenti nella lista delle “Sostanze e preparati vegetali ammessi” del Ministero della Salute**

AREA URO-GINECOLOGICA		
	INGREDIENTI	EFFETTI FISIologici DI CUI ALL'ALLEGATO 1 DM 9 LUGLIO 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 “Sostanze e preparati vegetali ammessi”
Benessere delle vie urinarie	<i>Agathosma betulina (P.J.Bergius) Pillans</i>	Foglie: Funzionalità delle vie urinarie. Funzionalità della prostata
	<i>Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.</i>	Foglie: Funzionalità delle vie urinarie
	<i>Betula Pubescens Ehrh.</i>	Foglie: Funzionalità delle vie urinarie
	<i>Juniperus communis L.</i>	Seme: Funzionalità delle vie urinarie
	<i>Serenoa Repens (W.Bartram) Small</i>	Frutto: Funzionalità della prostata. Funzionalità delle vie urinarie
	<i>Tribulus terrestris L.</i>	Frutto: Funzionalità delle vie urinarie
	<i>*Vaccinium macrocarpon Aiton o Cranberry</i>	Frutto: Funzionalità delle vie urinarie.

Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.

\*Con riferimento a tale ingrediente, si ricorda che la Commissione Europea con la Decisione di esecuzione (UE) 2017/1445 ha concluso che il gruppo di prodotti la cui azione principale dovuta alle proantocianidine (PAC) presenti nei mirtilli rossi (*Vaccinium Macrocarpon*) è la prevenzione ed il trattamento della cistite non rientra nella definizione di dispositivo medico di cui all'art. 1,2, lettera a) della direttiva 93/42/CEE. Tale conclusione è stata raggiunta sulla base della valutazione scientifica condotta da parte del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) nel luglio 2016 che ha ritenuto “che l'azione principale voluta dal gruppo di prodotti (...) è esercitata probabilmente mediante mezzi farmacologici, poiché i metaboliti delle PAC ed altri costituenti dei mirtilli rossi svolgono molto probabilmente un'attività farmacologica, mentre è altamente improbabile che l'azione dei PAC consista in un'azione meccanica (...)”.



## Bibliografia

1. Scapagnini G. *Dossier scientifico sul benessere delle vie urinarie femminili*. AIIPA. dicembre 2014.
2. Graziottin A, Zanello PP, D'Errico G. *Cistiti e vaginiti recidivanti: ruolo dei biofilm e delle persister cells. Dalla fisiopatologia a nuove strategie terapeutiche*. *Minerva Ginecologia* vol. 66. N. 5. Pag.497-512. Ottobre 2014.
3. Martina A, Magni P. *Nutraceuticals and women's health: current aspects and future perspectives*. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*. 2017; 9.
4. Calogero AE, La Vignera S, Aversa AA. *Uro-andrological treatment with nutraceuticals*. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*. 2017; 9 (1): 88-95.
5. Reid G, Bruce AW. *Urogenital infections in women: can probiotics help?*. *Postgrad Med J*. 2003; 79:428-432.
6. Elias J, Bozzo P, Einarson A. *Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation?* *Canadian Family Physician, Le Médecin de famille canadien*, Vol 57, MARS 2011.
7. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, Gloor GB, Reid G. *Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy*. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2015.
8. Cai T, Tamanini I, Kulchavenya E, Perepanova T, Köves B, Wagenlehner FME, Tandogdu Z, Bonkat G, Bartoletti R, Johansen TEB. *The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know?* *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2017; 89,1.

### 3.5 Area gastro-intestinale

La vitalità e la funzionalità dell'organismo dipendono dalla sua capacità di assimilare, utilizzare i nutrienti e di eliminare le sostanze di scarto. I processi essenziali per la vita, come la generazione dell'energia, la formazione e rigenerazione dei tessuti e la detossificazione si basano sulle funzioni coordinate dall'apparato digerente. Di conseguenza, una diminuita attività oppure un malfunzionamento dell'apparato digerente determinano un peggioramento dello stato di salute

La mucosa intestinale oltre ad essere attrezzata per la funzione primaria dell'intestino (digestione ed assorbimento) rappresenta una delle principali linee di difesa immunitaria dell'organismo, agendo da barriera ed essendo sede del tessuto linfoide associato all'intestino (GALT).

In aggiunta, la mucosa intestinale ospita una flora batterica residente che si instaura subito dopo la nascita e rimane stabile, con alcune modificazioni, per il resto della vita. Questa microflora, che rappresenta il microbiota intestinale, svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento della salute dell'ospite, contribuendo alla funzionalità del sistema gastro-intestinale, svolgendo una funzione di barriera contro i patogeni e bilanciando i processi infiammatori in atto nella mucosa intestinale.

Gli integratori alimentari destinati all'apparato gastro-intestinale devono rispettare dei parametri di qualità ed efficacia che garantiscano e determinino il ristabilirsi ed il mantenimento delle condizioni fisiologiche, sostenendo la funzionalità dell'apparato digerente.

#### *Epidemiologia delle malattie Gastroenterologiche in Italia*

Le malattie gastroenterologiche hanno un impatto importante sulla salute della popolazione e sui costi del sistema sanitario, sono infatti tra le prime cause di ricovero ospedaliero.

Le malattie gastroenterologiche giustificano una quota rilevante di prestazioni assistenziali e di consumo di farmaci, implicando anche problemi di appropriatezza clinica ed organizzativa, ed impattano fortemente sul sistema sanitario nazionale a vari livelli (1).

**Tabella 1: Malattie gastroenterologiche: prevalenza in Italia di patologie selezionate**

Prevalenza in Italia (% della popolazione)	
<b>Malattie dello stomaco e dell'esofago</b>	
Malattia da reflusso gastroesofageo	44,3%
Infezione da <i>Helicobacter pylori</i>	10-20% dei soggetti in età < 50 anni; 40-50% di quelli in età > 50 anni
Ulcera peptica	5-10%
<b>Malattie dell'Intestino</b>	
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	0,4%
Malattia diverticolare del colon	27-47% Distribuzione per età: 1-2% al di sotto dei 30 anni; raggiunge il 60-70% nelle fasce di età più alte
Malattia celiaca	1%
<b>Disordini gastro-intestinali funzionali</b>	20%
<b>Malattie del Fegato</b>	
Epatopatie virali croniche	4%
Patologie alcol correlate	0,2%
Epatopatie steatosiche non-alcol correlate	NAFLD: circa il 25% della popolazione italiana tra 18-75 anni; NASH: 3-16%*

\* NAFLD-NASH aumentano la mortalità globale del 35-85%

## *Fattori di rischio che influiscono sull'apparato gastro-intestinale e sul microbiota*

Fattori di rischio comuni modificabili:

- alimentazione scorretta
- mancanza di attività fisica
- consumo di tabacco
- abuso di alcol
- obesità
- abuso di farmaci

Fattori di rischio comuni non modificabili:

- sesso
- età
- ereditarietà

### *La prevenzione primaria*

La prevenzione primaria consiste nell'evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia o di un evento sfavorevole.

Nelle patologie dell'apparato digerente la prevenzione primaria è volta a:

- ridurre l'abitudine al fumo
- ridurre il consumo di alcol
- controllare il peso attraverso opportune modificazioni di stile di vita ed alimentazione
- eliminare/prevenire l'azione di agenti infettivi/oncogeni
- mantenere il microambiente intestinale in uno stato di equilibrio

### *L'integrazione alimentare: ingredienti chiave*

Analizzando i dati di prevalenza in Italia di alcune patologie che coinvolgono l'apparato gastro-intestinale, risulta chiaro come la prevenzione primaria ed il trattamento degli stati iniziali della patologia siano la chiave per il trattamento e la prevenzione di alcune patologie quali la malattia diverticolare del colon, i disordini gastro-intestinali funzionali (FGID) e le epatopatie steatosiche non-alcol correlate.

### *Disordini gastro-intestinali funzionali (FGID) e Disbiosi intestinale*

Con la denominazione disordini gastro-intestinali funzionali (FGID) si comprendono tutte quelle condizioni in cui le normali funzioni motorie e la sensibilità dell'innervazione dell'apparato digerente sono alterate, ma alla cui origine, ad oggi, ancora non si riesce ad evidenziare una causa organica. Una disbiosi a livello della flora intestinale può contribuire a ridurre la funzionalità intestinale.

Allo stesso modo, in patologie caratterizzate da forte infiammazione intestinale, come ad esempio

la malattia diverticolare, è stato descritto come la dieta e la flora batterica peri-diverticolare possano avere un ruolo nella patogenesi della malattia, alterando la microflora intestinale e predisponendo i pazienti allo sviluppo di malattia diverticolare complicata (e.g. episodi di micro perforazione, diverticolite acuta, sanguinamento).

La disbiosi intestinale è uno stato patologico che concorre e predispone, come suggerito da numerosi studi, allo sviluppo di numerose patologie e che contribuisce ad alterare la funzionalità dell'apparato digerente alterando lo stato di salute del paziente. Alcune delle condizioni che generano disbiosi sono: abitudini alimentari sbagliate, uso di farmaci (es. antibiotici, lassativi), infezioni intestinali, fumo, ecc...

### Probiotici

In tutti i casi di disbiosi la supplementazione con integratori contenenti probiotici contribuisce a ristabilire l'equilibrio della microflora intestinale.

Negli ultimi anni i prodotti contenenti probiotici, presenti sul mercato, hanno registrato una notevole crescita. Per questi prodotti, indipendentemente che siano alimenti o integratori alimentari, devono essere rispettate alcune condizioni che ne accertino la qualità. In particolare, è necessario che la quantità di microrganismi vivi presenti nel prodotto sia sufficiente per esercitare la funzione dichiarata, che tale quantità sia mantenuta fino alla fine del periodo di validità del prodotto, che i microrganismi siano stati definiti sicuri per l'uso nell'uomo (siano di origine umana e non contengano plasmidi) e che siano in grado di attraversare il tratto gastro-intestinale, resistendo agli acidi ed alla bile, per colonizzare l'intestino ed espletare le proprietà funzionali richieste per ottenere l'effetto benefico suggerito. Infine, i prodotti devono essere privi di contaminanti (2).

La quantità di batteri necessaria per ottenere un effetto per la salute dell'ospite deve essere dimostrato dalla letteratura scientifica internazionale. Da un punto di vista generale, sulla base della letteratura disponibile, si può ritenere che la quantità sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell'intestino da parte di un ceppo di fermento lattico sia di almeno  $10^9$  cellule vive per ceppo e per giorno (3). Tale quantità di cellule deve essere presente nella quantità di assunzione giornaliera dell'alimento/integratore per almeno un ceppo fra quelli presenti nel prodotto. Dosi giornaliere o quantità per ceppo diverse possono essere accettate se comprovate da specifici studi che ne dimostrino il razionale (3).

Si sottolinea inoltre l'esigenza di garantire al consumatore al termine della *shelf-life* una quantità di cellule microbiche vive almeno pari ai valori dichiarati in etichetta salvo la tolleranza analitica del metodo utilizzato. Le indicazioni in etichetta devono riferirsi alla quantità minima garantita, nelle condizioni di conservazione indicate, alla fine della *shelf-life* (3).

Secondo le linee guida sui probiotici emanate dal Ministero della Salute (3) i batteri probiotici usati per la supplementazione della microflora (microbiota) intestinale dell'uomo devono essere sicuri per l'impiego nell'uomo; a tale proposito un utile riferimento sono i criteri emanati a cura della *European Food Safety Authority* (EFSA) circa lo status di "*Qualified Presumption of Safety* (QPS)" (4) dove viene elencata la lista di ceppi giudicati sicuri per l'uso nell'uomo (Appendice 1).

A tal proposito l'accertamento della posizione tassonomica costituisce un aspetto di grande importanza in quanto garantisce la sicurezza (basata sulla lunga storia d'uso sicuro legata alle specie batteriche) (3). I ceppi dei batteri presenti nei prodotti in commercio devono seguire l'accurata identificazione tassonomica internazionale (genere, specie, ceppo). Inoltre, per la denominazione delle specie, è richiesto l'impiego della nomenclatura tassonomica riconosciuta dalla International Union of *Microbiological Societies* (5).

Per il ceppo, è raccomandato il deposito dei ceppi in Collezioni Internazionali con lo status di IDA (collezioni internazionali di ceppi batterici). Sull'etichetta la nomenclatura tassonomica dovrebbe essere seguita dal numero di deposito nella ceppoteca internazionale (e.g. ATCC..., DSM.... ecc...).

Gli studi clinici condotti sui probiotici hanno dimostrato che gli effetti benefici sono ceppo-specifici e dose-dipendenti.

L'effetto benefico sulla salute dell'ospite deve essere dimostrato da studi di efficacia e sicurezza specifici del ceppo e non del genere o della specie. Inoltre la quantità di batteri necessaria per ottenere un effetto per la salute dell'ospite deve essere dimostrato dalla letteratura scientifica internazionale.

Esempio di ciò può essere quanto definito dalle linee guida dell'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) e l'*European Society for Paediatric Infectious Diseases* (ESPID) nelle linee guida per il trattamento della gastroenterite acuta (6). Nel documento sono stati definiti l'evidenza ed il grado di raccomandazioni per tutti i trattamenti in caso di gastroenterite pediatrica (Appendice 2).

Per quanto riguarda i probiotici per il trattamento della gastroenterite in età pediatrica, solo il *Lactobacillus rhamnosus* GG ed il *Saccharomyces boulardii* hanno mostrato un effetto benefico con evidenza e grado di raccomandazione I,A (*strong recommendation*) (6).

Nel 2006, la *Food and Agriculture Organization* (FAO) in accordo con la *World Health Organization* (WHO) ha pubblicato le informazioni che devono essere presenti sull'etichetta di prodotti contenenti probiotici: la designazione del genere, la specie ed il ceppo dei batteri presenti; il numero minimo vitale per ogni ceppo fino alla fine del periodo di validità del prodotto; la dose suggerita di prodotto per garantire la dose effettiva di probiotici relativa al *claim* per la salute; le condizioni per la corretta conservazione del prodotto; i contatti del distributore per informazioni ai consumatori (7). Informazioni che sono state confermate anche dall'*American Gastroenterological Association* (AGA), nelle sue linee guida sui probiotici (8).

### *Principi attivi per trattare epatopatie steatosiche non-alcol correlate*

Il trattamento correttivo di elezione per contrastare epatopatie steatosiche non-alcol correlate (NAFLD/NASH) e le comorbilità metaboliche associate, consiste nella modificazione dello stile di vita, con interventi sulle abitudini alimentari volti ad ottenere un calo ponderale del paziente. Lo stress ossidativo rappresenta, secondo numerosi studi, un meccanismo chiave nel produrre il danno epatico e la conseguente progressione di questo spettro di patologie (9).

## Vitamina E

La vitamina E, come potente antiossidante, ha ricevuto parere positivo dell'EFSA sul *claim* "contribuisce a proteggere le cellule dallo stress ossidativo" e si è dimostrata essere efficace nel contrastare lo stress ossidativo associato a NASH e NAFLD. La Vitamina E, somministrata ad una dose di 800 IU/giorno migliora l'istologia del fegato in pazienti non diabetici affetti da NASH (9).

Come per le altre vitamine, per quanto riguarda gli integratori alimentari di Vitamina E, vanno privilegiati quelli a base di materie prime di qualità farmaceutica, secondo buone pratiche di fabbricazione. Quindi, la presenza di molecole la cui efficacia è stata dimostrata, la forma chimica meglio assorbibile, una dose appropriata, la forma di dosaggio più adatta, sono alcuni dei criteri che fanno la differenza tra un integratore alimentare sicuro ed efficace e un altro che non lo è.

Dalla qualità delle materie prime dipende in gran parte quella del prodotto finito. Un certificato di analisi fornito dal fornitore al produttore deve accompagnare ogni principio acquistato. Esso fornisce informazioni su identità, qualità, purezza e origine della materia prima. I produttori devono anche prestare attenzione alle forme chimiche dei nutrienti che scelgono. Alcune di queste forme possono essere più potenti, meglio assorbibili o ancora, avere una migliore biodisponibilità di altre. La vitamina E di fonte naturale, per esempio, ha una biodisponibilità di gran lunga maggiore della vitamina E sintetica.

La presenza in etichetta dei contatti del distributore per informazioni ai consumatori fa sì che sia possibile verificare informazioni riguardanti la qualità e la tipologia di materie prime utilizzate.

Per quanto riguarda la dose appropriata, per le vitamine esistono i LARN, Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti (10) (in inglese: RDA, *Recommended Daily Allowance*). Questi corrispondono, infatti, alla quantità di vitamine e di alcuni minerali che si deve consumare per evitare carenze e relative patologie. Tuttavia, la necessità di nutrienti essenziali può essere aumentata da situazioni specifiche, quali, ad esempio, parto prematuro, disturbi metabolici, infezioni, malattie croniche, uso di farmaci. In questo caso può essere utile tener presente i *TOLERABLE UPPER INTAKE LEVELS FOR VITAMINS AND MINERALS* redatti dall'EFSA (11) (in America i *No Adverse Effect Level* (NOAEL)), vale a dire la dose senza effetti avversi osservati che corrisponde a una dose sufficientemente sicura affinché non si osservi alcun effetto negativo in questo dosaggio assunto per lungo tempo. Questa dose è considerata come sicura da un'attenta analisi approfondita di tutti i dati scientifici disponibili in tutto il mondo su diversi anni.

## Disordini gastro-intestinali funzionali (FGID) e Stipsi

La stipsi (o stitichezza) è uno dei disturbi gastro-intestinali funzionali fra i più diffusi, che si stima interessare più di 10 milioni di italiani; non rappresenta una patologia ma può essere correlata o concorrere ad aggravare patologie precedentemente descritte dell'apparato gastro-intestinale. Numerosi sono i principi attivi che compongono gli integratori alimentari destinati a risolvere o ridurre questo disturbo.

## Fitoterapici ad azione lassativa

Tra questi meritano nota i fitoterapici: ad esempio gli integratori contenenti Antrachinonici quali

Aloe, Cascara (*Frangula purshiana Cooper*), Frangula (*Frangula dodonei Ard.*) e Senna (*Cassia Angustifolia VAHL.*), considerati dal Ministero della Salute come sostanze naturali con funzione di regolarizzazione del transito intestinale (12). Uno dei parametri che concorre a determinare qualità ed efficacia delle preparazioni a base di erbe riguarda la dose del principio attivo. Queste preparazioni devono contenere la quantità necessaria di principi attivi che determina l'effetto desiderato che non corrisponde alla quantità di erbe presente nell'integratore alimentare. Solo gli estratti titolati e standardizzati forniscono in ciascuna unità consumata una quantità adeguata di principi attivi. Un processo di standardizzazione assicura una concentrazione di principi attivi identica da una produzione all'altra. Per garantirlo, viene utilizzata una serie di saggi e controlli particolarmente stringenti. In questi preparati, in etichetta deve essere presente la dicitura "estratto di... titolato" o "Estratto standardizzato".

### Lattulosio

Il lattulosio è uno zucchero indigeribile di origine sintetica formato dal legame tra una molecola di D-fruttosio ed una di D-galattosio. Questo zucchero è tradizionalmente impiegato per risolvere i problemi di stipsi ed ha ottenuto parere positivo dall'EFSA in quanto "contribuisce ad accelerare il transito intestinale". L'effetto benefico si ottiene somministrando una singola dose di 10 g di lattulosio al giorno.

Anche per i prodotti destinati al trattamento della stipsi, valgono i parametri di qualità già descritti per la fonte delle materie prime e la qualità dei processi produttivi che ogni produttore deve garantire.

**Tabella 2: Ingredienti che presentano il *claim* ammesso nell'elenco del Regolamento Europeo 432/2012**

AREA GASTRO-INTESTINALE	
INGREDIENTI	CLAIM Reg. 432/2012
Vitamina E	Contribuisce a proteggere le cellule dallo stress ossidativo
Lattulosio 10 g/die	Contribuisce ad accelerare il transito intestinale

*Nota: Con riferimento alla Vitamina E l'indicazione riportata in tabella può essere impiegata solo per un alimento che è almeno una fonte di Vitamina E come specificato nell'indicazione «FONTE DI [NOME DELLA O DELLE VITAMINE] E/O [NOME DEL O DEI MINERALI]» di cui all'allegato del Regolamento Europeo n. 1924/2006.*



**Tabella 3: Ingredienti presenti nella lista delle “Sostanze e preparati vegetali ammessi” del Ministero della Salute**

AREA GASTRO-INTESTINALE	
INGREDIENTI	EFFETTO FISILOGICO DI CUI ALL'ALLEGATO 1 DM 9 LUGLIO 2012 aggiornato il 27 marzo 2014 “Sostanze e preparati vegetali ammessi”
<i>Aloe</i>	Succo: Regolarità del transito intestinale. Funzione digestiva. Funzione epatica Gel sine cute: Azione emolliente e lenitiva (sistema digerente)
<i>Cassia Angustifolia VAHL.</i>	Foglie, Frutto: Regolarità del transito intestinale
<i>Frangula dodonei Ard.</i>	Corteccia: Regolarità del transito intestinale. Funzione digestiva
<i>Frangula Purshiana Cooper.</i>	Corteccia: Regolarità del transito intestinale. Funzione digestiva

Nota: la tabella sopra non è esaustiva delle sostanze a cui è associato un effetto fisiologico ammesso dalla lista ministeriale per la specifica area di riferimento.

## Appendice 1

Table 1. List of taxonomic units proposed for QPS status

Gram-Positive Non-Sporulating Bacteria <sup>5</sup>			Qualifications
Species			
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	
<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>		
<i>Corynebacterium glutamicum</i>			QPS status applies only when the species is used for production purposes.
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus farciminis</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>	
<i>Lactobacillus amyolyticus</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Lactobacillus paraplantarum</i>	
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>Lactobacillus gallinarum</i>	<i>Lactobacillus pentosus</i>	
<i>Lactobacillus alimentarius</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>	
<i>Lactobacillus aviaries</i>	<i>Lactobacillus helveticus</i>	<i>Lactobacillus pontis</i>	
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	
<i>Lactobacillus buchneri</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lactobacillus kefiranoferiensis</i>	<i>Lactobacillus sakei</i>	
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Lactobacillus kefir</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>	
<i>Lactobacillus curvatus</i>	<i>Lactobacillus mucosae</i>	<i>Lactobacillus sanfranciscensis</i>	
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Lactobacillus panis</i>	<i>Lactobacillus zeae</i>	
<i>Lactococcus lactis</i>			
<i>Leuconostoc citreum</i>	<i>Leuconostoc lactis</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	
<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Pediococcus dextrinicus</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>			
<i>Streptococcus thermophilus</i>			

Table 1 (cont'd). List of taxonomic units proposed for QPS status

Bacillus <sup>6</sup>			Qualifications
Species			
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	<i>Bacillus lentus</i>	<i>Bacillus pumilus</i>	Absence of emetic food poisoning toxins with surfactant activity.*
<i>Bacillus atrophaeus</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	Absence of enterotoxic activity.*
<i>Bacillus clausii</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Bacillus vallismortis</i>	
<i>Bacillus coagulans</i>	<i>Bacillus mojavensis</i>	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	
<i>Bacillus fusiformis</i>			

\* When strains of these QPS units are to be used as seed coating agents, testing for toxic activity is not necessary, provided that the risk of transfer to the edible part of the crop at harvest is very low (section 4.3 of Appendix B).

Yeasts			Qualifications
Species			
<i>Debaryomyces hansenii</i>			
<i>Hanseniaspora uvarum</i>			
<i>Kluyveromyces lactis</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>		
<i>Pichia angusta</i>	<i>Pichia anomala</i>		
<i>Saccharomyces bayanus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces pastorianus</i> (synonym of <i>Saccharomyces carlsbergensis</i> )	<i>S. cerevisiae</i> , subtype <i>S. boulardii</i> is contraindicated for patients of fragile health, as well as for patients with a central venous catheter in place. A specific protocol concerning the use of probiotics should be formulated
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>			
<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i>			

## Appendice 2

TABLE 1. Strength of evidence and grade of recommendations

	Strength of evidence	Grade of recommendation
I	Strong evidence from $\geq 1$ systematic review of well-designed randomized controlled trials	A Supported by level I evidence, highly recommended
II	Strong evidence from $\geq 1$ properly designed randomized controlled trial of appropriate size	B Supported by level II evidence, recommended
III	Evidence from well-designed trials without randomization, single group pre-post, cohort, time series, or matched case-control studies	C Supported by level III evidence; several potential clinical actions may be considered appropriate
IV	Evidence from well-designed trials, nonexperimental studies from $> 1$ center or research group	D Supported by level IV and V evidence; the consensus route would have to be adopted
Va	Opinions of respected authorities	
Vb	Clinical evidence, descriptive studies, or reports of expert committees	

## Bibliografia

1. *Libro Bianco della Gastroenterologia italiana*. 2011.
2. Kolacek S et al. *Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics*. *JPGN* 2017;65: 117–124.
3. *Linee guida su probiotici e prebiotici. Revisione maggio 2013. Ministero della Salute, Dipartimento Sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e organi collegiali per la tutela della salute, Direzione Generale igiene e sicurezza degli alimenti e della nutrizione, ufficio IV EX DGSAN*.
4. *Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. Opinion of the Scientific Committee (Question No EFSA-Q-2005-293)*. *The EFSA Journal*. 2007; 587, 1-16.
5. *International Code of Nomenclature of Bacteria. Bacteriological Code, 1990 Revision*. Washington (DC): ASM Press; 1992; ISBN-10: 1-55581-039-X.
6. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014*. *JPGN* 2014;59: 132–152.
7. *FAO/WHO. Food and Agriculture Organization - World Health Organization. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. 2002.
8. *AGA. Probiotics, what they are and what they can do*.
9. *Chalasani et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*. 2017.
10. *LARN, IV REVISIONE, Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana, IV Revisione*. SINU (Società Italiana di Nutrizione Umana).
11. *Tolerable Upper Intake Levels For Vitamins and Minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies*. EFSA; 2006.
12. *MINISTERO DELLA SALUTE, DECRETO 9 luglio 2012, Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali (G.U. 21-7-2012 serie generale n. 169), LINEE GUIDA MINISTERIALI DI RIFERIMENTO PER GLI EFFETTI FISILOGICI applicabili in attesa della definizione dei claims sui "botanicals" a livello comunitario. ALLEGATO 1, aggiornato con Decreto 27 marzo 2014*.

## 4. La comunicazione degli integratori

Da qualche anno si è generata una nuova categoria di clienti della farmacia, si tratta di clienti che entrano in farmacia alla ricerca di benessere, si sta assistendo quindi ad un passaggio da cliente patologico a cliente fisiologico. La figura del paziente che entra in farmacia con la ricetta sta cambiando, il medico e il farmacista rimangono il riferimento del sistema, ma il paziente è più attento, più informato, più disponibile a valutare proposte alternative ai percorsi tradizionali. In particolare per quanto riguarda gli integratori la comunicazione e l'informazione giocano un ruolo determinante nel processo decisionale dei consumatori, sensibilizzando e stimolando il processo di acquisto.

### 4.1. Individuare efficaci strumenti di comunicazione

Da alcuni anni i farmacisti hanno iniziato a sentire l'esigenza di creare un ambiente ed una proposta "commerciale" per stimolare ed indirizzare l'acquisto dei clienti. Questo perché si sta assistendo ad un trend molto significativo, il fatturato delle farmacie si caratterizza sempre di più per la sua componente extrafarmaco. Questa evoluzione del sistema commerciale, e quindi delle abitudini dei consumatori, ha portato la farmacia ad assumere una connotazione sempre meno "tradizionale", sempre più aperta e sempre più attenta a quello che succede nel mercato ed ai gusti dei consumatori. Hanno assunto maggiore importanza la presentazione dei prodotti, l'identificazione di nuovi percorsi per presentare meglio i prodotti, i *layout* espositivi e i materiali informativi.

Il farmacista può iniziare a prendere in considerazione una serie di nuovi elementi come l'utilizzo di un sistema di marketing che preveda un mix di azioni quali analisi e segmentazione della clientela, pubblicità diretta e indiretta, materiali di supporto alle vendite, servizio al consumatore.

Un integratore nasce per incontrare delle esigenze specifiche legate a "disturbi" fisiologici dei clienti/pazienti, su indicazioni che partono dal mercato stesso o dai medici, che indicano delle aree specifiche su cui proporre delle alternative o dei supporti alle terapie tradizionali. Il prodotto deve essere sostenuto da materiale informativo per il supporto alla vendita. Le strategie per il posizionamento di questa categoria di prodotti sono diverse, soprattutto per quanto riguarda la comunicazione, soggetta ai vincoli indicati dalla legge in materia. Come evidenziato nel primo capitolo, l'informazione volontaria dei consumatori in materia di proprietà nutrizionali e sulla salute dei prodotti alimentari, ivi inclusi gli integratori alimentari, è disciplinata dal Regolamento Europeo n. 1924/2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari.

Le aziende utilizzano strumenti di merchandising, poster, espositori da banco e corner espositivi, per guidare il percorso d'acquisto dei consumatori. Di vitale importanza è la riqualificazione del punto vendita e del rapporto con il cliente, sempre più attento e sempre più alla ricerca di qualificare l'acquisto.

Spesso i clienti entrano in farmacia senza stimoli particolari, senza idee e con scarse motivazioni all'acquisto, occorre creare un contesto in grado di sollecitare la loro attenzione per renderli più ricettivi e disponibili. La farmacia può diventare un ambiente polivalente in cui il consumatore riceve stimoli incrociati. La presentazione dei prodotti sugli scaffali o sui diversi tipi di espositori, può diventare un elemento vincente nella proposta ai consumatori. I prodotti hanno bisogno di visibilità

per comunicare il loro messaggio ai consumatori e per fare ciò possono essere utilizzati degli espositori, contenitori a valenza pubblicitaria posti in farmacia.

L'espositore in farmacia è di piccola dimensione e può essere:

- *display* da banco: contenitore per prodotti di piccole dimensioni che contiene di norma articoli promozionali. Viene posto in avancassa o sul banco di consiglio del farmacista;
- *floor stand*: l'espositore a ripiani, a cassetti, a moduli che serve a promuovere più prodotti della stessa linea, ordinati e suddivisi in quantità non esagerata ma comunque significativa.

A volte l'espositore viene posizionato su un *pallet*, mezzo *pallet* o un quarto di pallet in maniera da costituire un "fuori banco" facilmente movimentabile.

Inoltre, è possibile ricorrere a delle promozioni come quelle *Above The Line* volte alla comunicazione diretta al cliente e alla fidelizzazione della clientela.

Le attività di promozione possono essere:

- sul prodotto: regalistica, materiale POP\* (es. shopper, veline), vendite abbinata, ricorrere a vendeeuse;
- sul punto vendita: espositori, *display* speciali (bandiere evidenziazione, *slim* evidenziati), vetrina;
- di animazione del punto vendita: vetrine, eventi di animazione (es. giornata del diabete, osteoporosi).

## 4.2. Definire le caratteristiche e gli elementi necessari ad una comunicazione informativa

I farmacisti possono utilizzare delle tecniche per agevolare la comunicazione con i propri clienti e renderla efficace, fattore essenziale per soddisfare i clienti. Tre sono le aree principali su cui il farmacista può concentrare il proprio impegno a costruire un ponte di comunicazione verso il cliente:

- area di comunicazione non verbale: aspetti relativi alla postura, ai gesti e ai fenomeni corporei esteriori;
- area di comunicazione paraverbale: il tono, la velocità dell'eloquio, il volume e tutte le qualità della voce;
- area di comunicazione verbale: le parole chiave, i modi di dire, le espressioni dialettali, gli intercalari utilizzati dal cliente.

È stato dimostrato che nella comunicazione interpersonale soltanto il 7% del significato di un messaggio viene trasmesso attraverso la comunicazione verbale. Il 38 per cento del messaggio viene comunicato tramite il "paraverbale" mentre i canali non verbali trasmettono il 55 per cento della comunicazione.

Più il farmacista è capace di flessibilità in ciascuno di questi ambiti, maggiori diventano le possibilità di entrare in "connessione" con il cliente. L'abilità di adottare stili di comunicazione diversi, a seconda dei modi di agire e reagire del cliente, può rivelarsi molto utile al farmacista nelle diverse

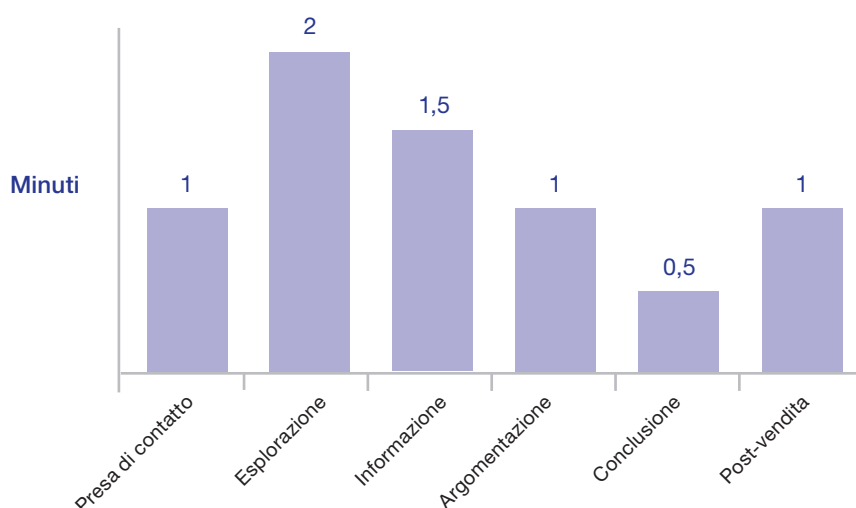
situazioni. Essere capaci di adattare atteggiamenti e comportamenti consente di entrare nel mondo del cliente e di ottenere naturalmente la sua collaborazione. Se il farmacista riesce a modificare il proprio modo di comportarsi, allineando la sua comunicazione con quella del suo interlocutore, costruendo un rapporto di fiducia, può guidare il cliente nella direzione che ritiene più funzionale.

Dunque il farmacista prima ricalca il comportamento verbale, paraverbale e non verbale del cliente, poi comincia a condurlo in una nuova direzione attraverso un percorso di salute e di benessere proponendo il cambiamento di rotta con naturalezza. Se il cliente non si adegua al cambiamento il farmacista torna sui suoi passi, se invece il cliente accetta di esplorare la nuova direzione, il farmacista lo accompagna, continuando a valutare dove e quando guidare e dove e quando ricalcare.

La relazione tra farmacista e cliente/paziente avviene in 6 fasi, ciascuna con obiettivi specifici:

- 1) presa di contatto: rendersi reperibili e dimostrare disponibilità spontanea;
- 2) esplorazione dei bisogni: riconoscere il bisogno del cliente, chiarirlo e definirlo con precisione;
- 3) informazione: traferire tutte le informazioni necessarie sul prodotto;
- 4) argomentazione: mostrare i vantaggi di un determinato prodotto per soddisfare i bisogni;
- 5) conclusione della vendita: far sì che il cliente esprima la sua decisione;
- 6) post-vendita: rassicurare il cliente sul soddisfacimento dei suoi bisogni e sull'assistenza.

Il ruolo commerciale del farmacista è funzione del prodotto venduto che si traduce in un tempo medio della vendita differenziato: farmaci con ricetta hanno un tempo medio di vendita tra i 2 e i 5 minuti, i farmaci senza ricetta tra i 5 e i 7 mentre i prodotti che non sono farmaci 7 minuti. Questi 7 minuti sono la somma del tempo medio impiegato in ogni fase della vendita.



La presa di contatto è importante in quanto si tratta di prodotti a libera vendita rispetto ai quali il cliente si trova “solo” di fronte a scaffali di ampiezza variabile. La fase di post-vendita è più importante che negli altri prodotti in quanto la percezione di qualità non necessariamente dipende dalle caratteristiche scientifiche del prodotto bensì dalla capacità di consiglio del farmacista. A seguito di osservazioni e confronti con il caso *best practice* (7 minuti) si evidenzia che i farmacisti tendono ad avere una durata del contatto inferiore alla *best practice* e minore focalizzazione sulle fasi a maggior componente commerciale:

- la presa di contatto è favorita specialmente nei casi in cui esistano dei *corner* dedicati in cui è presente un operatore;
- l'informazione sulle alternative è in funzione dell'ampiezza dello scaffale;
- l'attività di post-vendita è inesistente: il cliente viene inviato in cassa per il pagamento e non c'è *follow-up* della vendita;
- il tempo totale si avvicina dai 7 minuti ai 6 osservati.

## 5. Le proposte di FederSalus al farmacista

Nel presente documento sono state presentate le più aggiornate evidenze in merito al ruolo di numerosi ingredienti utilizzati negli integratori alimentari per specifiche aree di intervento: benessere cardio-metabolico, benessere muscolo-scheletrico, benessere mentale ed invecchiamento, benessere uro-ginecologico e benessere gastro-intestinale.

È stata evidenziata l'opportunità di agire in fase di prevenzione primaria: in quel campo di azione sul soggetto sano che si propone di mantenere le condizioni di benessere e di evitare la comparsa di malattie.

La prevenzione e un sano stile di vita giocano un ruolo essenziale in un contesto generale in cui il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si troverà a fronteggiare sfide importanti, legate sostanzialmente a due ordini di problemi. Il primo, di natura finanziaria, che riguarda l'inadeguatezza del finanziamento della spesa sanitaria; il secondo, di natura demografica e scientifica, che attiene al progressivo invecchiamento della popolazione, alla cronicizzazione delle principali patologie, alle multicronicità e alla velocità dell'innovazione in sanità. A tali problematiche è associato, in base a recenti analisi (1), un fabbisogno compreso tra 20 e 30 miliardi di euro aggiuntivi fino al 2025 per poter garantire la sostenibilità del sistema sanitario del nostro Paese.

L'integratore alimentare, per definizione fonte concentrata di sostanze nutritive e di altre sostanze aventi un effetto nutritivo e fisiologico, può svolgere un ruolo chiave nella fase della prevenzione primaria e nell'ambito di un corretto stile di vita, favorendo il mantenimento dello stato di salute e contribuendo alla riduzione dei costi dell'SSN (2,3,4).

Tuttavia, poiché si tratta di prevenzione, spesso c'è poca consapevolezza delle persone in merito al ruolo, nel lungo termine, dell'assunzione degli integratori alimentari.

In questo, diventa cruciale il ruolo del farmacista, che insieme agli altri professionisti della salute svolge un'attività di *counselling* nei confronti dei consumatori circa i benefici e le eventuali interazioni di farmaci e di altri alimenti e integratori alimentari coassunti sulla biodisponibilità e sul metabolismo.

È essenziale infatti che il consumatore sia il più possibile consapevole di come i benefici degli integratori alimentari siano strettamente connessi alle modalità di assunzione che devono essere aderenti rispetto alle raccomandazioni di utilizzo per aumentare la *compliance* al percorso di prevenzione in cui la supplementazione alimentare può giocare un ruolo importante.

Per aumentare la *compliance* rispetto alle raccomandazioni di utilizzo degli integratori alimentari è importante instaurare con i propri clienti/pazienti una relazione basata sull'ascolto per cogliere - anche attraverso il linguaggio verbale, non verbale e paraverbale - le loro reali esigenze, evitando che si generino visioni distorte del ruolo degli integratori alimentari che potrebbero comportare casi di utilizzo poco appropriato di tali prodotti.

Il farmacista è insieme al medico il professionista della salute che maggiormente può contribuire alla diffusione presso la popolazione di un corretto utilizzo degli integratori alimentari che presentano un elevato razionale scientifico, potendo contare sulla propria esperienza e professionalità che gli derivano dal suo impegno, anche sul fronte dell'informatizzazione (5), per garantire un corretto



uso del farmaco, e quindi l'aderenza alla terapia come strumento essenziale per un'ottimizzazione dell'utilizzo del farmaco stesso e per produrre risparmi di costo per l'SSN.

Per una diffusione efficace dei contenuti del presente documento, FederSalus propone una collaborazione con i farmacisti, volta a definire un programma di formazione/informazione che li possa supportare nella loro attività di consiglio per un utilizzo appropriato degli integratori alimentari da parte dei consumatori.

## **Bibliografia**

1. *VII Rapporto RBM - Censis sulla Sanità Pubblica, Privata e Intermediata. Edizione luglio 2017.*
2. *Frost & Sullivan. Healthcare Cost Savings of Phytosterol Food Supplements in the European Union. marzo 2017.*
3. *Frost & Sullivan. Healthcare Cost Savings of Calcium and Vitamin D Food Supplements in the European Union. gennaio 2017.*
4. *Frost & Sullivan. Healthcare Cost Savings of Omega 3 Food Supplements in the European Union. aprile 2016.*
5. *Federfarma. La farmacia italiana 2016.*