

TERZA EDIZIONE

REVIEW

INTEGRAZIONE ALIMENTARE:

*stato dell'arte e nuove
evidenze scientifiche*



integratori
& salute 

Passoni
EDITORE

TERZA EDIZIONE

REVIEW

INTEGRAZIONE ALIMENTARE:

*stato dell'arte e nuove
evidenze scientifiche*



integratori
& salute 

Passoni
EDITORE

Copyright © 2024
Passoni Editore srl
Via Boscovich, 61 - Milano

Powered by  **NUTRIENTI** e **SUPPLEMENTI**

Progetto a cura di INC - Istituto Nazionale per la Comunicazione per Integratori&Salute

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione
può essere riprodotta, trasmessa e memorizzata con qualsiasi mezzo
e in qualsiasi forma senza il permesso scritto dell'Editore.

Edizione fuori commercio. Omaggio alla classe medica



Indice

Introduzione del Presidente di Integratori & Salute	5
<i>Germano Scarpa</i>	
Introduzione	7
<i>Arrigo F. G. Cicero</i>	
• Bibliografia	10
Lo sport	11
<i>Antonio Paoli</i>	
• Integratori plastici (proteine e aminoacidi)	11
• Integratori a base di carboidrati	12
• Integratori ergogenici	13
• Integratori vitaminici	13
• Integratori adattogeni	14
• Integratori a base di probiotici	14
• Bibliografia	16
La salute della donna	17
<i>Irene Cetin</i>	
• Periodo preconcezionale	17
• Gravidanza	19
• Menopausa	22
• Bibliografia	24
La salute dell'occhio	25
<i>Gianluca Scuderi, Maria Chiara Di Pippo</i>	
• L'invecchiamento oculare	26
• Il discomfort oculare	28
• I disordini metabolici	29
• Bibliografia	31
L'apparato gastroenterico	33
<i>Fabio Pace</i>	
• Funzioni del microbiota intestinale	34
• Uso dei probiotici nelle affezioni gastroenterologiche	35
• Bibliografia	38

Profilo lipidico e salute cardiovascolare	39
<i>Andrea Poli</i>	
• Integratori con effetti sulla colesterolemia	40
• Integratori con effetto sulla trigliceridemia	45
• Bibliografia	46
L'invecchiamento cutaneo	49
<i>Mariuccia Bucci</i>	
• Processi biologici e molecolari	49
• Ruolo della nutraceutica nell'invecchiamento della pelle	50
• Bibliografia	56
Benessere psicologico e funzione cognitiva	59
<i>Franca Marangoni</i>	
• Benessere psicologico	59
• Performance cognitiva	63
• Bibliografia	66
La terza età	69
<i>Mariangela Rondanelli, Clara Gasparri</i>	
• Sarcopenia	69
• Metabolismo glucidico	72
• Bibliografia	75



Introduzione del Presidente di Integratori & Salute

Germano Scarpa

Dopo l'interesse suscitato dalle edizioni del 2016 e del 2019, abbiamo il piacere di presentare la terza edizione della Review scientifica sull'integrazione alimentare. Il documento è stato realizzato per Integratori & Salute da un pool tra i maggiori esperti italiani sui temi della nutrizione e della salute. La Review presenta lo stato dell'arte delle evidenze scientifiche più significative della ricerca sperimentale e clinica su diverse sostanze presenti negli integratori alimentari, sia per alcuni temi specifici sia per particolari periodi della vita dell'uomo e della donna.

Rispetto alle precedenti edizioni, si è passati da una trattazione per categorie di prodotti ad una per ambiti di applicazione e aree di interesse.

I campi presi in esame riguardano: l'area Cardiovascolare e Cardiometabolica, Geriatria e Immunologia, la Salute della Donna, la Terza età, il Benessere psicologico e la funzione cognitiva, la Dermatologia, la Gastroenterologia, l'Oftalmologia e lo Sport.

La ricerca scientifica si è data l'obiettivo di validare il ruolo delle sostanze presenti negli integratori alimentari nel coadiuvare le funzioni fisiologiche in soggetti sani. Noi, come Associazione, ribadiamo ormai da anni che la principale funzione degli integratori alimentari è quella di avere un effetto metabolico per mantenere in efficienza il nostro sistema fisiologico.

Negli ultimi 10 anni abbiamo sicuramente assistito a una crescita maggiore dell'attenzione nei confronti della salute e del benessere. Il consumatore dimostra di essere oggi evoluto nel suo comportamento: si informa, ha aumentato la regolarità di assunzione degli integratori ed è maggiormente attento anche alla salute dei suoi familiari.

Gli integratori sono oggi e lo saranno sempre di più anche in futuro degli "allenatori" al fianco delle persone, in grado di garantire all'organismo il giusto apporto di ciò che concorre al benessere complessivo in tutte le fasi della vita, al di là delle buone pratiche già messe in atto. Nell'ultimo anno, secondo una recente ricerca del Future Concept Lab, quasi 30 milioni di italiani adulti (73% degli intervistati) hanno utilizzato integratori alimentari almeno una volta e più di 8 italiani su 10 (83%) li hanno usati nel corso della propria vita.

Per rispondere sempre più e sempre meglio ai bisogni informativi dei consumatori abbiamo implementato questo progetto, che, ci auguriamo, possa costituire un utile complemento a supporto dell'attività di counselling dei professionisti della salute e un ulteriore stimolo alle accresciute esigenze di informazione da parte di consumatori e media.

Integratori & Salute è l'associazione che rappresenta il settore degli integratori alimentari in Italia ed è parte di Unione Italiana Food. Con circa 220 aziende nazionali e multinazionali rappresentate su tutto il territorio italiano, è la prima associazione a livello europeo in termini di fatturato e rilevanza di mercato che, in virtù delle sue dimensioni e della sua rappresen-

tatività, si impegna a sostenere le istanze del comparto e, al contempo, a tutelare la salute del consumatore promuovendo la corretta informazione.

Ci auguriamo che questa Review possa rappresentare un'ulteriore testimonianza dell'impegno della nostra Associazione per una divulgazione scientifica seria, corretta e sostenuta da evidenze condivise, nonché un mezzo di informazione consapevole per i cittadini, gli organi di informazione e gli stakeholder. A tutti gli Autori che hanno contribuito a questa iniziativa desidero esprimere, a nome di Integratori & Salute, la nostra stima e gratitudine per la collaborazione e l'impegno dedicato.

Germano Scarpa
Presidente Integratori & Salute



Introduzione

Arrigo F. G. Cicero

*Dipartimento di Scienze mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Presidente Società Italiana Nutraceutici (SINut)*

- In Italia il settore degli integratori alimentari è altamente regolamentato e innovativo.
- Il mercato italiano degli integratori si distingue per i suoi standard qualitativi elevati, la ricerca avanzata e l'impegno nella formazione medico-scientifica.
- La solida base di evidenze cliniche deve misurarsi con alcune criticità nella comunicazione dei loro effetti per la salute.

L'integrazione alimentare è un ambito di grande interesse da un punto di vista normativo, scientifico e di mercato.

In Italia, gli integratori alimentari sono principalmente regolamentati dal Decreto Legislativo 169/2004¹ e successive modifiche.

- **Definizione di integratori alimentari:** Gli integratori alimentari sono definiti come prodotti destinati a integrare la comune dieta e che consistono in fonti concentrate di nutrienti o altre sostanze con effetto nutritivo o fisiologico, in forma semplice o composta. Più in dettaglio, gli integratori alimentari sono fonti concentrate di nutrienti (cioè minerali e vitamine) o di altre sostanze con effetto nutrizionale o fisiologico, commercializzati sotto forma di "dose" (ad es. pillole, compresse, capsule, liquidi a dosi misurate). Negli integratori alimentari può essere contenuta un'ampia varietà di sostanze nutritive e di altri ingredienti, tra cui, ma non solo, vitamine, minerali, amminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre e varie piante ed estratti. Gli integratori alimentari hanno lo scopo di correggere le carenze nutrizionali, mantenere un adeguato apporto di alcuni nutrienti o coadiuvare specifiche funzioni fisiologiche. Non sono medicinali e, in quanto tali, non possono esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica. Pertanto, il loro uso non ha lo scopo di trattare o prevenire malattie nell'uomo o di modificarne le funzioni fisiologiche.
- **Autorizzazione e Registrazione:** Gli integratori devono essere notificati al Ministero della Salute al momento della loro prima commercializzazione e in Italia devono essere prodotti in stabilimenti autorizzati. La notifica e l'autorizzazione sono disciplinate dagli articoli 10 e 9 del Decreto Legislativo 169/2004 e successive modifiche.
- **Etichettatura:** Le etichette degli integratori devono fornire informazioni chiare e comprensibili per il consumatore. Oltre alle indicazioni obbligatorie ai sensi del Regolamento 1169/2011 relativo alle informazioni sugli alimenti ai consumatori, le etichette devono riportare anche la quantità di nutrienti o sostanze con effetto fisiologico, la dose giornaliera raccomandata, le avvertenze d'uso e altre informazioni necessarie, come disciplinato dagli articoli 6, 7 e 8 del Decreto Legislativo 169/2004 e successive modifiche.

- **Composizione e Sicurezza:** Gli integratori devono essere sicuri per il consumo umano e devono rispettare i limiti massimi di sicurezza per alcuni ingredienti specifici.
- **Vigilanza del mercato:** Le Autorità locali sono responsabili della vigilanza del mercato degli integratori per garantire la conformità alle norme. In caso di non conformità, possono essere adottate misure correttive o vietare la commercializzazione del prodotto.
- **Pubblicità e claim:** La pubblicità degli integratori deve essere veritiera e non fuorviante. Eventuali claim sulla salute devono essere supportati da dati scientifici validi. I claim sulla salute approvati sono quelli valutati positivamente dall’Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) e riportati nel Registro europeo². È importante tenere presente che la normativa potrebbe essere soggetta a modifiche nel tempo; quindi, è consigliabile verificare le ultime disposizioni legislative europee e nazionali per assicurarsi di essere informati sullo stato attuale delle regolamentazioni sugli integratori.

L’Italia rappresenta il più grande mercato di integratori in Europa, oltre un quarto del suo totale, con attese di sfiorare i 5 miliardi di vendite nel 2025³. L’Italia vanta anche un primato in termini di innovazione e “know how” di prodotto. Proprio in Italia sono state infatti sviluppate ed applicate numerose tecnologie per migliorare la bioaccessibilità e biodisponibilità di sostanze utilizzate negli integratori di per sé poco biodisponibili, come ad esempio l’astaxantina⁴, l’olio di *Serenoa repens*⁵, la melatonina⁶, o gli estratti di carciofo e berberina⁷. Tutto ciò ha contribuito a mantenere una crescita costante del mercato interno negli ultimi 15 anni, nonostante la crisi economica e di pandemia da COVID-19, ma anche un forte incremento dell’export verso altri paesi europei ed extra-europei, soprattutto medio-oriente e Asia. La concorrenza inoltre, come spesso succede, ha stimolato l’attenzione alla qualità e alla ricerca e sviluppo, e questo ha influito positivamente sull’integratore alimentare “made in Italy”.

Il mercato è sostenuto anche dal fatto che le principali aziende del settore investono in informazione medico-scientifica sui propri integratori con reti di professionisti dedicate ad aggiornare gli operatori sanitari potenzialmente interessati a questo campo: medici, farmacisti, biologi nutrizionisti, dietisti e altri. Il consumo di integratori non è una moda consumistica senza controllo: è infatti sostenuto da esperti, e farmacista e medico sono le principali fonti informative a cui i consumatori si rivolgono. Oltre alla formazione medico-scientifica, vi è la necessità di creare un marketing scientifico per migliorare maggiormente la qualità del prodotto da presentare, che spesso potrà offrire anche caratteristiche peculiari certificate (es.: gluten-free, lactose-free, citrinin-free, vegan-friendly, etc.) e al suo packaging (es.: confezioni “green” totalmente riciclabili).

Le aziende promuovono la ricerca clinica finalizzata a valutare quanto singole materie prime o (più spesso) integratori multicomponente, possano modificare funzioni fisiologiche dell’organismo in senso migliorativo. Gli studi clinici in questo contesto sono particolarmente complessi, perché da un lato non è facile provare una modulazione di funzione fisiologica senza dimostrare una vera e propria efficacia (risultato non richiesto né atteso da un integratore alimentare), e dall’altro lo sforzo organizzativo ed economico è importante e non si discosta molto da quello necessario per verificare efficacia e sicurezza di un farmaco. L’investimento nella ricerca è tanto più complesso quanto più è arduo testare un integratore in condizioni patologiche franche: usualmente gli integratori dovrebbero essere testati su persone presunte sane ai fini del mantenimento e della promozione dello stato di salute, dove il concetto di salute assoluta è ancora oggi oggetto di dibattito scientifico. In questo contesto, tuttavia, è sufficiente consultare uno dei principali motori di ricerca in ambito biomedico (PubMed) per verificare come la maggior parte degli studi clinici condotti su integratori, specie se combinati, è svolta da ricercatori italiani⁸.

Uno dei temi di maggiore peculiarità in nutraceutica è la frequente discrepanza fra l'evidenza clinica di efficacia e l'impossibilità di comunicare tale efficacia, in particolare alla popolazione generale, per assenza di claim salutistici validati. Di seguito sono discussi alcuni esempi relativi all'efficacia comprovata di alcuni integratori alimentari sulla prevenzione primaria o secondaria di condizioni cliniche di forte impatto sulla popolazione generale.

- **Coenzima Q10.** Una recente metanalisi di 7 trials clinici, controllati in doppio cieco contro placebo (1.371 partecipanti), ha dimostrato come la supplementazione sul medio-lungo termine sia associata a una riduzione media del 32% del rischio relativo di mortalità per tutte le cause in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico con frazione di eiezione ridotta, in assenza di eventi avversi di rilievo⁹, nonostante l'esclusione di uno studio svedese della durata di 5 anni condotto su 443 anziani (70-88 anni) affetti da scompenso cardiaco cronico, nel quale il Coenzima Q10 era stato somministrato in associazione a Selenio, con un dimezzamento del rischio di mortalità per cause cardiovascolari (5.9% vs. 12.6%; P=0.015)¹⁰, associato al miglioramento di una serie di parametri emodinamici e metabolici che si sono mantenuti a 10 anni dalla fine del trial¹¹.
- **Acido folico.** Una metanalisi di 12 trial clinici, controllati in doppio cieco contro placebo che ha incluso 47.523 pazienti in prevenzione secondaria per patologia cardiovascolare, ha dimostrato come la supplementazione si associ a una riduzione del rischio relativo di infarto del 15% (RR = 0.85, 95% CI = 0.77-0.94), in assenza di eventi avversi di rilievo¹².

Questi sono solo alcuni esempi di effetti dimostrati clinicamente su risultati forti, dove spesso la farmacologia non ha dato ancora risposte convincenti o prive di rischi. Per ora, tuttavia, questi dati possono essere divulgati solo fra esperti e per rinforzare il concetto (in termini di "proof of concept") del fatto che una supplementazione dietetica razionale e basata su criteri di scientificità può avere effetti importanti in termini di miglioramento dello stato di salute.

Ovviamente la letteratura che riguarda effetti su risultati soggettivi, come la percezione di benessere, o la modulazione di fattori di rischio, la cui riduzione dovrebbe in linea teorica essere associata a riduzione del rischio di malattia (es.: colesterolemia LDL, pressione arteriosa, glicemia, indici di steatosi epatica, etc.)^{13,14}, è molto più ampia. Tuttavia, spesso i dosaggi testati come efficaci in letteratura sono superiori a quelli autorizzati dalla normativa vigente per quanto riguarda la dose impiegabile negli integratori e i prodotti presenti in commercio risultano a priori sottodosati per l'effetto atteso oppure confidano in (spesso presunte) sinergie di componenti diversi inclusi nella stessa formulazione a dosi non testate (o testate come singolarmente poco efficaci).

In alcuni casi, documenti di indirizzo o di consenso di società scientifiche e gruppi di studio^{15,16}, o addirittura documenti intersocietari¹⁷, hanno avallato e promosso l'impiego di alcuni integratori sulla base della letteratura scientifica disponibile, al di là dei claim approvati.

Questa discrepanza si riconduce al fatto che è indubbiamente difficile ricostruire dossier completi per molti integratori, spesso testati a dosi/concentrazioni/titolazioni diverse, secondo protocolli di studio diversi, per tempi diversi. In futuro sarà comunque auspicabile una migliore riconciliazione fra evidenze scientifiche aggiornate, specie basate su trials clinici, e claim autorizzati.

Per quanto riguarda la sicurezza, la normativa europea e gli standard qualitativi italiani sono tutelanti rispetto agli ingredienti utilizzabili negli integratori, al rischio di sovradosaggio e alla qualità media dei prodotti presenti sul nostro mercato. Tuttavia, sul web e in mercati paralleli sono reperibili prodotti di importazione la cui qualità è di difficile valutazione. Purtroppo, come per i farmaci, i sistemi di segnalazione spontanea di eventi avversi degli integratori, seppur esistenti, richiedono implementazione e sensibilizzazione degli operatori sanitari per poter essere efficienti. Ma qualche esempio qualitativamente ottimale esiste¹⁸.

In questo contesto, i prossimi capitoli, trattati ognuno da un esperto del settore, tratteranno temi di grande interesse per l'ambito dell'integrazione alimentare: la modulazione dei principali fattori di rischio cardio-metabolici, l'integrazione di genere (dedicato alle varie fasi di vita della donna), il contrasto ad alcune condizioni tipiche della senilità, il supporto alle funzioni psicologiche e cognitive, la cura della pelle, l'equilibrio della flora batterica intestinale, la prevenzione primaria delle principali patologie oftalmologiche e delle loro conseguenze, ed infine le evidenze a supporto dell'integrazione nello sport.

Bibliografia

1. D.L. 21 maggio 2004, n. 169. Attuazione della direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari. (GU Serie Generale n.164 del 15-07-2004). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2004/07/15/004G0201/sg>
2. https://food.ec.europa.eu/safety/labelling-and-nutrition/nutrition-and-health-claims/eu-register-health-claims_en
3. <https://www.ilsole24ore.com/art/integratori-i-5-miliardi-vendite-2025-AEUSSJOB>
4. Fratter A, Biagi D, Cicero AFG. Sublingual Delivery of Astaxanthin through a Novel Ascorbyl Palmitate-Based Nanoemulsion: Preliminary Data. *Mar Drugs*. 2019;17(9):508.
5. Fratter A, Mason V, Pellizzato M, Valier S, Cicero AFG, Tedesco E, et al. Lipomatrix: A Novel Ascorbyl Palmitate-Based Lipid Matrix to Enhancing Enteric Absorption of *Serenoa Repens* Oil. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):669.
6. Fratter A, Semenzato A. New association of surfactants for the production of food and cosmetic nanoemulsions: preliminary development and characterization. *Int J Cosmet Sci*. 2011 Oct;33(5):443-9.
7. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Veronesi M, Borghi C. Short-Term Effects of Dry Extracts of Artichoke and Berberis in Hypercholesterolemic Patients Without Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2019;123(4):588-591.
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Nutraceuticals+Italy&filter=pubt.clinicaltrial&sort=date&size=200>
9. Claxton L, Simmonds M, Beresford L, Cubbon R, Dayer M, Gottlieb SS, et al. (2022). Coenzyme Q10 to manage chronic heart failure with a reduced ejection fraction: a systematic review and economic evaluation. *Health Tech Ass*. 2022;26(4):1-128.
10. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosén A, Dahlström U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1860-6.
11. Opstad TB, Alexander J, Aaseth J, Larsson A, Seljeflot I, Alehagen U. Increased SIRT1 Concentration Following Four Years of Selenium and Q10 Intervention Associated with Reduced Cardiovascular Mortality at 10-Year Follow-Up-Sub-Study of a Previous Prospective Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Antioxidants*. 2023;12(3):759.
12. Wang Y, Jin Y, Wang Y, Li L, Liao Y, Zhang Y, Yu D. The effect of folic acid in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(37):e17095.
13. Rizzo M, Colletti A, Penson PE, Katsiki N, Mikhailidis DP, Toth PP, et al; International Lipid Expert Panel (ILEP) Nutraceutical approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2023;189:106679.
14. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. The role of selected nutraceuticals in management of prediabetes and diabetes: An updated review of the literature. *Phytother Res*. 2022;36(10):3709-3765.
15. Borghi C, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Cicero AF, Clement D, et al. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens*. 2020;38(5):799-812.
16. Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. on behalf of the International Lipid Expert Panel (ILEP). SLIPID-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75(9):731-767.
17. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AF, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res*. 2018;134:51-60.
18. Banach M, Katsiki N, Latkovskis G, Rizzo M, Pella D, Penson PE, et al. Postmarketing nutraceutical safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. *Arch Med Sci*. 2021;17(4):856-863.



Lo sport

Antonio Paoli

Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova

- Gli obiettivi principali della nutrizione e dell'integrazione applicate allo sport sono l'ottimizzazione delle prestazioni e del recupero muscolare post gara o allenamento.
- Tra gli integratori interessanti al proposito ci sono proteine e amminoacidi, carboidrati e i principi ergogenici come la caffeina e la creatina; vitamine e probiotici sono indicati per il supporto metabolico, energetico, per la gestione dello stress.
- Anche nello sport l'integrazione deve essere personalizzata, basata su evidenze scientifiche e sotto supervisione di un professionista della salute per massimizzarne i benefici in totale sicurezza.

Da sempre l'integrazione alimentare ha rappresentato un approccio di estremo interesse nel campo dello sport e del miglioramento della performance anche perché va considerato che l'atleta ha necessità alimentari diverse e aumentate rispetto al soggetto medio, in genere sedentario. Prima di proseguire va fatta chiarezza sul fatto che stiamo parlando di "integrazione", cioè di quelle strategie che permettono di venire incontro all'eccessivo consumo e/o richiesta da parte dell'atleta, aiutando l'organismo a "recuperare e riparare" e quindi a supportare i meccanismi messi in moto dall'allenamento. Va ricordato che la "supplementazione" in condizioni di richiesta non aumentata è inutile (anche nell'atleta). Gli integratori sono infatti spesso una forma concentrata dei nutrienti naturalmente presenti negli alimenti ed è quindi essenziale assumerli rispettando le dosi consigliate. L'obiettivo qui è di fare una panoramica sugli integratori più usati definendone anche lo spettro di efficacia in base alla letteratura scientifica.

Integratori plastici (proteine e amminoacidi)

Gli **integratori proteici** e gli **amminoacidi** rappresentano una componente fondamentale delle strategie dietetiche degli atleti moderni. L'obiettivo principale è quello di ottimizzare la sintesi proteica, favorire il recupero muscolare e migliorare le performance sportive. Tuttavia, per massimizzare i benefici, è essenziale adottare dosaggi e posologie appropriate, basati su evidenze scientifiche e sulle esigenze individuali degli atleti. Innanzitutto, è importante considerare che una dieta equilibrata dovrebbe fornire le quantità necessarie di proteine e amminoacidi per la maggior parte degli individui attivi. In questo senso, è bene ricordare che contribuiscono a soddisfare il fabbisogno giornaliero non solo le proteine animali, le cosiddette "proteine nobili", ma anche le fonti di proteine vegetali. Queste ultime, nonostante presentino in genere una minore digeribilità e minori quantità di amminoacidi essenziali possono rappresentare un'ottima alternativa semplice-

mente aumentando l'apporto proteico totale, oppure utilizzando un mix di fonti proteiche di origine vegetale (ad esempio, proteine di cereali e legumi) per integrare i loro profili amminoacidici. Tuttavia, gli atleti di élite, o coloro che si allenano con particolare intensità, potrebbero richiedere un apporto proteico superiore rispetto alla popolazione generale. Le attuali linee guida dell'International Society of Sport Nutrition consigliano un apporto proteico che varia tra 1,4 e 2 g/Kg di peso corporeo per la maggior parte degli atleti. Tuttavia, in condizioni di deficit energetico protratto, potrebbero essere necessari apporti leggermente superiori¹.

Gli **integratori proteici**, spesso a base di proteine del siero di latte, caseine o proteine della soia, sono ampiamente utilizzati per soddisfare queste necessità e sono disponibili in diverse forme, tra cui polveri, barrette e bevande. I dosaggi variano solitamente tra 20 e 40 grammi di proteine a seconda delle esigenze¹.

Oltre agli integratori proteici, anche gli **integratori di aminoacidi** hanno assunto negli anni sempre maggior rilevanza. In particolare, gli **aminoacidi ramificati (BCAA)**, come la **leucina**, l'**isoleucina** e la **valina**, sono stati oggetto di numerosi studi. La leucina ha dimostrato di stimolare in modo significativo la sintesi proteica muscolare, in dosi comprese tra 2 e 3 grammi². Tuttavia, l'efficacia degli integratori di BCAA nell'aumentare le performance sportive è ancora oggetto di dibattito, con evidenze contrastanti in diversi contesti³.

È importante sottolineare come solo attraverso una pratica responsabile gli atleti possono massimizzare i vantaggi di tali integratori senza compromettere la propria salute e integrità sportiva.

Integratori a base di carboidrati

I prodotti energetici a base di carboidrati svolgono un ruolo cruciale nell'ottimizzazione delle performance sportive. Questi prodotti, che comprendono principalmente bevande sportive, gel energetici e barrette, sono progettati per fornire carboidrati facilmente digeribili e rapidamente assorbibili per supportare la performance prima, durante e dopo l'attività fisica prolungata. Prima dell'esercizio possono rappresentare una fonte di carboidrati a basso contenuto di fibre per gli atleti che non sono in grado di tollerare i normali alimenti, fornendo un'alternativa pratica e facilmente digeribile. Durante l'esercizio, supportano l'atleta fornendo energia immediata per i muscoli in azione e aumentando la resistenza in caso di sforzi prolungati. Le linee guida raccomandano un'assunzione di circa 30-60 grammi di carboidrati ogni ora durante l'esercizio prolungato, con una concentrazione di carboidrati tra il 6% e il 10% nella soluzione⁴. Tuttavia, è fondamentale sottolineare che le esigenze di carboidrati e integratori energetici possono variare tra gli individui e dipendere da fattori come l'intensità dell'esercizio, la durata, il livello di allenamento e le preferenze personali. Alcuni atleti potrebbero infatti richiedere fabbisogni maggiori, addirittura fino a 90-120 grammi di carboidrati ogni ora⁴. Questi fabbisogni possono essere soddisfatti attraverso l'utilizzo di formulazioni che presentano specifiche miscele di carboidrati (glucosio/fruttosio) in grado di sfruttare trasportatori multipli per massimizzare l'assorbimento. Anche dopo l'esercizio fisico l'assunzione di carboidrati è cruciale per il ripristino delle riserve di glicogeno muscolare e la promozione del recupero muscolare. Le linee guida raccomandano un'assunzione di carboidrati tra 1 e 1,2 grammi per chilogrammo di peso corporeo nelle prime due ore dopo l'esercizio⁵. Queste quantità possono essere soddisfatte sia attraverso alimenti naturalmente ricchi di carboidrati che con prodotti appositamente formulati. Va ricordato che, per evitare problemi gastrointestinali, l'assunzione di quantità elevate di carboidrati va gestita con attenzione, e come la capacità di assimilazione di dosi elevate di carboidrati durante la competizione possa essere "allenata" anch'essa.

Integratori ergogenici

Parallelamente agli integratori di carboidrati, gli integratori ergogenici possono svolgere un ruolo importante nel supportare le performance atletiche, specialmente durante l'esercizio fisico prolungato o in condizioni ambientali avverse. Tra gli integratori ergogenici più comunemente utilizzati ci sono la caffeina e la creatina.

La **caffeina** è stata ampiamente studiata per i suoi effetti ergogenici, tra cui un miglioramento della vigilanza, della concentrazione e della resistenza. Gli studi suggeriscono che dosi di caffeina comprese tra 3 e 6 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo possono migliorare le performance sportive, con il picco di efficacia raggiunto circa 60 minuti dopo l'assunzione⁶. Tuttavia, è importante monitorare attentamente l'assunzione di caffeina per evitare effetti collaterali indesiderati. La caffeina può influenzare l'inizio e la qualità del sonno, causare aumento della frequenza cardiaca e dell'ansia anche a bassi livelli di assunzione.

Un altro integratore ergogenico molto popolare nel mondo dello sport e del fitness è la **creatina**. Quest'ultima, è nota per il suo ruolo nel migliorare la forza, la potenza e l'esplosività muscolare, rendendola particolarmente popolare tra gli atleti che praticano sport ad alta intensità e ripetitivi, come il sollevamento pesi o lo sprint. Gli studi scientifici hanno dimostrato che la supplementazione di creatina può aumentare i livelli di fosfocreatina nei muscoli, migliorando così la capacità di rigenerare l'ATP, la fonte di energia primaria per le contrazioni muscolari rapide e intense. Per la maggior parte degli atleti, è sufficiente assumere 3-5 grammi al giorno per mantenere i livelli di creatina elevati⁷.

Integratori vitaminici

Le vitamine svolgono un ruolo fondamentale nel supportare la salute generale e le prestazioni atletiche. Gli atleti, a causa dell'alto livello di attività fisica, possono trarre particolari benefici dall'assunzione di integratori vitaminici mirati. Inoltre, coloro che seguono diete restrittive in termini di apporto calorico o che hanno una varietà limitata nella loro alimentazione, corrono il rischio di non assumere quantità adeguate di vitamine e minerali.

Le **vitamine del gruppo B**, tra cui la **tiamina (B1)**, la **riboflavina (B2)**, la **niacina (B3)**, l'**acido pantotenico (B5)**, la **piridossina (B6)**, la **biotina (B7)**, l'**acido folico (B9)** e la **cobalamina (B12)**, svolgono un ruolo essenziale nel metabolismo energetico. Gli atleti possono beneficiare dall'assunzione di integratori vitaminici del complesso B per supportare la produzione di energia e migliorare la resistenza durante l'attività fisica⁸.

La **vitamina C**, nota anche come acido ascorbico, è un potente antiossidante che svolge un ruolo chiave nella protezione delle cellule dai danni ossidativi indotti dall'esercizio fisico intenso. Gli atleti che si allenano regolarmente possono essere a rischio di stress ossidativo, il che rende l'assunzione di vitamina C un componente importante della loro dieta per supportare il recupero; inoltre sembra che l'integrazione di vitamina C (grazie anche al suo ruolo nella sintesi di collagene) possa aiutare a ridurre il rischio di infortuni⁹.

La **vitamina D** è un'altra vitamina cruciale per gli atleti, poiché svolge un ruolo nel mantenimento della salute ossea e muscolare. La carenza di vitamina D può compromettere le prestazioni atletiche e aumentare il rischio di fratture ossee e infortuni muscolari. Gli integratori di vitamina D possono essere particolarmente utili per gli atleti che si allenano all'aperto in condizioni climatiche avverse o che hanno un'esposizione limitata al sole, ed i suoi effetti sembrano non limitarsi solo alla componente ossea ma riverberarsi anche sulla prestazione atletica¹⁰.

Infine, la **vitamina E** è un antiossidante liposolubile che protegge le membrane cellulari dai danni ossidativi. Gli atleti che si impegnano in attività fisiche intense possono essere a rischio di stress ossidativo, il che rende l'assunzione di vitamina E importante per favorire il recupero muscolare e ridurre l'infiammazione¹¹.

Integratori adattogeni

Gli integratori adattogeni, derivati da erbe e piante, sono noti per la loro capacità di aiutare il corpo ad adattarsi allo stress fisico e mentale, migliorando la resistenza, la concentrazione e la capacità di recupero.

Uno degli integratori adattogeni più ampiamente studiati è l'**estratto di radice di *Rhodiola rosea***. Questa pianta, utilizzata nella medicina tradizionale per secoli, è nota per le sue proprietà anti-affaticamento e adattogene. Studi hanno dimostrato che l'assunzione di *Rhodiola rosea* può migliorare la resistenza fisica, ridurre la percezione dello sforzo e aumentare la capacità di lavoro durante l'esercizio fisico¹².

Un altro integratore adattogeno comune è l'**estratto di radice di ginseng**, utilizzato nella medicina tradizionale cinese per migliaia di anni e noto per i suoi effetti tonificanti e stimolanti sul corpo. Studi hanno dimostrato che l'assunzione di ginseng può migliorare la resistenza, la capacità aerobica e la performance cognitiva durante l'esercizio fisico¹³.

L'***ashwagandha*** è un altro integratore adattogeno popolare derivato dalla radice della pianta *Withania somnifera*. Questa erba è nota per le sue proprietà anti-infiammatorie, anti-stress e tonificanti. Ricerche suggeriscono che l'assunzione di ashwagandha possa migliorare la resistenza fisica, ridurre il cortisolo (l'ormone dello stress) e aumentare la forza muscolare¹⁴.

Complessivamente, gli integratori adattogeni rappresentano un approccio interessante per migliorare le prestazioni sportive, supportando il corpo nell'adattamento allo stress fisico e mentale.

Integratori a base di probiotici

Negli ultimi anni, l'interesse per l'utilizzo dei probiotici nel mondo dello sport è cresciuto in modo significativo. I probiotici, microrganismi vivi che conferiscono benefici alla salute quando consumati in quantità adeguate, sono stati oggetto di numerosi studi che hanno evidenziato i loro effetti positivi sulla salute gastrointestinale, sull'immunità e sul benessere generale. Uno degli aspetti cruciali dell'utilizzo dei probiotici nello sport è infatti il loro impatto sul sistema digestivo. Gli atleti, impegnati in attività fisica intensa, sono spesso soggetti a disturbi gastrointestinali, come la sindrome dell'intestino irritabile o il mal di stomaco, che possono compromettere le loro prestazioni e il benessere generale. I probiotici possono contribuire a mantenere un equilibrio della flora intestinale, riducendo l'infiammazione e migliorando la funzione digestiva¹⁵.

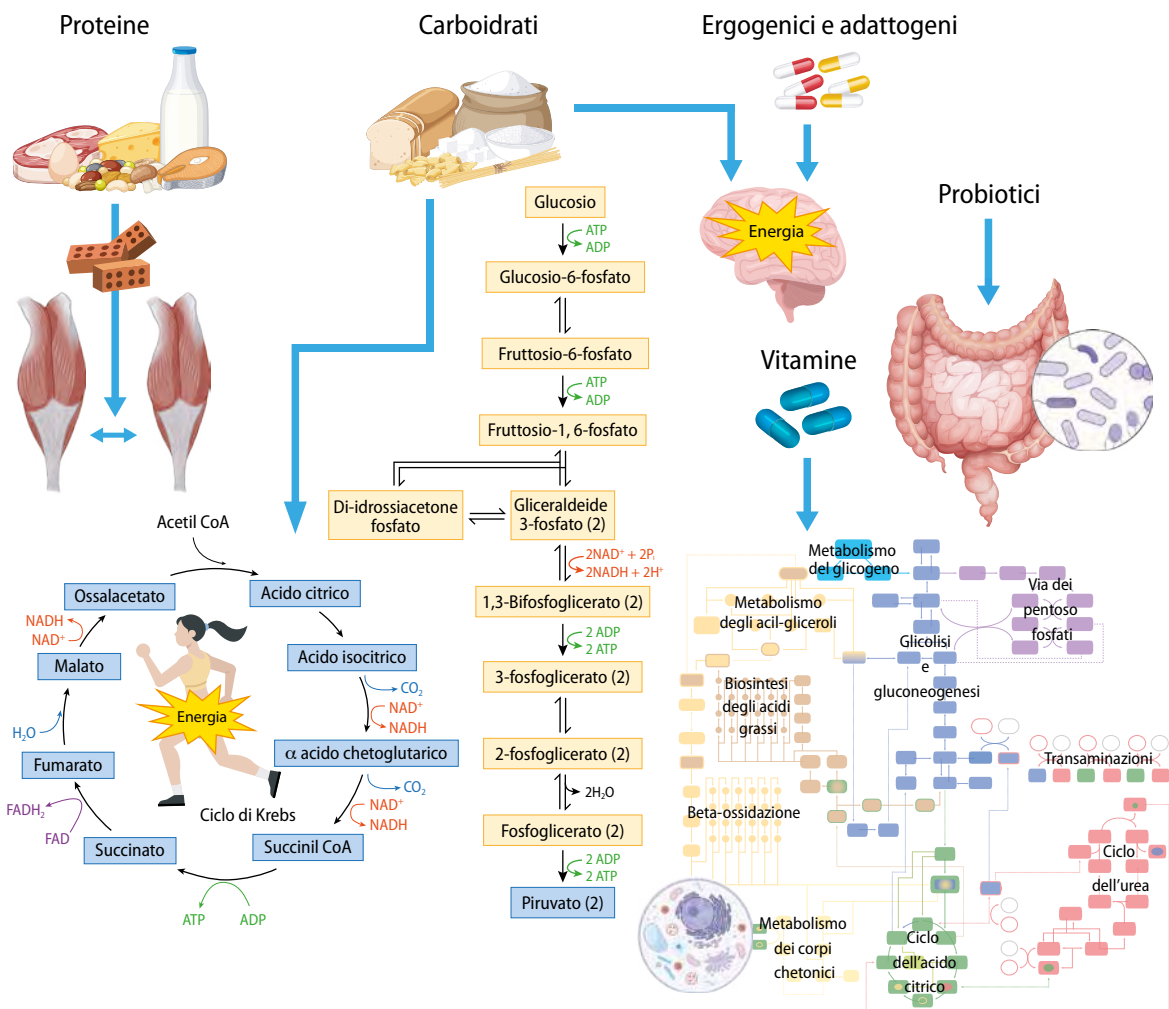
Inoltre, i probiotici possono svolgere un ruolo importante nel supportare il sistema immunitario degli atleti. Vi sono evidenze che l'assunzione regolare di probiotici possa ridurre la frequenza e la gravità delle infezioni respiratorie negli atleti, consentendo loro di mantenere un livello ottimale di prestazioni e di continuare ad allenarsi senza interruzioni¹⁶. Altri potenziali benefici includono il miglioramento della composizione corporea e della massa magra, la riduzione degli ormoni dello stress come il cortisolo, l'attenuazione del calo dei livelli di testosterone legato all'età e l'aumento della concentrazione di neurotrasmettitori che potrebbero migliorare la cognizione e l'umore¹⁷. I probiotici e prebiotici ovviamente agiscono anche

sul microbiota intestinale. A sua volta, la composizione del microbiota intestinale, che complessivamente rappresenta la comunità di microrganismi, come batteri, che vivono del nostro intestino, può influenzare l'assorbimento dei nutrienti, il metabolismo energetico e la risposta immunitaria, potenzialmente migliorando le prestazioni atletiche e il recupero¹⁸.

È importante notare che l'efficacia dei probiotici dipende dalla scelta del ceppo e dalla dose utilizzata. Diversi studi hanno riportato una bassa vitalità delle formulazioni probiotiche e degli integratori disponibili in commercio, con un numero insufficiente di specie e, in alcuni casi, la presenza di specie diverse da quelle dichiarate in etichetta. Non tutti i probiotici sono ugualmente efficaci e inoltre l'effetto può variare tra gli individui.

Un discorso generale che vale un po' per tutti gli integratori sportivi è quello della personalizzazione e dell'utilizzo consapevole sotto la guida di un professionista qualificato perché, così come la carenza, anche l'uso inappropriato o eccessivo può avere effetti indesiderati.

Figura 1 • Principali siti e meccanismi di azione degli integratori per lo sport



Principali siti e meccanismi di azione degli integratori discussi in questo capitolo. Le proteine hanno ruolo preminentemente plastico e servono prevalentemente al mantenimento ed aumento della massa muscolare. I carboidrati hanno funzione energetica durante la performance sportiva. Ergogenici e adattogeni agiscono principalmente sulla fatica percepita e sulla reazione dell'asse cerebro-endocrino allo stress. I probiotici agiscono sul mantenimento della corretta funzionalità del sistema digerente attraverso l'interazione con il microbiota.

Bibliografia

1. Jäger R, Kerksick CM, Campbell BI, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017 Jun 20;14:20.
2. Norton LE, Layman DK. Leucine regulates translation initiation of protein synthesis in skeletal muscle after exercise. *J Nutr.* 2006 Feb;136(2):533S-537S.
3. Wolfe RR. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr.* 2017 Aug 22;14:30.
4. Jeukendrup AE. A step towards personalized sports nutrition: carbohydrate intake during exercise. *Sports Med.* 2014 May;44 Suppl 1(Suppl 1):S25-33.
5. Burke LM, Hawley JA, Wong SH, Jeukendrup AE. Carbohydrates for training and competition. *J Sports Sci.* 2011;29 Suppl 1:S17-27.
6. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins NDM, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2021 Jan 2;18(1):1.
7. Wax B, Kerksick CM, Jagim AR, Mayo JJ, Lyons BC, Kreider RB. Creatine for Exercise and Sports Performance, with Recovery Considerations for Healthy Populations. *Nutrients.* 2021 Jun 2;13(6):1915.
8. Woolf K, Manore MM. B-vitamins and exercise: does exercise alter requirements? *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006 Oct;16(5):453-84.
9. DePhillipo NN, Aman ZS, Kennedy MI, Begley JP, Moatshe G, LaPrade RF. Efficacy of Vitamin C Supplementation on Collagen Synthesis and Oxidative Stress After Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med.* 2018 Oct 25;6(10):2325967118804544.
10. Wyatt PB, Reiter CR, Satalich JR, O'Neill CN, Edge C, Cyrus JW, et al. Effects of Vitamin D Supplementation in Elite Athletes: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med.* 2024 Jan 3;12(1):23259671231220371.
11. Meydani M. Vitamin E modulation of cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1031:271-9.
12. De Bock K, Eijnde BO, Ramaekers M, Hespel P. Acute Rhodiola rosea intake can improve endurance exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2004 Jun;14(3):298-307.
13. Kim S, Shin BC, Lee MS, Lee H, Ernst E. Red ginseng for type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials. *Chin J Integr Med.* 2011 Dec;17(12):937-44.
14. Bonilla DA, Moreno Y, Gho C, Petro JL, Odriozola-Martínez A, Kreider RB. Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) on Physical Performance: Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021 Feb 11;6(1):20.
15. Pyne DB, West NP, Cox AJ, Cripps AW. Probiotics supplementation for athletes - clinical and physiological effects. *Eur J Sport Sci.* 2015;15(1):63-72.
16. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, McCauley T, Tauler P, Lawrence C. Effects of a *Lactobacillus salivarius* probiotic intervention on infection, cold symptom duration and severity, and mucosal immunity in endurance athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2012 Aug;22(4):235-42.
17. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaivasut C. Effect of Probiotics Supplementations on Health Status of Athletes. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Nov 13;16(22):4469.
18. Mancin L, Rollo I, Mota JF, Piccini F, Carletti M, Susto GA, et al. Optimizing Microbiota Profiles for Athletes. *Exerc Sport Sci Rev.* 2021 Jan;49(1):42-49.



La salute della donna

Irene Cetin

UOC Ostetricia Mangiagalli - Policlinico IRCCS Cà Granda - Università degli Studi di Milano

- La “gender medicine” evidenzia la necessità di basare la conoscenza medica anche sulle specificità del corpo femminile.
- L’apporto nutrizionale ottimale è cruciale nella fase preconcezionale e durante la gravidanza, per la salute della madre e del nascituro.
- Esigenze nutrizionali specifiche sono riconosciute durante la menopausa per prevenire l’osteoporosi e supportare i cambiamenti metabolici.

La fisiologia del corpo femminile è diversa da quella maschile fin dalle prime fasi dello sviluppo, a partire già dalle fasi intrauterine. La cosiddetta “gender medicine” o medicina di genere, è una scienza che si è iniziata a sviluppare solo negli ultimi anni, mettendo in evidenza come le nostre nozioni sulla fisiopatologia e sulla terapia delle malattie sia basata su studi effettuati principalmente sul genere maschile, e che quindi, anche se con intenzioni positive, hanno escluso le donne dalla maggior parte degli studi.

Questo è vero anche se consideriamo l’alimentazione della donna in generale, ma negli ultimi anni si sono sviluppati nuovi studi e si stanno considerando con molta attenzione le condizioni nutrizionali ottimali e le possibili conseguenze delle carenze nutrizionali del periodo preconcezionale, della gravidanza e del periodo perimenopausale. La nutrizione della donna dall’età fertile alla gravidanza, in particolare, rappresenta una delle maggiori sfide in sanità pubblica in quanto non coinvolge solo la salute della donna, ma anche quella delle future generazioni.

Periodo preconcezionale

Le condizioni di salute, l’alimentazione e lo stile di vita della donna in epoca preconcezionale influiscono in modo significativo sulla capacità riproduttiva oltre che sul buon inizio della gravidanza e sulla salute del nascituro. La fase preconcezionale è quella che determina le caratteristiche dei gameti e dell’ambiente in cui avverranno le primissime fasi di formazione dell’embrione. Più di recente si parla quindi di fase “periconcezionale” per rappresentare sia i mesi che precedono il concepimento che le prime settimane di gravidanza, fino alla fine del terzo mese. In questo periodo la dieta gioca un ruolo fondamentale, deve essere equilibrata, varia e deve soddisfare il fabbisogno dei nutrienti indispensabili per la salute della donna e per lo sviluppo del bimbo che verrà. In questo contesto il microbiota intestinale svolge un ruolo di rilievo. Innanzitutto, alterazioni del microbiota materno possono influenzare la salute riproduttiva della madre; in secondo luogo, il microbiota materno ha un impatto significativo sullo sviluppo del sistema immunita-

rio e metabolico del feto e del neonato. La trasmissione del microbiota dalla madre al bambino, infatti, avviene a diversi livelli: durante la gravidanza attraverso la placenta, al momento del parto e tramite l'allattamento. Tutto ciò influisce sulla definizione del microbiota nel neonato, che a sua volta modula lo sviluppo del sistema immunitario, e di conseguenza la predisposizione, o meno, a malattie metaboliche e autoimmuni. Le evidenze disponibili suggeriscono quindi che interventi mirati all'equilibrio del microbiota possano influenzare positivamente la salute sia della madre sia del nascituro, evidenziando le potenzialità della supplementazione con probiotici opportunamente selezionati durante la gravidanza e l'allattamento, ma anche l'importanza delle fibre ad attività prebiotica assunte con l'alimentazione¹.

Nella fase periconcezionale sono quindi necessarie cinque porzioni al giorno di frutta e verdura, per la fibra, le vitamine e i sali minerali, latte e latticini per il calcio, carne e legumi per le proteine e per il ferro, il pesce per i grassi omega-3 e la vitamina D. In linea di massima, se l'alimentazione è equilibrata e completa, il ricorso agli integratori non dovrebbe essere necessario, con alcune eccezioni: ci sono principi nutritivi il cui fabbisogno aumenta già nel periodo periconcezionale ed è provato che l'alimentazione da sola non è sufficiente a garantirne il giusto apporto.

Tra questi sicuramente fondamentale la supplementazione con acido folico.

Acido folico

I livelli di folatemia intraeritrocitaria considerati adeguati per la prevenzione delle malformazioni (906 nmol/L o 400 ng/mL secondo *OMS e the Center for Disease Control*) non sono raggiunti nella popolazione femminile in epoca preconcezionale: l'assunzione media di folati nelle donne europee è di circa 200 µg al giorno. La supplementazione quotidiana di acido folico (400-800 µg/die) è quindi raccomandata in tutte le donne in età fertile, per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale (DTN) nella prole, da due mesi prima a tre mesi dopo il concepimento². Un dosaggio maggiore (4-5 mg/die) è richiesto in donne ad elevato rischio di DTN o deficit di folati (precedenti figli con DTN, familiarità per DTN o malformazioni neurologiche, uso di farmaci antiepilettici, diabete mellito pre-gestazionale, celiachia, obesità, anemia falciforme o talassemia)³. Va inoltre considerato che a causa della mutazione genetica omozigote per l'enzima MTHFR, che si ritiene sia presente in circa il 15-26% della popolazione, alcune donne non sono in grado di convertire in maniera efficiente l'acido folico nella sua forma attiva; in questi casi è possibile aumentare l'assunzione di acido folico con l'alimentazione oppure utilizzare integratori contenenti la forma già attiva del folato³.

Iodio

Un'ulteriore considerazione va fatta per lo iodio: la carenza di questo micronutriente è particolarmente diffusa. Un'adeguata supplementazione di iodio già nella fase preconcezionale e nei primi tre mesi di gravidanza è stata dimostrata ridurre l'incidenza di cretinismo fino al 73% nelle aree a maggior rischio di deficienza⁴.

Carenze specifiche

Inoltre, la fase periconcezionale è fondamentale per favorire lo sviluppo della placenta, e quindi favorire il decorso della gravidanza anche nelle fasi successive. Per questo motivo condizioni di carenza specifiche devono essere curate già da prima di iniziare la gravidanza; particolarmente frequente nelle donne in periodo fertile è la carenza di ferro, soprattutto per chi ha cicli

mestruali frequenti e con flusso abbondante, chi è sportiva o assume diete vegane o vegetariane, condizioni di malassorbimento come la celiachia, o gravidanze ravvicinate. In questi casi, bisogna valutare i biomarcatori di ferro e una eventuale integrazione. Non ci sono dati sufficienti, ma recenti evidenze suggeriscono anche un ruolo per colina, vitamine del gruppo B (oltre all'acido folico) e vitamina D già in queste fasi, in particolari in pazienti che presentano condizioni metaboliche come obesità, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) o diabete⁵.

Gravidanza

La gravidanza rappresenta un periodo di importanti cambiamenti fisiologici e metabolici, che hanno lo scopo di assicurare un adeguato sviluppo e crescita fetale da un lato, e la sopravvivenza materna dall'altro⁶. Un corretto stato nutrizionale pregravidico, così come un incremento ponderale adeguato e un ottimale apporto dietetico, sono fondamentali per promuovere questo processo e per evitare potenziali esiti avversi materni e fetali, con ripercussioni anche sulla vita futura del nascituro⁷.

Nonostante il cambiamento in termini di richiesta calorica e di macronutrienti rispetto allo stato pregravidico sia minimo, il fabbisogno di micronutrienti aumenta esponenzialmente in gravidanza, in particolare quello di elementi fondamentali quali ferro, folati, iodio, calcio e vitamina D^{6,8}. Durante l'allattamento il fabbisogno calorico aumenta ulteriormente e vi sono indicazioni ad eventuali supplementazioni soprattutto in base a particolari necessità.

In **tabella 1** sono riportate le raccomandazioni di assunzione e supplementazione in gravidanza e allattamento.

Tabella 1 • Raccomandazioni relative ai livelli di assunzione con la dieta e alla supplementazione in gravidanza e allattamento

Micronutrienti	Apporto donne adulte	Apporto gravide	Apporto allattamento	Supplementazione gravide	Supplementazione allattamento
Ferro	18 mg/die	27 mg/die (LARN) 30-60 mg/die (OMS) 60-120 mg/die (SIGO AOGOI) 30-120 mg/die (FIGO)	11-18 mg/die	Se carenza =	Se carenza =
Folati	400 mcg/die (LARN)	600 mcg/die (LARN)	500 mcg/die (LARN)	400-800 mcg/die (LARN) 400 mcg/die oppure 4-5 mg/die se fdr (SIGO-AOGOI)	500 mcg/die (LARN)
Vitamina D	600 UI o 15 mcg/die (LARN)	600 UI o 15 mcg/die (LARN-IOM-ES)	600 UI o 15 mcg/die (LARN)	200-2000 UI/die Non supplemento (SIGO-AOGOI-OMS) 10 mcg/die (NICE) 1500-2000 UI/die se fdr (ACOG) 400 UI/die o 1000 UI/die se fdr	600-2000 UI/die 10 mcg/die (NICE)
Calcio	1000 mg/die (LARN)	1200 mg/die (LARN) 1.5-2 g (SIGO-AOGOI-OMS)	1000 mg/die (LARN)	Se carenza/fdr per preeclampsia o disordini ipertensivi	Se carenza
Iodio	150 mg/die (LARN) 85-88 mg/die (OMS)	200 mg/die (LARN-EFSA) 250 mg/die (OMS) 220 mg/die (IOM)	200 mg/die (LARN) 290 mg/die (IOM)	Se carenza, 150-200 mg/die	Se carenza, 150-200 mg/die

*LARN: Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana; OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità; SIGO: Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia; AOGOI: associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani; FIGO: Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia; IOM: Institute of Medicine; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; EFSA: European Food Safety Authority.

Folati

I folati rappresentano un complesso vitaminico idrosolubile appartenente al gruppo B, contenuto soprattutto nei vegetali a foglie verdi, nella frutta (ad esempio nelle arance), nei cereali e nelle frattaglie. Sono coinvolti in diversi processi metabolici e nella sintesi degli acidi nucleici e svolgono quindi un ruolo essenziale in molte reazioni metaboliche, come la biosintesi di DNA e RNA, la metilazione dell'omocisteina a metionina ed il metabolismo di alcuni aminoacidi⁶. Il proseguimento della supplementazione con acido folico durante la gravidanza è raccomandato in associazione a quella marziale per la prevenzione dell'anemia e i potenziali vantaggi della prosecuzione della supplementazione con acido folico durante la gravidanza sono diventati di grande interesse anche per i possibili effetti sulla placentazione⁹. Una recente metanalisi ha mostrato un'associazione con un ridotto rischio di sviluppare pre-eclampsia, mentre altri studi hanno evidenziato un ridotto rischio di basso peso alla nascita, parto prematuro e un migliore sviluppo neuro-cognitivo del bambino nelle gravidanze in caso di supplementazione con acido folico¹⁰. Durante l'allattamento, le concentrazioni di folati nel latte materno aumentano progressivamente dal colostro al latte maturo, fino a raggiungere livelli molto più elevati di quelli plasmatici. Allo scopo di assicurare i livelli di folati adeguati alla madre durante l'allattamento, l'assunzione dovrebbe essere incrementata del 25% in questa fase della vita della donna, fino a raggiungere i 500 µg/die.

Ferro

Il fabbisogno di ferro aumenta progressivamente in gravidanza, sia per l'aumento della produzione di emoglobina, che per le necessità del feto.

La carenza di ferro è quindi molto frequente in gravidanza con un range dal 40% nella gravidanza iniziale all'80% nell'ultimo trimestre, causando anemia sideropenica con aumentato rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita, morte fetale intrauterina, emorragia post-partum e ridotte scorte marziali nei neonati⁸. Secondo alcuni studi recenti, livelli inadeguati di ferro durante la gravidanza si assocerebbero ad un aumento del rischio cardiovascolare per la prole in età adulta¹¹.

Le indicazioni in termini di livelli di assunzione raccomandati variano dai 27 mg al giorno per tutte le donne in gravidanza del *Center for Disease Control and Prevention* e dei LARN, ai 60 mg/die dell'*International Nutritional Anemia Consultative Group*, ai 30-60 mg dell'OMS, ai 60-120 mg di SIGO, ai 30-120 mg/die di FIGO.

Poiché un apporto di ferro eccessivamente elevato può comportare stress ossidativo e perossidazione lipidica, una supplementazione personalizzata basata sullo stato marziale periconcezionale (ferritina sierica) rappresenta un buon metodo per ridurre la carenza di ferro nei paesi ad alto reddito.

Nel periodo immediatamente successivo al parto la perdita ematica aumenta la probabilità di anemia materna con necessità di supplementazione.

Vitamina D

Nella prima fase della gestazione, la vitamina D è coinvolta nella modulazione del sistema immunitario mediante la regolazione del rilascio di diverse citochine, contribuendo a favorire l'impianto embrionale, oltre che alla regolazione della secrezione di diversi ormoni. È essenziale per l'accrescimento dello scheletro, la mineralizzazione ossea, l'omeostasi del calcio e, nel

terzo trimestre di gravidanza, l'assorbimento del calcio attraverso la placenta.

I fattori di rischio per deficit di vitamina D sono ridotta esposizione alla luce solare, etnia, obesità. La carenza di vitamina D, nonostante diverse definizioni (25-idrossi-vitamina D <30 nmol/l o 25 nmol/l), è molto comune nel territorio del Mediterraneo, raggiungendo percentuali del 40-90% ed è stata correlata con preeclampsia, diabete gestazionale, disordini scheletrici, aborti ricorrenti, alto rischio di taglio cesareo, restrizione della crescita fetale e parto pretermine. Anche se le evidenze del beneficio della supplementazione sono ancora dibattute, la supplementazione con vitamina D a dosi moderate (600-2000 IU/die) è raccomandata da diverse società scientifiche ed è sicura a partire dal periodo preconcezionale fino all'allattamento¹².

Calcio

Il calcio è fondamentale per lo sviluppo fetale e neonatale e il fabbisogno di questo minerale aumenta in modo importante durante la gravidanza: la richiesta da parte del feto varia dai 50 mg/die a metà della gravidanza fino a 330 mg/die al termine¹³.

Le raccomandazioni per l'apporto di calcio in gravidanza e durante l'allattamento suggeriscono 1000 mg/die¹⁴, 1200 mg/die secondo i LARN (2014).

Il corretto apporto di calcio è fondamentale per lo sviluppo osseo fetale, in particolare nel primo trimestre. Inoltre, diversi studi indicano che la supplementazione prevenga la preeclampsia in donne con bassi livelli di calcio nella dieta e a rischio di disordini ipertensivi¹³. Per questo motivo, l'OMS raccomanda un apporto di 1,5-2,0 g/die di calcio a partire dalla ventesima settimana fino alla fine della gravidanza nelle donne a rischio¹⁴.

L'apporto raccomandato durante l'allattamento non è diverso da quello raccomandato per la popolazione femminile adulta sana (1 g/die). Tuttavia, vi sono alcune categorie a rischio di carenza durante l'allattamento, come le donne con livelli di assunzione di calcio con gli alimenti inferiori ai 300 mg/die e le adolescenti, nelle quali è ancora molto elevato il fabbisogno basale (1,2 g/die secondo i LARN).

Iodio

Lo iodio, in quanto componente della molecola degli ormoni tiroidei, è fondamentale per tutti i meccanismi nei quali sono coinvolti gli ormoni stessi, dalla crescita, alla formazione e allo sviluppo di organi e apparati. In gravidanza, la carenza di iodio può causare aborto, aumento della mortalità perinatale e del rischio di anomalie congenite, alterazioni neurologiche e deficit mentale⁴.

L'OMS stima che nel mondo la carenza di iodio interessi 2 miliardi di persone (un terzo della popolazione) e la considera pertanto la più importante causa prevenibile di danno cerebrale. Un'adeguata supplementazione con iodio riduce fino al 73% l'incidenza di cretinismo nelle zone a rischio più elevato di carenza grave, soprattutto se la madre viene supplementata a partire dal periodo preconcezionale e fino alla fine del primo trimestre di gestazione.

La quota stimata per evitare la carenza è di 200 µg/die (contro i 150 µg degli adulti) secondo LARN (2014) ed EFSA, 250 µg/die secondo il documento congiunto OMS/UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund); the Institute of Medicine raccomanda un apporto giornaliero di iodio di 220 µg durante la gravidanza e 290 µg durante l'allattamento. Durante l'allattamento il fabbisogno di iodio aumenta in conseguenza delle modificazioni del metabolismo materno, anche per favorire la secrezione latte. L'apporto di 200 µg/die con la dieta, indicato dai LARN in questo periodo, deve essere quindi tale da garantire un contenuto nel latte di circa 100-150 µg/100mL.

Omega-3 e DHA

La supplementazione con DHA/omega-3 riduce significativamente il rischio di parto pretermine, specificatamente si stima un 11% di riduzione del rischio di parto pretermine <37 settimane, e un 42% <34 settimane. Per questo motivo le società scientifiche internazionali hanno recentemente pubblicato una “clinical practice guideline” che promuove la supplementazione con DHA (acido docosaesaenoico) e omega-3 per la prevenzione del rischio di parto prematuro¹⁵. Inoltre, la supplementazione con DHA e omega-3 ha effetti positivi sullo sviluppo cerebrale e lo sviluppo cognitivo perinatale, per le necessità di questi acidi grassi a lunga catena durante la fase di rapido sviluppo cerebrale nel terzo trimestre di gravidanza e nel primo anno di vita¹⁶.

Menopausa

La menopausa è il periodo della vita della donna caratterizzato dalla cessazione delle mestruazioni e dalla fine del periodo fertile. In questa fase vi è una riduzione rapida dei valori di estrogeni che causa i sintomi della menopausa, principalmente sintomi vasomotori nel breve termine e osteoporosi nel lungo periodo sono quelli più frequenti. Inoltre, durante questa fase vi è un rallentamento importante del metabolismo che porta spesso ad un aumento di peso se non vengono modificate le abitudini alimentari per ridurre l'apporto calorico. È importante il ruolo dell'alimentazione di tipo mediterraneo per le sue caratteristiche antiossidanti e anti-infiammatorie e con pochi acidi grassi saturi per tenere sotto controllo metabolismo lipidico e peso in menopausa; questo anche per garantire un adeguato apporto di vitamina D, di acidi grassi della serie omega-3 e di alcuni composti ad attività antiossidante¹⁷.

Infatti, il calo di estrogeni che caratterizza non solo il periodo perimenopausale, ma tutta la vita successiva della donna, si associa a maggiori rischi di carenze di micronutrienti, e in particolare le modificazioni del metabolismo dell'osso necessitano di particolare attenzione per le necessità aumentate di calcio e vitamina D.

Calcio e vitamina D

Il calcio, che aiuta a costruire le ossa, è l'elemento più importante della dieta per la prevenzione dell'osteoporosi, la principale causa nelle fratture negli anziani. Il micronutriente è un importante elemento costitutivo del nostro scheletro, dove svolge un ruolo strutturale e di riserva per il mantenimento dei livelli plasmatici, mentre il restante 1%, ripartito tra i tessuti molli e liquidi extracellulari, è coinvolto in funzioni vitali, quali l'attività di numerosi enzimi e di specifici organi e tessuti (a livello neuromuscolare, cardiaco, renale, etc).

La carenza di estrogeni influenza il processo di rimodellamento osseo, attraverso il quale l'osso vecchio viene rimpiazzato dal nuovo. In condizioni normali, la porzione di osso sintetizzato durante il rimodellamento è identica a quella rimossa. Con la menopausa, invece, si assiste a una perdita annua del 2-3 per cento, con una maggior fragilità e un aumento del rischio di fratture. Dato che gli estrogeni controllano anche l'assorbimento del calcio dall'intestino, dopo la menopausa questo risulta ridotto. Un processo di questo tipo innesca un maggiore utilizzo dei depositi di calcio e determina un ulteriore impoverimento della massa ossea¹⁸. Per affrontare l'età della menopausa in condizioni ottimali è dunque importante porre attenzione ad assumere alimenti contenenti calcio con la dieta, soprattutto latticini¹⁷. Tuttavia, l'apporto

medio di calcio nella popolazione con la dieta è di circa 800 mg al giorno, non sufficiente a raggiungere i livelli raccomandati di 1000-1500 mg al giorno.

Anche fattori genetici e ormonali possono peggiorare lo stato di carenza di calcio, così come il livello di attività fisica.

Al metabolismo dell'osso e del calcio partecipa anche la vitamina D, la cui carenza è molto diffusa nella popolazione, con una conseguente ridotta mineralizzazione della matrice ossea. Quindi in menopausa è consigliabile una supplementazione associata di calcio e vitamina D¹⁸.

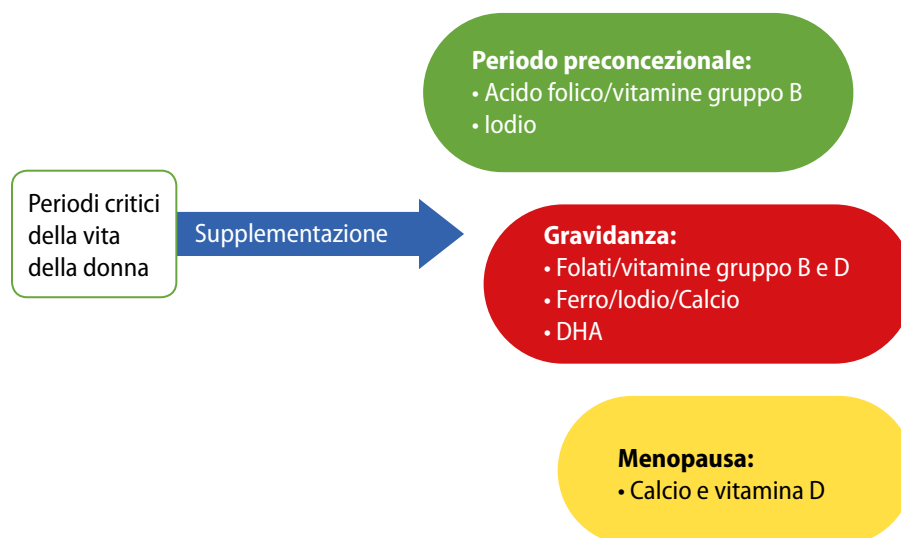
Fitoterapici

Diverse terapie non ormonali e/o alternative sono state proposte per la cura dei sintomi della menopausa, in particolare dei sintomi vasomotori¹⁸. Infatti, anche se la terapia ormonale sostitutiva rappresenta la prima scelta, negli anni sono stati studiati diversi nutraceutici, a partire dai fitoestrogeni, la cui attività è legata alla loro capacità di modulare i recettori per gli estrogeni (ER). In generale i risultati degli studi sono stati piuttosto eterogenei, ma si è raggiunto un buon livello di evidenza circa gli effetti positivi dell'estratto isopropilico della Cimicifuga racemosa¹⁹ anche se non tutte le linee guida lo raccomandano per la riduzione dei sintomi vasomotori.

Per altri prodotti, come gli isoflavoni della soia, genisteina a livelli superiori ai 30 mg/die, prodotti contenenti equolo, ed estratto di polline l'evidenza è legata a pochi studi, con numerosità basse. Non vi sono dimostrazioni sufficienti invece per quanto riguarda l'efficacia del resveratrolo, del luppolo, della dioscorea o dell'olio di enotera. Nessuna evidenza di efficacia è stata trovata per l'*Hypericum perforatum*, il matcha ed il ginseng che quindi non hanno nessun ruolo nella cura dei sintomi vasomotori della menopausa¹⁹.

In conclusione, la salute della donna è caratterizzata da fasi in cui le necessità nutrizionali si modificano e determinano rischi di carenze di micronutrienti, in particolare per la salute riproduttiva, la gravidanza, l'allattamento e il periodo perimenopausale (*figura 1*).

Figura 1 • Nutrienti rilevanti nei periodi critici della vita della donna



Bibliografia

1. Berti C, Agostoni C, Davanzo R, Hyppönen E, Isolauri E, Meltzer HM, Steegers-Theunissen RP, Cetin I. Early-life nutritional exposures and lifelong health: immediate and long-lasting impacts of probiotics, vitamin D, and breastfeeding. *Nutr Rev*. 2017 Feb 1;75(2):83-97.
2. Berti C, Fekete K, Dullemeijer C, Trovato M, Souverein OW, Cavelaars A, et al. Folate intake and markers of folate status in women of reproductive age, pregnant and lactating women: a meta-analysis. *J Nutr Metab*. 2012;2012:470656
3. De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD007950.
4. Harding KB, Pena-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011761.
5. Yang Y, Cai Z, Zhang J. The effect of prepregnancy body mass index on maternal micronutrient status: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):18100.
6. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1218-1225.
7. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannani M, Scollo P, et al. Maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and breastfeeding. An Italian consensus document. *Nutrients* 2016; 8: pii: E629.
8. Parisi F, di Bartolo I, Savasi VM, Cetin I. Micronutrient supplementation in pregnancy: Who, what and how much? *Obstet Med*. 2019 Mar;12(1):5-13.
9. Fekete K, Berti C, Trovato M, Lohner S, Dullemeijer C, Souverein OW, et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr J*. 2012;11:75.
10. Yu Y, Sun X, Wang X, Feng X. The association between the risk of hypertensive disorders of pregnancy and folic acid: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:174-90.
11. Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, Karlsson H, Gardner RM. Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1294-304.
12. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA, et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD013446.
13. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD001059.
14. World Health Organization. Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women. <https://www.who.int/tools/elena/interventions/calcium-pregnancy>. Accessed January 18 2024.
15. Cetin I, Carlson SE, Burden C, da Fonseca EB, di Renzo GC, Hadjipanayis A, et al. Omega-3 fatty acid supply in pregnancy for risk reduction of preterm and early preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;6(2):101251.
16. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harslof LB, Ciappolino V, Agostoni C. DHA effects in brain development and function. *Nutrients*. 2016;8(1):6.
17. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020; 12: 202-208.
18. Rizzoli R, Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Weaver C. Nutrition and bone health in women after the menopause. *Womens Health (Lond)*. 2014; 10: 599-608.
19. Cagnacci A, Volpe A, Di Carlo C, De Leo V, Bifulco G, Gambacciani M, et al. Phytotherapy for menopausal symptoms: recommendations of the Italian Menopause Society (SIM) and the Italian Society of Gynaecology for the Third Age (SIGiTE). *IJGO* 2021; 33: 214-233.



La salute dell'occhio

Gianluca Scuderi, Maria Chiara Di Pippo

*Dipartimento Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso
NESMO, Università Sapienza, Roma*

- La nutraceutica per la salute oculare offre un approccio complementare ai trattamenti tradizionali e rappresenta un'opportunità per migliorare la qualità della vita di chi soffre di disturbi visivi.
- Contro lo stress ossidativo, che è un fattore chiave nella patogenesi delle malattie oculari (degenerazione maculare legata all'età, cataratta, glaucoma) sono stati studiati vitamine, antiossidanti e composti ad azione antinfiammatoria.
- La ricerca evidenzia il ruolo di nutrienti come luteina, zeaxantina, omega 3, vitamine C ed E, zinco e rame per la degenerazione maculare e il potenziale di vitamina D, nicotinamide e per il glaucoma.

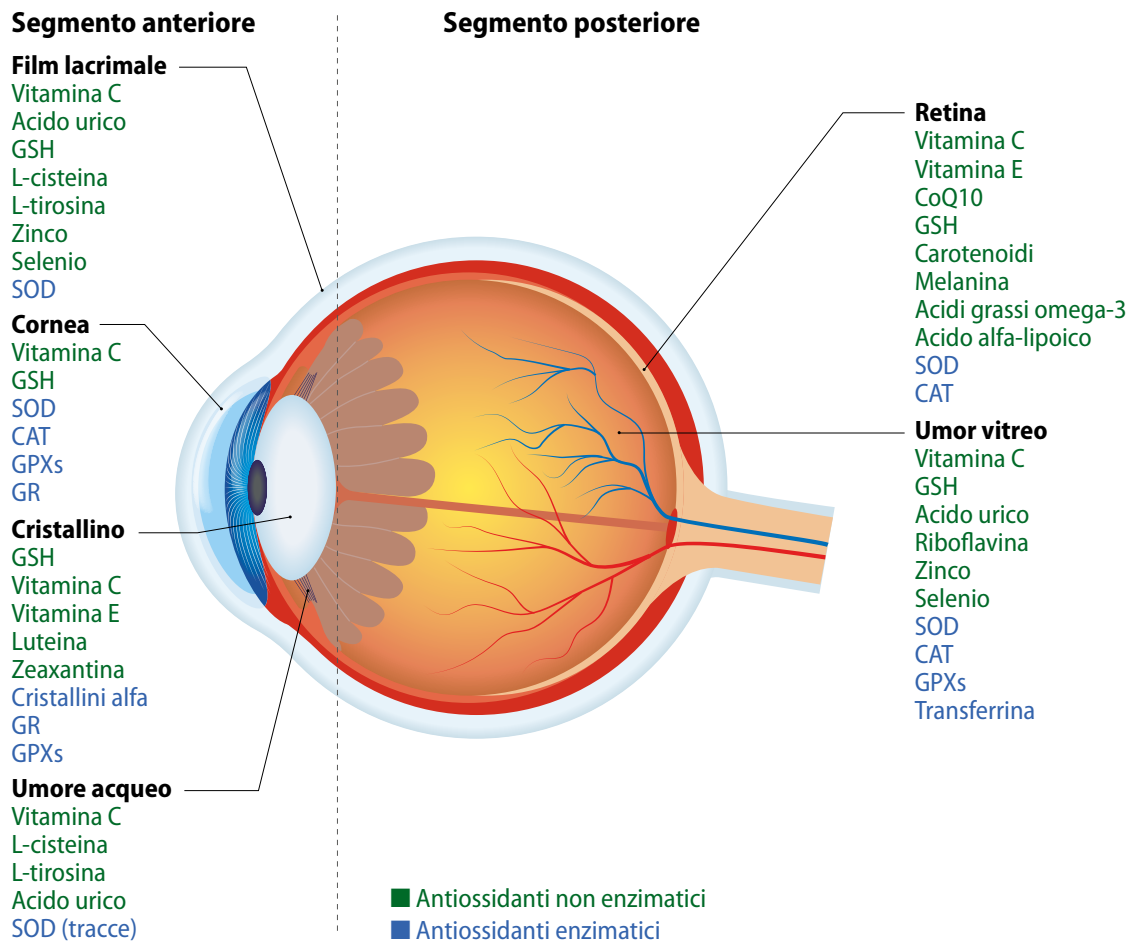
Nel vasto panorama della salute oculare, la ricerca incessante di strategie nuove, complementari agli interventi francamente terapeutici, ha aperto le porte a molteplici percorsi, tra i quali emergono i nutraceutici, delineandosi come un orizzonte ricco di promesse. La nutraceutica, neologismo che intreccia “nutrizione” e “farmaceutica”, include lo studio di alimenti e integratori alimentari che sono in grado di avere effetti benefici per la salute. Questo concetto, radicato nella convinzione che taluni alimenti possano rivestire un ruolo medicinale, ha conquistato una posizione di rilievo nell'ambito dell'oftalmologia, proponendosi come complemento agli approcci farmacologici convenzionali.

La pertinenza dei nutraceutici nel campo dell'oftalmologia viene enfatizzata dall'evoluzione dinamica delle problematiche legate alla salute oculare. Con l'avanzare dell'età della popolazione a livello globale, si assiste a un incremento nella prevalenza di disturbi oculari associati all'invecchiamento, quali la Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE), la cataratta e il glaucoma, fenomeni che si configurano come nodi critici per la sanità pubblica. In parallelo, le modifiche nello stile di vita e l'escalation di disturbi metabolici, come il diabete, esercitano un impatto significativo sulla salute degli occhi, amplificando l'importanza di modalità di trattamento innovative e a tutto tondo.

I nutraceutici, armati del potenziale di influenzare i processi biologici cruciali per la salute oculare, offrono un barlume di speranza in questo scenario. Ricchi di vitamine, antiossidanti e agenti antinfiammatori, questi composti bioattivi si prefigurano come protagonisti nella prevenzione della salute oculare.

Questo capitolo si propone di fornire una piccola panoramica di quello che è il complesso universo dell'applicazione dei nutraceutici in oftalmologia. Nella **figura 1** sono indicati alcuni degli antiossidanti attualmente oggetto di studio con effetto nei vari distretti oculari.

Figura 1 • Antiossidanti oggetto di studio con effetto nei vari distretti oculari



GSH: glutazione; SOD: superossido dismutasi; CAT: catalasi; GPXs: glutazione perossidasi, GR: glutazione riduttasi

Modificata da: Rodella U, Honisch C, Gatto C, Ruzza P, D'Amato Tóthová J. Antioxidant Nutraceutical Strategies in the Prevention of Oxidative Stress Related Eye Diseases. *Nutrients* 2023; 15(10): 2283

👁 L'invecchiamento oculare

A livello globale, sono circa 250 milioni gli individui che presentano deficit visivi di diversa entità¹. Le cause preponderanti di tale deficit risiedono in patologie oculari diffuse quali la cataratta, la degenerazione maculare legata all'età (DMLE) e il glaucoma, tutte patologie che incidono maggiormente sulla popolazione anziana. Benché le radici e gli agenti eziologici delle malattie oculari correlate all'età siano complessi e derivanti da molteplici fattori, lo stress ossidativo riveste sicuramente un ruolo di protagonista nella patogenesi di queste malattie. L'apparato visivo è particolarmente suscettibile allo stress ossidativo in virtù del suo elevato consumo di ossigeno, dell'abbondante presenza di acidi grassi polinsaturi e dell'esposizione prolungata alla luce visibile ad alta energia. Queste condizioni sinergiche conducono alla produzione esorbitante di specie reattive dell'ossigeno (ROS), radicali liberi che incorporano ossigeno, capaci di scatenare danni ossidativi a livello del DNA, delle proteine e dei lipidi, innescando l'apoptosi delle cellule oculari a vari livelli e dando origine

a processi che culminano nelle patologie oftalmiche clinicamente evidenti². In questo scenario, vien da sé come gli antiossidanti possano svolgere un ruolo benefico nel preservare o, addirittura, nel migliorare la capacità visiva compromessa. Di conseguenza, il ruolo degli antiossidanti alimentari e i potenziali benefici terapeutici degli integratori rappresentano oggetto di rilevante interesse scientifico, configurandosi come un approccio semplice ed economicamente vantaggioso per la prevenzione e/o la gestione delle malattie. I nutraceutici sono noti per i loro effetti antiossidanti e antinfiammatori e, tra questi, i carotenoidi, gli acidi grassi omega-3, le antocianine e le vitamine, sono quelli che sicuramente hanno un effetto preponderante in malattie come la DMLE e la cataratta. Nell'ambito della DMLE, lo studio AREDS2 è considerato ad oggi lo standard dell'applicazione dei nutraceutici nella gestione di questa malattia. Infatti, lo studio ha mostrato come un "cocktail" di antiossidanti e, nella fattispecie, di luteina e zeaxantina, omega-3, vitamina C ed E, zinco e rame, sia in grado di ridurre la percentuale di conversione di DMLE da forme precoci a forme più severe di malattia³.

Nella protezione retinica dal danno ossidativo sicuramente la **luteina** riveste un ruolo centrale; carotenoide con struttura chimica caratterizzata dalla presenza di due gruppi idrossilici, si distingue per le sue proprietà idrofile, che la rendono particolarmente reattiva nei confronti dell'ossigeno libero, conferendole una marcata attività antiossidante. Essa agisce contrastando efficacemente le ROS, incluso l'anione superossido, il radicale peridrossilico e quello idrossilico, riducendo così i danni cellulari indotti da queste specie chimicamente instabili e altamente reattive, che possono compromettere l'integrità di lipidi di membrana, proteine e DNA e causare disfunzione mitocondriale e necrosi cellulare.

La luteina si dimostra particolarmente efficace nella protezione dalla luce blu, la cui esposizione è costante nella vita moderna a causa dell'utilizzo di dispositivi elettronici e illuminazione a LED. Questa lunghezza d'onda (450-495 nm) è energeticamente dannosa e favorisce la formazione di radicali liberi, aumentando il rischio di patologie oculari come la degenerazione maculare e la cataratta. Grazie alla sua capacità di assorbimento ottimale intorno ai 460 nm, la luteina si rivela un filtro selettivo di tale radiazione, con un'efficienza che può variare dal 40% al 90% in funzione della sua concentrazione, conferendo protezione ai fotorecettori retinici.

Al di là dell'azione antiossidante, studi in vitro e su modelli animali evidenziano le proprietà antinfiammatorie della luteina, che si manifestano con l'inibizione di molecole pro-infiammatorie quali COX-2, iNOS e NF- κ B. Questa azione si traduce in una riduzione significativa della produzione di mediatori quali IL-1 β in seguito a danno da ischemia/riperfusion. Si ritiene inoltre che la luteina moduli l'espressione genica correlata all'infiammazione e riduca l'attivazione del complemento, un aspetto cruciale nella patogenesi di molte malattie oculari. Importante è anche la sua capacità di ridurre l'espressione del VEGF, elemento chiave nell'angiogenesi patologica⁴.

La cataratta è una patologia caratterizzata da un'opacizzazione irreversibile del cristallino e, ad oggi, rappresenta una delle principali cause di deficit visivo nella popolazione al di sopra dei 65 anni. Come accennato, la produzione di ROS rappresenta un *primum movens* nella degradazione delle proteine del cristallino, inducendone una destrutturazione e una perdita della loro naturale trasparenza. Fisiologicamente il cristallino contiene un "arsenale" di difesa antiossidante, caratterizzato da alte concentrazioni di glutazione e di Vitamina A e C che, tuttavia, tendono a diminuire di concentrazione con l'avanzare dell'età. L'integrazione di questi nutraceutici, ma anche di luteina, vitamina E e resveratrolo, potrebbe avere un ruolo nel contrastare o ritardare l'insorgenza di cataratta; tuttavia,

a tal riguardo, sono necessari studi clinici longitudinali e su ampia scala per accertarne effettivamente l'efficacia⁴⁻⁶.

Menzione a parte, per quanto riguarda le patologie oculari legate all'aging, merita il glaucoma. Esso, infatti, rappresenta una malattia complessa, classicamente definita come una neuropatia ottica progressiva e irreversibile legata a un aumento della pressione intraoculare⁷. La patogenesi della malattia è molto più complessa di ciò che può sembrare, e, a testimonianza di ciò, esistono delle forme di glaucoma normotensivo dove il danno a carico delle fibre nervose retiniche e del nervo ottico avvengono anche in presenza di una pressione intraoculare normale. Ancora oggi non sono chiari i precisi meccanismi patogenetici con cui si innesca la malattia, ma sicuramente il danno ossidativo e la neurodegenerazione hanno un ruolo preponderante⁸. Da qui l'ipotesi di usare i nutraceutici per contrastare la neurootticopatia, non soltanto in virtù dei loro effetti antiossidanti ma anche grazie ai loro effetti neuroprotettivi. In questo ambito, fra gli altri, la *nicotinamide*, la **citicolina** e il **coenzima Q10**, hanno mostrato notevoli effetti nella protezione delle cellule ganglionari e nella riduzione del danno del campo visivo, proprio grazie alla loro capacità di "interferire" con i processi mitocondriali e di sopravvivenza neuronale⁹⁻¹¹.

Il discomfort oculare

La malattia dell'occhio secco (*Dry Eye Disease*, DED) è un disturbo complesso della superficie oculare, caratterizzato principalmente da instabilità del film lacrimale, infiammazione, iperosmolarità lacrimale e danneggiamento epiteliale. Affligge dal 5% al 30% dei soggetti al di sopra dei 50 anni, influenzando negativamente la loro qualità della vita, inducendo sintomi quali visione offuscata e irritazione. La classificazione della DED include due principali sottotipi, che spesso coesistono nello stesso quadro clinico, caratterizzati da una minore produzione di lacrime (DED da deficit acquoso) o da un aumento della loro evaporazione (DED evaporativa). Quest'ultima forma è tipicamente associata a disfunzione delle ghiandole di Meibomio, che consiste in un'alterazione qualitativa/quantitativa dei lipidi prodotti da queste ghiandole, essenziali per prevenire l'evaporazione eccessiva del film lacrimale¹². Sia la bassa produzione sia l'elevata evaporazione delle lacrime portano a iperosmolarità e conseguente infiammazione, provocando danni epiteliali corneo-congiuntivali e perdita di cellule calciformi. L'instabilità risultante del film lacrimale amplifica l'iperosmolarità delle lacrime, mantenendo così il circolo vizioso della DED. In questo scenario lo stress ossidativo riveste un ruolo fondamentale sia nello scatenare la malattia sia nel mantenerla, agendo come diretto responsabile nel danno epiteliale, nell'iperosmolarità lacrimale e nell'attivare la risposta infiammatoria. Il controllo dello stress ossidativo, attraverso l'assunzione di antiossidanti nella dieta o tramite supplementazione, potrebbe rappresentare un approccio terapeutico per mitigare alcuni sintomi e meccanismi patologici associati alla DED. Le linee guida stilate dal Sottocomitato Definizione e Classificazione del secondo Seminario sull'occhio secco della *Tear Film and Ocular Surface Society* (Società di dacriologia e superficie oculare), TFOS DEWSII, per la gestione del dry eye identificano nelle modificazioni dietetiche uno strumento da considerare nel trattamento della patologia. Fra le altre, il mantenimento di un accurato stato di idratazione, l'assunzione di **lattoferrina** e l'utilizzo di **antiossidanti** hanno mostrato di essere in grado di ridurre segni e sintomi¹³. Una recente revisione Cochrane ha mostrato, inoltre, come l'assunzione orale di **acidi grassi omega-3** sia efficace, se somministrata contestualmente alle terapie standard per il dry eye, a migliorare

i sintomi legati alla malattia. Ulteriori evidenze mostrano inoltre effetti benefici derivanti dall'assunzione di sostanze quali **vitamina A, B12, C, D, selenio, curcumina e flavonoidi**.¹⁴ La **lattoferrina** è presente fisiologicamente nel film lacrimale ed è secreta principalmente dalla ghiandola lacrimale principale e dalle ghiandole di Meibomio. È una molecola di circa 80 kDa appartenente alla famiglia delle transferrine, ed è caratterizzata da due lobi flessibili uniti da un ponte peptidico, ognuno capace di chelare uno ione ferrico, formando così complessi bi-ferrici. Nel film lacrimale, la lattoferrina espleta funzioni antinfiammatorie, antiossidanti e antimicrobiche. L'attività antinfiammatoria è mediata dalla modulazione dell'immunità e dall'influenza sulla cascata delle citochine, risultando in una riduzione dell'infiammazione. La capacità di sequestrare il ferro collega le funzioni antiossidanti e antimicrobiche, impedendo la formazione di radicali idrossilici in condizioni infiammatorie e di infezione. Il ferro, essenziale per la proliferazione batterica, sottratto dalla lattoferrina limita la sopravvivenza dei microbi e inibisce la formazione di biofilm, proteggendo così da colonizzazioni microbiche.

La lattoferrina costituisce circa il 25% delle proteine lacrimali con concentrazioni medie di 1,42 mg/mL nei soggetti sani. Tale livello cala con la chiusura prolungata delle palpebre durante il riposo, aumentando invece la suscettibilità alle infezioni in presenza di invecchiamento e patologie come l'occhio secco, la cheratite e la congiuntivite.

L'importanza della lattoferrina come agente protettivo della superficie oculare è riconosciuta, ma la sua diminuzione legata all'età e a malattie ha portato a tentativi non ancora fruttuosi di reintegrazione nella lacrima, data la mancanza di terapie topiche. Si è notato però che la supplementazione orale di lattoferrina può attenuare i sintomi dell'occhio secco post-chirurgia della cataratta. Sono in atto numerosi studi per valutare la sua integrazione con diverse tecnologie di delivery¹⁶.

I disordini metabolici

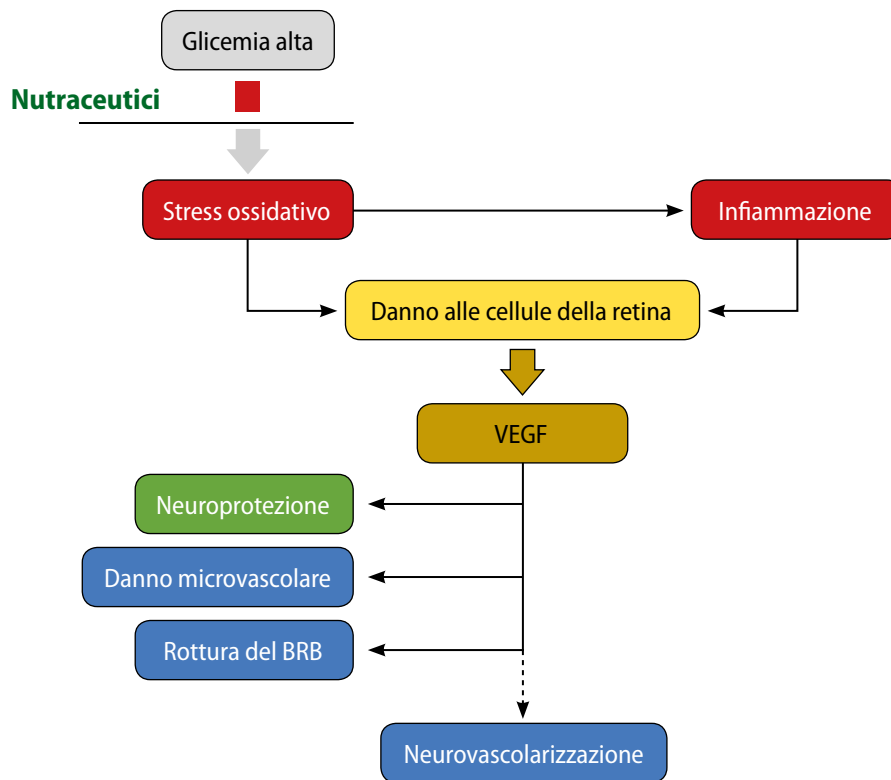
Ad oggi, i disordini metabolici e, in particolare, le patologie oculari ad esse correlate, rappresentano una porzione importante delle cause di ipovisione a livello mondiale. L'aumento dell'età media della popolazione e l'utilizzo di abitudini alimentari errate hanno portato a un aumento di incidenza di patologie quali il diabete e l'ipertensione arteriosa, e di condizioni quali l'ipercolesterolemia e l'ipetrigliceridemia. Tutte queste malattie sono caratterizzate da un danno vascolare a livello del microcircolo; la retina, conseguentemente alle caratteristiche della sua struttura vascolare, ne risulta quindi particolarmente colpita¹⁵.

La retinopatia diabetica (RD) rappresenta una delle complicanze più frequenti e altamente invalidanti del diabete mellito, essa è caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni retinici e dalla neoangiogenesi. Attualmente, i principali trattamenti per la RD includono la fotocoagulazione laser, la chirurgia vitreoretinica o l'iniezione intravitreale di farmaci che mirano al fattore di crescita endoteliale vascolare. Tuttavia, queste terapie agiscono prevalentemente negli stadi avanzati della RD, presentano un'efficacia a breve termine e possono causare effetti collaterali¹⁶.

Nel contesto di una ricerca di opzioni terapeutiche alternative, l'impiego di nutraceutici nelle fasi iniziali della RD potrebbe rappresentare un'opzione promettente, agendo a monte della malattia e prevenendone la progressione (*figura 2*).

In particolare, studi in vitro e in vivo hanno rivelato che le proprietà antiossidanti e anti-infiammatorie di alcuni nutraceutici potrebbero inibire i meccanismi molecolari indotti

Figura 2 • Patogenesi del danno nella retinopatia diabetica



VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; BRB: Blood-Retina Barrier

Modificata da: Rossino MG, Casini G. *Nutraceuticals for the Treatment of Diabetic Retinopathy*. *Nutrients* 2019; 11(14): 771

dal diabete alle basi della RD, riducendo sia i danni neurali sia quelli vascolari tipici della patologia¹⁷. In particolare, hanno mostrato effetti promettenti la **vitamina D**, la **vitamina E**, **luteina** e **glutazione**, nutraceutici con un potenziale antiossidante e antinfiammatorio particolarmente sviluppato¹⁸⁻²⁰.

Inoltre, trovano ovviamente applicazione in questo ambito quei nutraceutici che hanno effetto sul microcircolo e sulla rete vascolare, tra cui il **resveratrolo**, l'**astaxantina** e i **flavonoidi**²¹⁻²⁵.

Altre ricerche hanno evidenziato come l'incremento nell'assunzione di **quercetina** e **miricetina** si associ a una riduzione significativa del rischio di insorgenza del diabete mellito di tipo 2. Parallelamente, l'analisi dell'impatto delle **catechine del tè verde**, con o senza caffeina, ha dimostrato, in uno studio coinvolgente 1584 individui, una marcata diminuzione della glicemia a digiuno, senza che si registrassero effetti apprezzabili su altri marcatori quali l'insulina a digiuno, l'emoglobina glicata (HbA1c) e l'indice di resistenza insulinica. Inoltre, ricerche focalizzate su specifiche combinazioni di **flavonoidi** hanno rivelato un'efficace preservazione della sensibilità retinica nei pazienti affetti da edema maculare diabetico.

Un'indagine in particolare ha messo in luce come una dieta abbondante in flavonoidi possa contribuire a una diminuzione del 30% nel rischio di sviluppare la retinopatia diabetica, associata a una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva, HbA1C e glucosio nel sangue. È stato altresì dimostrato che il consumo costante di tè verde per almeno un anno si traduce in un dimezzamento del rischio di DR²⁶.

Tuttavia, è importante sottolineare che la maggior parte degli studi sui nutraceutici è stata

condotta su modelli animali e che la bassa biodisponibilità di molti di questi composti rappresenta un problema da non sottovalutare. Ulteriori ricerche e studi clinici sono necessari per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso di nutraceutici nella gestione della RD nell'uomo. Nonostante queste limitazioni, il potenziale dei nutraceutici nell'ambito della prevenzione e del trattamento precoce della RD rimane un campo di studio estremamente promettente e meritevole di ulteriori indagini.

Bibliografia

1. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Resnikoff S, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep;5(9):e888-e897.
2. Choo PP, Woi PJ, Bastion MC, Omar R, Mustapha M, Md Din N. Review of Evidence for the Usage of Antioxidants for Eye Aging. *Biomed Res Int*. 2022 Oct 3;2022:5810373.
3. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2005-15.
4. Li LH, Lee JC, Leung HH, Lam WC, Fu Z, Lo ACY. Lutein Supplementation for Eye Diseases. *Nutrients*. 2020 Jun 9;12(6):1721.
5. Lim JC, Caballero Arredondo M, Braakhuis AJ, Donaldson PJ. Vitamin C and the Lens: New Insights into Delaying the Onset of Cataract. *Nutrients*. 2020 Oct 14;12(10):3142.
6. Lim JC, Grey AC, Zahraei A, Donaldson PJ. Age-dependent changes in glutathione metabolism pathways in the lens: New insights into therapeutic strategies to prevent cataract formation-A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Nov;48(8):1031-1042.
7. Sideri O, Tsaousis KT, Li HJ, Viskadouraki M, Tsinopoulos IT. The potential role of nutrition on lens pathology: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. 2019 Sep-Oct;64(5):668-678.
8. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician*. 2016 Apr 15;93(8):668-74.
9. Jassim AH, Fan Y, Pappenhagen N, Nsiah NY, Inman DM. Oxidative Stress and Hypoxia Modify Mitochondrial Homeostasis During Glaucoma. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Dec;35(16):1341-1357.
10. Hui F, Tang J, Williams PA, McGuinness MB, Hadoux X, Casson RJ, Coote M, Trounce IA, Martin KR, van Wijngaarden P, Crowston JG. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Sep;48(7):903-914.
11. Prinz J, Prokosch V, Liu H, Walter P, Fuest M, Migliorini F. Efficacy of citicoline as a supplement in glaucoma patients: A systematic review. *PLoS One*. 2023 Sep 28;18(9):e0291836.
12. Zhang X, Tohari AM, Marcheggiani F, Zhou X, Reilly J, Tiano L, Shu X. Therapeutic Potential of Co-enzyme Q10 in Retinal Diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24(39):4329-4339.
13. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):276-283.
14. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):575-628.
15. Pellegrini M, Senni C, Bernabei F, Cicero AFG, Vagge A, Maestri A, Scorcio V, Giannaccare G. The Role of Nutrition and Nutritional Supplements in Ocular Surface Diseases. *Nutrients*. 2020 Mar 30;12(4):952.
16. Rusciano D, Pezzino S, Olivieri M, Cristaldi M, Gagliano C, Lupo G, Anfuso CD. Age-Related Dry Eye Lactoferrin and Lactobionic Acid. *Ophthalmic Res*. 2018;60(2):94-99.
17. Lima-Fontes M, Barata P, Falcão M, Carneiro Â. Ocular findings in metabolic syndrome: a review. *Porto Biomed J*. 2020 Dec 3;5(6):e104.
18. Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye (Lond)*. 2021 Jan;35(1):149-161.
19. Xiong R, Yuan Y, Zhu Z, Wu Y, Ha J, Han X, Wang W, He M. Micronutrients and Diabetic Retinopathy: Evidence From The National Health and Nutrition Examination Survey and a Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2022 Jun;238:141-156.

20. Ho JI, Ng EY, Chiew Y, Koay YY, Chuar PF, Phang SCW, Ahmad B, Kadir KA. The effects of vitamin E on non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: Are they sustainable with 12 months of therapy. *SAGE Open Med.* 2022 May 26;10:20503121221095324.
21. Chan HN, Zhang XJ, Ling XT, Bui CH, Wang YM, Ip P, Chu WK, Chen LJ, Tham CC, Yam JC, Pang CP. Vitamin D and Ocular Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 11;23(8):4226.
22. Landrum JT, Bone RA. Lutein, zeaxanthin, and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys.* 2001 Jan 1;385(1):28-40.
23. Bryl A, Falkowski M, Zorena K, Mrugacz M. The Role of Resveratrol in Eye Diseases-A Review of the Literature. *Nutrients.* 2022 Jul 20;14(14):2974.
24. Giannaccare G, Pellegrini M, Senni C, Bernabei F, Scordia V, Cicero AFG. Clinical Applications of Astaxanthin in the Treatment of Ocular Diseases: Emerging Insights. *Mar Drugs.* 2020 May 1;18(5):239.
25. Davinelli S, Ali S, Scapagnini G, Costagliola C. Effects of Flavonoid Supplementation on Common Eye Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Front Nutr.* 2021 May 25;8:651441.
26. Matos AL, Bruno DF, Ambrósio AF, Santos PF. The Benefits of Flavonoids in Diabetic Retinopathy. *Nutrients.* 2020 Oct 16;12(10):3169.



L'apparato gastroenterico

Fabio Pace

UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale "Bolognini"- Seriate (BG)

- Il microbiota intestinale è alla base dell'omeostasi e della salute umana, influenzando una serie di funzioni chiave, comprese quelle che coinvolgono il sistema immunitario.
- L'associazione tra la disbiosi e le malattie croniche, compresi i disturbi neurologici e psichiatrici, evidenzia la cruciale comunicazione bidirezionale tra microbiota intestinale e cervello.
- La ricerca sui probiotici mostra strategie promettenti per ripristinare l'eubiosi intestinale e modulare favorevolmente la salute gastrointestinale e immunitaria, ma non solo.

Questo capitolo è dedicato all'effetto di alcuni nutraceutici, appartenenti alla categoria dei probiotici, sul Microbiota Intestinale (MI). Preliminarmente, è opportuno in estrema sintesi, descrivere il MI. Il nostro organismo è abitato da un vasto numero di batteri, virus, archea, funghi e protozoi, che coabitano pacificamente, formando dei "consorzi" praticamente in ogni nicchia del nostro corpo, dalle narici alle vie urinarie, passando per polmoni, pelle e intestino. Quest'ultimo, il MI, è il più importante, non solo perché esprime circa il 70% di tutte le popolazioni microbiche del nostro corpo¹, ma perché costituisce il "primer" di molti altri (ad esempio quello uro-genitale), e perché una sua alterazione comporta la possibile insorgenza di molte malattie croniche degenerative, definite come non trasmissibili². Le specie che compongono il MI manifestano una elevata adattabilità fra loro e il loro habitat, espressione di una vera e propria "micro-evoluzione" parallela all'evoluzione realizzatasi nell'ospite umano¹. Interessante notare che nell'ospite la coabitazione col microbiota è stata resa possibile dal complesso meccanismo di controllo locale (tolleranza) del microbiota residente, che evita l'induzione della risposta immune che avrebbe un effetto distruttivo sull'omeostasi del microbiota³. L'integrazione microbiota-ospite costituisce un super-organismo (o olobionte), integrazione presente in ogni essere vivente (vegetale o animale) del nostro pianeta. I vantaggi per i due costituenti l'olobionte umano (*Homo sapiens* e MI) sono reciproci: in verità, l'aspetto più importante dell'integrazione è costituito dal fatto che i batteri del MI ci forniscono una grandissima amplificazione di geni funzionanti. Si stima che il catalogo di geni fornito dal MI sia circa 150 volte superiore alla "dotazione" di *Homo sapiens*⁴, garantendoci per esempio la produzione di proteine che non siamo più in grado di produrre, come alcune vitamine (per esempio la K), o la disponibilità di enzimi (ad esempio, i "carbohydrate active enzymes", o CAZymes) che servono per digerire i polisaccaridi complessi (tra cui i glicani, contenuti nelle fibre) che *Homo sapiens* non saprebbe metabolizzare⁵.

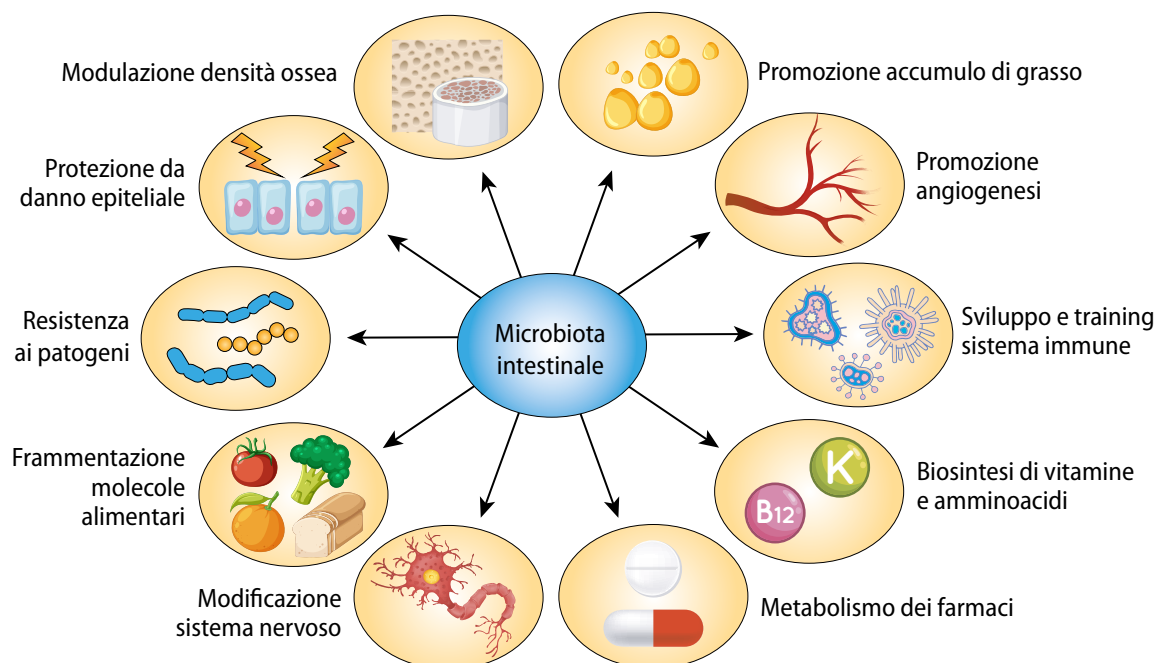
Funzioni del microbiota intestinale

Per una sinopsi delle funzioni del MI vedi **figura 1**. La colonizzazione microbica è essenziale per lo sviluppo ottimale del sistema immunitario: una colonizzazione appropriata, attivando la collaborazione con il sistema immunitario, consente l'omeostasi immunitaria intestinale, la quale impedisce lo sviluppo di processi patologici. All'inverso, una colonizzazione inappropriata è il fattore propedeutico alla disbiosi intestinale, con possibile sviluppo di patologie immuno-mediate (allergie, malattie auto-immuni come il diabete di tipo I) e altre patologie croniche cosiddette non-trasmissibili. Come sopra ricordato, l'omeostasi del MI è alla base anche della tolleranza che il sistema immunitario impara a mantenere nei confronti di batteri commensali, non patogeni, e verso antigeni innocui, processo che si sviluppa già immediatamente dopo la nascita e va evolvendo fino allo svezzamento e al compimento dei primi 3 anni di vita.

L'alterazione dell'omeostasi del microbiota intestinale, o disbiosi, che definiamo come alterazione composizionale e/o funzionale del MI, è stata posta in relazione a molteplici patologie croniche umane, compresa l'aterosclerosi, i disturbi dello spettro autistico, l'asma, i disturbi metabolici, le patologie infiammatorie croniche intestinali e molte altre ancora.

Tra le funzioni del MI più recentemente descritte va considerata la stretta collaborazione con il cervello; una alterazione di tale "asse" è correlabile sia con alcune malattie psichiatriche (ad esempio ansia e depressione maggiore, disturbi dello spettro autistico) sia con alcune patologie di tipo neuro-degenerativo (ad esempio, Parkinson, Alzheimer). Esistono molteplici evidenze, indirette e dirette, che confermano l'esistenza di questa comunicazione bidirezionale tra cervello e intestino, mediata dal microbiota intestinale, il cosiddetto asse microbiota-intestino-cervello. Un esempio delle prime è la terapia della encefalopatia porto-sistemica, una complicanza della

Figura 1 • Visione d'insieme di alcune importanti funzioni biologiche del microbiota intestinale



Modificata da: Laukens D, Brinkman BM, Raes J, et al. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design. FEMS Microbiol Rev 2016; 40:117-32⁶

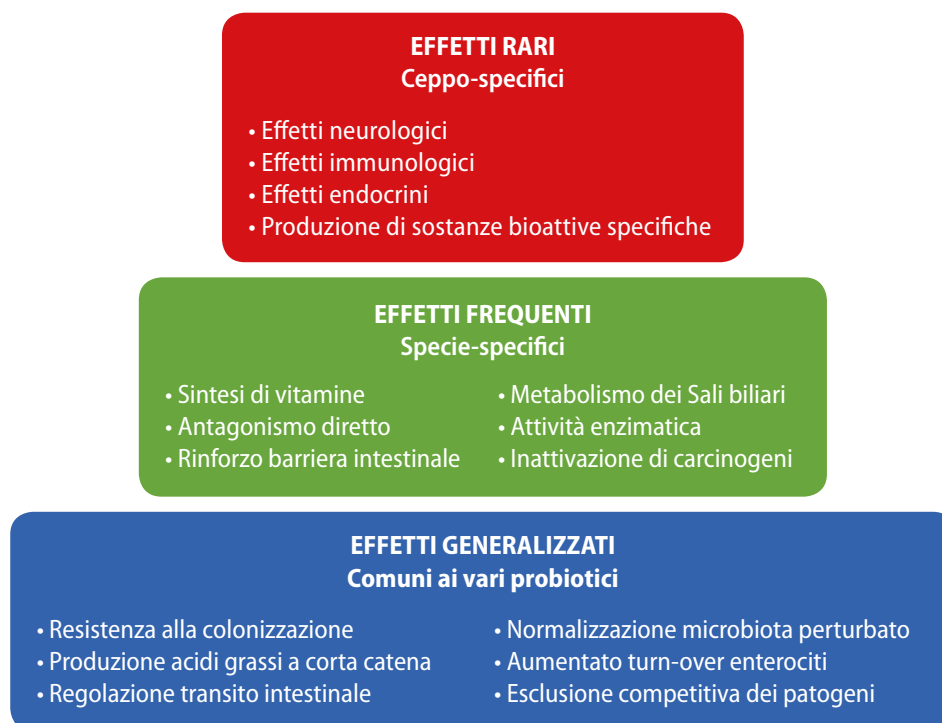
cirrosi epatica, che da decenni è trattata con lassativi come il lattulosio o con antibiotici non assorbibili, cioè con farmaci che agiscono sui batteri presenti nel lume intestinale. Le vie di collegamento tra MI, intestino e cervello sono essenzialmente di 4 tipi: vie neurali, vie immunologiche, vie neuroendocrine e vie metaboliche. Il MI, almeno teoricamente, potrebbe influenzare il sistema nervoso centrale (SNC) attraverso la modulazione di neurotrasmettitori serotoninergici, noradrenergici, dopaminergici, glutamatergici e GABAergici, sia attraverso la sintesi diretta di tali molecole o influenzandone la produzione da parte dell'ospite. Ad esempio, *Candida*, *Escherichia*, Enterococco e Streptococco appartengono al gruppo di microrganismi produttori di serotonina, i Bifidobatteri e i Lattobacilli generano GABA, i Lattobacilli acetilcolina, mentre il *Bacillus* e la *Serratia* producono dopamina; infine, *Escherichia* e *Saccharomyces* sono in grado di produrre noradrenalina. Tuttavia, a causa della barriera emato-encefalica, è sostanzialmente impossibile che neurotrasmettitori prodotti perifericamente, nell'intestino, possano raggiungere il cervello, anche se l'influenza può essere mediata dal sistema nervoso enterico. Peraltro, il MI possiede enzimi che controllano il metabolismo del triptofano, un precursore della serotonina, modulando la quantità di questo trasmettitore che raggiunge il cervello. Vari studi preclinici e clinici hanno provato che alterazioni composizionali del MI possono condurre a una modulazione a lungo termine dello stress e del comportamento⁷. Come in altre patologie, gastroenteriche e non, anche per l'interazione microbiota-intestino-cervello, l'ipotesi patogenetica più consistente è quella del "leaky gut", in cui la barriera intestinale per effetto di vari fattori (disbiosi, stress) diviene più permeabile, con traslocazione del lipopolisaccaride (LPS), una componente della parete intestinale dei batteri Gram-negativi, attivazione del sistema immune attraverso i recettori epiteliali volti a monitorare l'ingresso di patogeni (toll-like receptors o TLR) e produzione di citochine pro-infiammatorie². Tanto le citochine che lo stress di per sé attivano il sistema limbico, che è coinvolto nella memoria, nelle emozioni e nel comportamento, e a sua volta l'attivazione del sistema limbico attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) comporta la secrezione di cortisolo (ormone dello stress) da parte del surrene, ormone in grado di influenzare molteplici organi, incluso il cervello⁸. È interessante notare che lo stress fisico o psichico induce una riduzione dell'abbondanza relativa di Lattobacilli e Bifidobatteri, e ciò apre la strada a terapie integrative con particolari probiotici, detti psicobiotici, appartenenti a queste tipologie di batteri probiotici. La disbiosi intestinale è quindi oggi presa in considerazione, dal punto di vista patogenetico, come possibile cofattore, per alcuni disturbi psichiatrici (come ansia e depressione), nella genesi di disturbi dello sviluppo neurologico (disturbi dello spettro autistico), e anche in alcune patologie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson e la malattia di Alzheimer. È possibile ripristinare l'omeostasi del MI (eubiosi) con provvedimenti indirizzati come target terapeutico al MI: in sintesi possiamo agire con somministrazione di pre o probiotici, con l'uso di particolari antibiotici, con il trapianto fecale, e naturalmente con la dieta. Qui di seguito affronteremo la prima modalità.

Uso dei probiotici nelle affezioni gastroenterologiche

I probiotici (letteralmente: in favore della vita, dal greco) sono microrganismi vivi e vitali che, se assunti in quantità adeguata, forniscono effetti benefici all'ospite⁹. Il nostro Ministero della Salute, nelle sue Linee guida del 2019, raccomanda dosaggi superiori ai 10 miliardi di microrganismi per dose, sia essa in forma di compressa, capsula, bustina o altro. Essi possono essere assunti in forma di integratori alimentari, o in forma di yogurt, latte fermentato o come arricchimento (alimenti funzionali). Le famiglie di microrganismi più frequentemente usati

sono i Lattobacilli, i Bifidobatteri, alcuni lieviti (i Saccaromiceti), alcuni bacilli, e altri. Ogni probiotico ha una sua specificità d'azione a livello di ceppo, mentre le varie famiglie possiedono degli effetti generici propri del gruppo⁹, che sono riassunti dalla **figura 2**. Una pubblicazione della Associazione Mondiale di Gastroenterologia (WGO) ha di recente elaborato un documento che riassume l'efficacia dei vari probiotici nelle varie patologie umane¹⁰. Le indicazioni per le quali esistono indicazioni forti (cioè almeno uno studio clinico controllato e randomizzato favorevole) rientrano in 6 aree: 1) il trattamento e la prevenzione della diarrea, in particolare associata ad antibiotici, nel bambino e nell'adulto; 2) la riduzione degli effetti collaterali degli antibiotici in corso di eradicazione di *H. pylori*; 3) il potenziamento della risposta immune; 4) il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile; 5) la prevenzione dell'enterite necrotizzante nel neonato pretermine; 6) un ruolo coadiuvante nel trattamento della steatosi epatica non-alcolica. Riguardo in particolare al punto 3) il documento indica che un certo numero di ceppi probiotici sono utili nel migliorare la risposta immune dei soggetti che li assumono. Tale evidenza scientifica deriva da studi volti a verificare l'efficacia di tali probiotici nel prevenire malattie infettive acute (in particolare diarree nosocomiali nei bambini, ed episodi influenzali invernali) e da studi che hanno testato la risposta anticorpale ai vaccini. Per quanto riguarda l'uso dei probiotici in soggetti sani, per prevenire le patologie o mantenere uno stato di buona salute, le evidenze, comprensibilmente, sono più limitate. Tuttavia, esistono 5 aree in cui sono disponibili chiare dimostrazioni, perché suffragate da un buon numero di studi clinici, circa l'utilità della somministrazione preventiva di probiotici¹¹: esse riguardano la modificazione del microbiota (con ben quindici studi), la risposta immune (sedici studi), il profilo lipidico e il rischio cardiovascolare (quattordici studi), il discomfort gastrointestinale (undici

Figura 2 • Possibili meccanismi d'azione dei probiotici distinti in effetti famiglia, specie- e ceppo-specifici



Modificata da: Hill C, Guarner F, Reid G et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-14

studi) e la salute riproduttiva femminile (quattro studi). I risultati di questi studi complessivamente supportano l'impiego nell'adulto sano di probiotici per le indicazioni sopra ricordate, anche se non è documentabile una modificazione permanente del microbiota intestinale. In aggiunta a queste osservazioni, va ricordato che esiste una categoria particolare di probiotici, detta psicobiotici, particolarmente attivi sulla parte neuro-psicologica dell'asse intestino-cervello, e che risultano di notevole efficacia anche nel potenziamento della risposta immune¹².

Tornando all'impiego dei probiotici in pazienti, alcune aree terapeutiche digestive rappresentano ambiti più studiati, per i quali sono disponibili evidenze classificate come "forti" da una recente revisione di letteratura¹³ che ha esaminato oltre 2400 articoli: la prevenzione della diarrea associata ad antibiotici, la diarrea del viaggiatore, la sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e le malattie croniche infiammatorie intestinali (MICI).

Nella **prevenzione della diarrea associata ad antibiotici (DAA)** vi è evidenza meta-analitica di una moderata efficacia¹³. I ceppi che mostrano evidenze robuste, cioè con almeno 2 RCT positivi, sono il *Lactobacillus casei* DN114001, il *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 e il mix di *L. acidophilus* CL1285 + *L. casei* Lbc80r + *L. rhamnosus* CLR2. Più recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica (ex 30, ora 13) che ha analizzato 42 studi controllati, per un totale di 11.305 partecipanti, dimostrando che la somministrazione precoce di probiotici insieme alla terapia antibiotica riduce significativamente il rischio di DAA del 37% (RR = 0,63, con IC al 95% di 0,54-0,73), con $p < 0.001$.

Si stima che tra i 20 e i 40 milioni di persone soffrano annualmente di **diarrea del viaggiatore**, con una durata variabile tra poche ore e 3,5 giorni. La revisione di PLOS One¹³ ha evidenziato che la prevenzione con probiotici è efficace, sebbene il numero di studi sia limitato (cinque) e un'evidenza forte esista solo per il *S. boulardii* CNCM I-745. Lo schema di prevenzione suggerito è di iniziare il probiotico al dosaggio di 2-5 x 10⁹/die alcuni giorni prima del viaggio e proseguire per 2-5 giorni dopo il rientro.

La già citata revisione di letteratura¹³ identifica 23 studi sulla **sindrome dell'intestino irritabile (IBS)** ed evidenze forti solo per il ceppo di *Lactobacillus plantarum* 299v e per il *Bifidobacterium infantis* 35624. Una revisione più recente della letteratura¹⁴ pubblicata su Gastroenterology ne ha trovato uno in più, e conclude che: a) per quanto riguarda la sintomatologia complessiva, l'evidenza moderata veniva raggiunta per la somministrazione di alcuni ceppi di *E. coli*, mentre era di grado solo modesto (secondo i criteri GRADE) con il *Lactobacillus plantarum* 299v e con altri ceppi lattobacillari da soli o in combinazione; per quanto riguarda il dolore addominale, vi era una evidenza modesta di efficacia del *Saccharomyces cerevisiae* I-3856 e alcuni ceppi di *Bifidobacterium*; infine, per la distensione addominale o il meteorismo vi era solo un livello molto basso di evidenza, riguardante la combinazione di probiotici diversi e alcuni ceppi di *Bacillus*. Gli effetti collaterali erano rarissimi. Tuttavia, gli autori segnalano che nella sindrome dell'intestino irritabile, pur sussistendo un effetto favorevole per alcuni probiotici o combinazioni di essi, il grado di evidenza era insoddisfacente nella maggioranza degli studi¹⁴. Al tempo stesso, gli autori della metanalisi segnalano l'assenza completa di evidenza negli unici 7 studi condotti nella variante di IBS con stipsi (IBS-C), e che pertanto la terapia probiotica in questo sottogruppo di pazienti non è al momento giustificata. Infine, per le **malattie croniche infiammatorie intestinali (MICI)** gli ambiti di patologia qui sono tre distinti: la pouchite, la rettocolite ulcerosa, e il morbo di Crohn. In generale, si può sintetizzare lo stato dell'arte dicendo che lo sviluppo di terapie basate sulla manipolazione del microbiota nelle MICI, seppure molto intensamente studiato, ha portato a magri risultati, per quello che attiene tanto all'uso di pro e prebiotici quanto al trapianto fecale. I risultati più consistenti si sono ottenuti nella pouchite (che è l'infiammazione della pouch ileale, il reservoir fecale che viene confezionato in caso di colite ulcerosa refrattaria dopo proctocolectomia totale, per conservare la continenza)

e nella colite ulcerosa, mentre nel m. di Crohn sono deludenti, probabilmente perché la disbiosi in questa malattia è forse più una conseguenza che una causa di patologia. Per riassumere i dati, una analisi della letteratura condotta dalla WGO¹¹ indica che una miscela di probiotici (un mix di 8 ceppi costituiti da *L. paracasei subsp paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp bulgaricus*, *B. longum subsp longum*, *B. breve*, *B. longum subsp infantis*, e *S. salivarius subsp thermophilus*) è efficace tanto nella prevenzione della pouchite in fase post-chirurgica, che nel prevenire la successiva recidiva dopo induzione della remissione. Per quanto riguarda la colite ulcerosa (CU), nell'induzione della remissione alcuni studi isolati forniscono indicazioni favorevoli per alcuni probiotici nell'induzione della remissione, e in particolare per la miscela sopra citata. Tuttavia, una metanalisi Cochrane del 2020¹⁵ ha concluso che tale indicazione è accettabile solo per la CU di grado lieve-moderato e non per il grado severo, e che comunque essa appare basata su evidenze di basso grado. Per quanto riguarda il mantenimento della remissione il grado di evidenza è altrettanto basso, e le indicazioni riguardano solo un particolare probiotico, l'*E. coli* Nissle 1919.

Gli esempi forniti non sono da intendersi come una guida specifica ai probiotici da utilizzare nelle patologie gastroenteriche esaminate, ma piuttosto vogliono suggerire che la somministrazione di probiotici può essere utile in alcune di esse, con risultati interessanti, anche se tali effetti sono spesso coperti da un rumore di fondo, denominato in letteratura "gap traslazionale". Tale gap di conoscenze oscura la reale utilizzabilità dei dati della ricerca, che in genere è eccellente sul versante animale ma di modesta o scarsa qualità sul versante umano.

Bibliografia

1. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124: 837-848.
2. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 375;24:2369-79.
3. Ex 8 Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4:478-485.
4. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464:59-6.
5. El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:497.
6. Laukens D, Brinkman BM, Raes J, et al. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design. *FEMS Microbiol Rev* 2016;40:117-32.
7. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017;7:124-136.
8. Socala K, Doboszewska U, Szopa A et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res* 2021;172:105840.
9. Hill C, Guarner F, Reid G et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
10. Francisco Guarner, Mary Ellen Sanders, Hania Szajewska et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotics and prebiotics. Disponibile on line al sito: <https://www.worldgastroenterology.org>.
11. Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C et al. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur J Clin Nutr* 2019;73:24-37.
12. Magalhaes-Guedes KT. Psychobiotic Therapy: Method to Reinforce the Immune System. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2022;20:17-25.
13. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, et al. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence based practical guide. *PLoS ONE* 2018;13: e0209205.
14. Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ et al. Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2023;165:1206-1218.
15. Kaur L, Gordon M, Baines PA, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD005573.



Profilo lipidico e salute cardiovascolare

Andrea Poli

NFI - Nutrition Foundation of Italy, Milano

- L'uso responsabile e personalizzato di integratori alimentari può offrire benefici significativi nel controllo dei fattori di rischio cardiovascolare soprattutto nell'ottica della prevenzione a lungo termine.
- L'integrazione per il miglioramento del profilo lipidico deve basarsi su una stima del rischio cardiovascolare globale, oltre che su una valutazione individuale complessiva per selezionare il principio più adatto alle diverse esigenze (età, familiarità, abitudini alimentari, eventuale assunzione di altri farmaci).
- Evidenze solide supportano l'impiego di diversi principi di origine naturale nel mantenimento e/o nella riduzione dei livelli di colesterolo nelle persone con ipercolesterolemia moderata e rischio cardiovascolare basso.

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare, nel mondo moderno, una causa importante di mortalità e morbilità¹. È tuttavia significativo sottolineare che il trend della loro incidenza nei paesi industrializzati, dopo decenni di aumento, è ora declinante, e che, più nello specifico, la mortalità per queste patologie (e soprattutto quella per infarto miocardico) si è progressivamente spostata verso età più avanzate¹. È ragionevole assumere che questi favorevoli cambiamenti vadano attribuiti al crescente controllo dei principali fattori di rischio di tali patologie nella pratica clinica. Molti dei fattori di rischio cardiovascolare noti possono essere in effetti controllati mediante interventi finalizzati a migliorare lo stile di vita delle persone, o impiegando farmaci specifici: ma un ruolo significativo al proposito può essere svolto anche da alcuni integratori alimentari di cui è documentata in modo convincente la capacità di influenzarne favorevolmente i livelli o l'andamento nel tempo^{2,3}.

È a tutti noto che gli integratori non possono vantare effetti di natura terapeutica, e nemmeno preventiva. La stessa EFSA, tuttavia, attribuendo claim ex articolo 14 ad alcuni integratori, relativamente al loro effetto sulla colesterolemia o su altri fattori di rischio, e introducendo il concetto della "riduzione del rischio di malattia", ha contribuito a riconoscere, anche sul piano formale, il ruolo di questi composti in un generico ambito di prevenzione⁴.

L'effetto di questi principi attivi sull'incidenza degli eventi clinici, come viene spesso osservato, è stata di fatto dimostrata solo nel caso del riso rosso fermentato, in uno studio condotto in Cina su pazienti con pregresso infarto miocardico secondo un protocollo probabilmente non compatibile con i principi etici della medicina moderna⁵. La diretta documentazione sperimentale degli effetti degli integratori sull'incidenza di eventi cardiovascolari è d'altra parte di estrema complessità sul piano sperimentale; si può probabilmente considerare sufficiente la documentazione dell'effetto di queste molecole sui livelli dei fattori di rischio di cui è dimo-

strata la correlazione causale (e reversibile) nei confronti delle malattie cardiovascolari⁶. Nell'evidente impossibilità di esaurire le informazioni relative a tutti gli integratori con efficacia riconosciuta nei confronti dei principali fattori cardiovascolari, questa rassegna ne considererà solamente alcuni, relativi al miglioramento del profilo lipidico ematico, concentrandosi su quelli su cui si sono accumulate informazioni recenti.

Integratori con effetti sulla colesterolemia

La colesterolemia legata alle lipoproteine a bassa densità (LDL, o Low Density Lipoprotein) è un riconosciuto fattore causale delle malattie cardiovascolari. Le evidenze disponibili confermano che ogni intervento, di qualunque natura, in grado di ridurre i livelli della colesterolemia legata alle LDL stesse indurrà, nel tempo, una minore incidenza di eventi cardiovascolari e specie coronarici, come l'infarto miocardico, commisurata alla riduzione indotta di tali livelli². Numerosi integratori presenti sul mercato dispongono di claim autorizzati che ne riconoscono l'efficacia nei confronti della colesterolemia totale e LDL, contribuendo al suo mantenimento in un range di normalità (claim ex articolo 13) o alla sua riduzione (claim ex articolo 14)^{3,4}.

Monacoline K

L'integratore più noto e probabilmente più utilizzato per il controllo dei livelli plasmatici del colesterolo è tuttora il cosiddetto riso rosso fermentato, che deriva dalla fermentazione del riso comune da parte del fungo *Monascus purpureus*, con produzione di molecole denominate complessivamente monacoline (K, J, L, X ed M). Anche molte delle persone che lo assumono non sembrano avere una chiara percezione del fatto che la monacolina K, che è il principale composto sintetizzato dal *Monascus*, è chimicamente identica alla lovastatina. La monacolina/lovastatina inibisce l'HMGCoA reduttasi, enzima chiave nella produzione di colesterolo a livello epatico, aumentando l'espressione di recettori per le LDL (o più correttamente per l'apoB) e inducendo così una riduzione della colesterolemia^{2,6}.

Una possibile differenza farmacocinetica tra la monacolina K prodotta dal riso rosso fermentato e la lovastatina sembra tuttavia esistere; la prima sarebbe infatti più biodisponibile della seconda, e quindi più efficace a parità di principio attivo assunta. La monacolina K sintetizzata dal *Monascus purpureus*, inoltre, è in larga parte nella forma a idrossiacido aperto, denominata Ka, che è la forma farmacologicamente attiva, mentre la versione di sintesi è quasi al 100% nella forma lattonica, che deve essere aperta da enzimi ad attività esterasica (peraltro largamente diffusi nell'organismo umano) per svolgere il suo effetto inibitorio sulla HMGCoA Reduttasi².

Gli effetti della monacolina K, ai livelli di assunzione attualmente impiegabili (che, come si vedrà successivamente, devono essere inferiori ai 3 mg/die), sono attorno a riduzioni del 15-18% per quanto riguarda la colesterolemia LDL; i livelli plasmatici dei trigliceridi si riducono significativamente solo se sono inizialmente elevati^{2,6,7}.

Come per tutte le statine, probabilmente a seguito del suo effetto di riduzione della colesterolemia LDL, la monacolina K riduce i livelli plasmatici della PCR, un marcatore di infiammazione sistemica, e migliora la funzione endoteliale, con favorevoli conseguenze sulla pressione arteriosa e sulla stabilizzazione delle placche aterosclerotiche⁸.

Il riso rosso fermentato è considerato dalla maggior parte dei pazienti un composto naturale

e, quindi, intrinsecamente sicuro: tuttavia gli effetti collaterali della monacolina K (soprattutto mialgie, dolori muscolari e debolezza) sono qualitativamente simili a quelli delle altre statine⁹. Essi sono tuttavia in genere a bassa incidenza e intensità, probabilmente per la ridotta dose del principio attivo che si trova negli integratori commercializzati in Europa. È comunque necessario ricordare che la monacolina K contenuta nel riso rosso fermentato è metabolizzata dal citocromo P450 CYP3A4, responsabile del catabolismo del 30-50% dei farmaci impiegati in clinica. Sono quindi possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci o sostanze (ben noto al proposito il succo di pompelmo) che seguono la stessa via metabolica⁹.

Queste interazioni sono probabilmente responsabili del riscontro, peraltro del tutto eccezionale, di casi di rhabdomiolisi tra i gli utilizzatori⁹; la Commissione, alla luce di questi rischi (non dimentichiamo che è possibile assumere integratori a base di riso rosso fermentato senza un supporto professionale medico, ignorando così queste possibili criticità), ha posto sotto sorveglianza i prodotti a base di riso rosso fermentato, limitandone per ora l'impiego a dosaggi giornalieri inferiori a 3 mg di monocoline e raccomandando di evitare la somministrazione contemporanea di statine di sintesi e di integratori a base di riso rosso fermentato e di non impiegarli fino ai 18 anni o oltre i 70 anni di età (probabilmente per limitare il rischio di interazioni, di facile riscontro negli anziani che sono frequentemente in terapia polifarmacologica). Una decisione finale al proposito verrà assunta da EFSA probabilmente nel 2026.

Fitosteroli

Tra i prodotti che inibiscono invece l'assorbimento del colesterolo intestinale, i fitosteroli sono probabilmente i più studiati^{9,10}. I fitosteroli sono triterpeni, classificati come steroli o stanoli a seconda - rispettivamente - della presenza o assenza di un doppio legame in posizione 5 nella loro struttura molecolare¹⁰. I fitosteroli si trovano in natura in forma libera o esterificata: i liberi sono costituenti importanti della parete delle cellule vegetali, dove svolgono funzioni strutturali; gli esteri sono invece prevalentemente prodotti di immagazzinamento all'interno della cellula¹⁰. Ad oggi sono state identificate oltre 250 diverse molecole di fitosteroli¹⁰. Queste molecole presentano importanti analogie strutturali con il colesterolo: nel beta-sitosterolo (il fitosterolo più abbondante in natura) è per esempio presente un solo gruppo etilico addizionale rispetto al colesterolo, probabilmente responsabile del suo limitato assorbimento intestinale. Altri steroli vegetali riscontrati in piante ed oli vegetali, a concentrazioni molto più basse di quelle del beta-sitosterolo, comprendono campesterolo, stigmasterolo, e brassicasterolo¹⁰. Dal momento che i fitosteroli non vengono sintetizzati dall'organismo umano, le loro concentrazioni circolanti dipendono dall'apporto con la dieta, dall'efficacia dell'assorbimento e dalla escrezione nell'intestino da parte di un apposito trasportatore. Sono comunque in genere molto più basse di quelle del colesterolo^{6,11}.

I fitosteroli sono presenti sia in alcuni integratori e sia in alimenti funzionali, in genere a base lattea. A dosi di 1,5-2,0 g al giorno i fitosteroli riducono la colesterolemia totale e LDL del 10-12% circa; tale effetto è riconosciuto da EFSA da un claim ex articolo 14 ("riduzione del rischio di malattia"). La riduzione della colesterolemia che segue l'assunzione di fitosteroli dipende essenzialmente dalla loro competizione con il colesterolo per l'incorporazione nelle micelle lipidiche miste che si formano nel tratto gastrointestinale¹⁰. Ne conseguono la riduzione dell'assorbimento e l'aumento dell'escrezione fecale del colesterolo stesso e dei suoi metaboliti¹².

In generale gli effetti ipocolesterolemizzanti dei fitosteroli si notano dopo due-tre settimane di assunzione; per il loro meccanismo d'azione gli integratori e gli alimenti funzionali a base di fitosteroli devono essere assunti dopo il pasto principale, e non a digiuno¹². L'interruzione del loro consumo riporta rapidamente la colesterolemia alle concentrazioni pretrattamento: l'assunzione non va quindi interrotta una volta che la colesterolemia si sia ridotta^{2,10}.

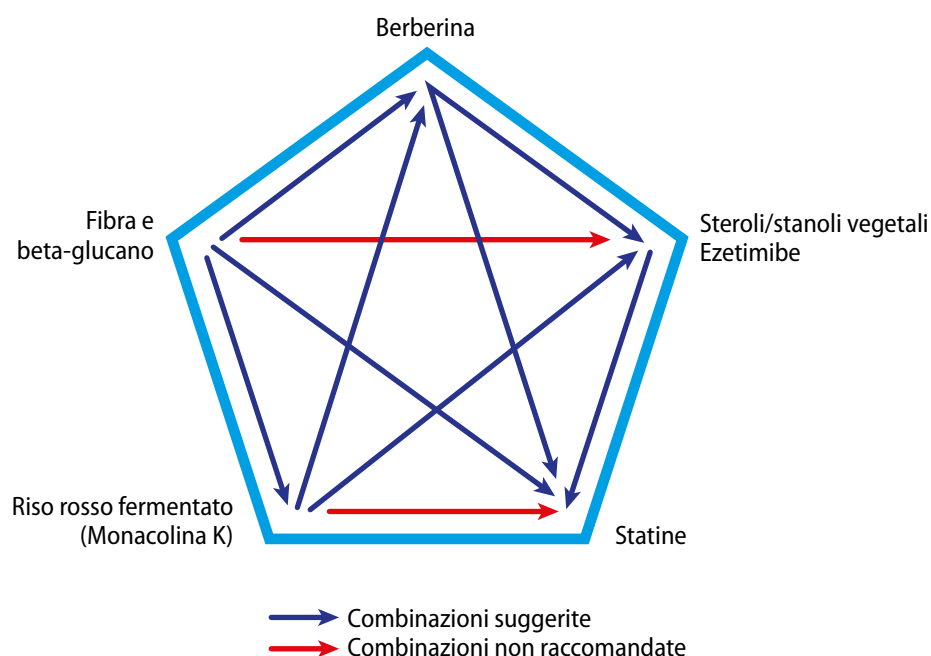
Dal momento che i fitosteroli hanno un meccanismo d'azione diverso da quello delle statine (che aumentano tra l'altro l'assorbimento intestinale del colesterolo stesso) l'assunzione contemporanea di fitosteroli e riso rosso fermentato, in modo da ridurre sia la sintesi di colesterolo e sia il suo assorbimento a livello intestinale, è farmacologicamente corretta (*figura 1*)^{2,9,10}.

Sul piano degli effetti collaterali si può osservare che i fitosteroli inducono una diminuzione dell'assorbimento di vitamine liposolubili e carotenoidi. Chi li assume deve quindi consumare almeno 5 porzioni di frutta e verdura, meglio se colorata, al giorno per neutralizzare questo effetto^{3,10}.

Berberina

La berberina è il componente attivo della *Berberis vulgaris* (crespino) che cresce principalmente in Asia ed in Europa, molto utilizzata nella medicina tradizionale iraniana. Questo principio attivo è stato quindi principalmente studiato in soggetti di etnia asiatica, ma è ormai diffusa anche nei paesi occidentali².

Figura 1 • Possibili combinazioni tra differenti principi ipocolesterolemizzanti



Modificata da: Poli A, Marangoni F, Corsini A, Manzato E, Marrocco W, Martini D, et al. *Phytosterols, Cholesterol Control, and Cardiovascular Disease. Nutrients.* 2021;13(8)

La berberina presenta meccanismi di azione complessi e non del tutto compresi: aumenta l'espressione epatica del recettore per le LDL, probabilmente stabilizzando il suo mRNA tramite l'attivazione di vie di segnale cellulare, ma anche tramite l'inibizione della proproteina PCSK9, che facilita fisiologicamente la degradazione endocellulare di questi recettori¹³.

La quasi totalità delle revisioni pubblicate nella letteratura scientifica concorda nell'affermare che la berberina, alla dose di 500-1000 mg al giorno, riduce le concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale ed LDL di circa il 10-15%¹⁴. Gli effetti ipocolesterolemizzanti della berberina sembrano essere additivi a quelli delle statine, probabilmente per i loro differenti meccanismi d'azione: un dato che spiega probabilmente la popolarità di integratori che contengono sia la berberina e sia il riso rosso fermentato^{2,14}. La berberina è dotata anche di interessanti effetti di controllo della glicemia, che possono rivelarsi di notevole importanza soprattutto nei soggetti con iniziale intolleranza glicidica. L'effetto della berberina in questi pazienti può indurre un aumento della sensibilità insulinica, aumentando l'espressione del recettore per l'insulina stessa; l'assorbimento del glucosio dall'intestino sembra invece ridursi¹⁴.

Anche se il crespino è considerato tossico, la berberina può essere considerata sicura ai comuni dosaggi terapeutici^{2,14}. I suoi principali effetti collaterali riguardano il sistema gastrointestinale, con la possibile comparsa di costipazione, diarrea, nausea e distensione addominale che generalmente si riducono riducendo il dosaggio della berberina stessa, o semplicemente con la continuazione dell'assunzione. Come per ogni trattamento con integratori a base di erbe si deve tenere in conto ogni eventuale interferenza tra i principi attivi, che spesso competono per gli stessi citocromi⁹.

È da sottolineare la bassa biodisponibilità della berberina, che è pari circa all'1-3% della dose somministrata. La ricerca farmaceutica sta studiando nuove formulazioni a base di nanoparticelle o microemulsioni per superare questo ostacolo. L'importante quota non assorbita di questo principio attivo, che raggiunge il colon praticamente immodificata, svolgerebbe localmente una significativa azione di tipo prebiotico, facilitando la crescita di ceppi dotati di interessanti proprietà favorevoli come *Akkermansia muciniphila*, la cui presenza nell'intestino si associa a una riduzione del rischio di aterosclerosi e di infarto⁹.

Fibra alimentare ed estratti botanici

Anche alcune fibre alimentari, in genere ben rappresentate negli alimenti di origine vegetale, hanno dimostrato di avere un effetto positivo sul livello di colesterolo nel sangue^{15,16}.

Le fibre insolubili, come la cellulosa e la lignina, agiscono in realtà soprattutto facilitando il transito intestinale degli alimenti; il loro effetto sulla colesterolemia è in genere modesto o trascurabile¹⁶. Le fibre solubili, come la pectina e la gomma di guar, assorbendo acqua nel tratto intestinale, danno invece origine a miscele gelatinose, legando il colesterolo di origine alimentare nel tratto digestivo e facilitandone l'eliminazione fecale prima che possa essere assorbito. Le fibre solubili aiutano anche a stabilizzare la glicemia, prevenendone i picchi post-prandiali, ed attenuando la risposta insulinica¹⁵.

Tra le fibre più comunemente impiegate negli integratori troviamo il beta-glucano: un gruppo di molecole di peso molecolare piuttosto eterogeneo presenti in diversi alimenti e piante (specie orzo, avena, alcuni funghi) le cui attività sono molteplici¹⁶. Dotato di un'attività di riduzione della colesterolemia che è riconosciuta da un articolo 14, e che è in genere compresa tra il 5 e l'8% a dosaggi di 3 grammi al giorno, il beta-glucano sembra dotato anche di un'interessante azione immunomodulante e antinfiammatoria; può anche contribuire a stabilizzare i livelli

della glicemia, aumentando la sensibilità all'insulina. Come altri tipi di fibre alimentari, il beta-glucano è anche un prebiotico, con effetti sulla composizione del microbiota intestinale¹⁶. Recentemente è aumentato il numero degli estratti botanici da cui si ottengono principi attivi in grado di contribuire al controllo della colesterolemia. Bergamotto, carciofo e aglio sono tra le piante più frequentemente utilizzate come fonti di questi estratti¹⁷.

Studi condotti soprattutto in Italia hanno dimostrato che l'**estratto di bergamotto** può aiutare a ridurre i livelli plasmatici del colesterolo totale ed LDL¹⁸. L'estratto della polpa/buccia di questo agrume contiene diversi composti bioattivi, tra cui la bergamottina, che sembra agire inibendo l'HMG-CoA reduttasi. Uno studio condotto su 80 pazienti con livelli elevati di colesterolo nel sangue ha dimostrato che l'assunzione di estratto di bergamotto porta a una significativa riduzione dei livelli di colesterolo LDL e a un aumento dei livelli di colesterolo HDL¹⁹.

Il **carciofo**, per parte sua, è ricco di fibre solubili, che possono aiutare ad abbassare i livelli di colesterolo con i meccanismi tipici della fibra prima ricordati. Il carciofo contiene peraltro anche composti specifici come la cinarina, che, come molti principi attivi già descritti, agirebbe inibendo l'HMGCoA reduttasi^{17,20}. Uno studio pubblicato in *Arzneimittelforschung* ha dimostrato in particolare che l'assunzione di estratto di carciofo può contribuire a ridurre significativamente i livelli di colesterolo LDL e trigliceridi nel sangue²¹.

L'**aglio** è un alimento popolare e versatile che viene spesso utilizzato per dare sapore ai piatti. Questa pianta dal gusto molto marcato, e non a tutti gradito, può anche offrire benefici per quanto riguarda i livelli plasmatici del colesterolo²². L'aglio contiene infatti diversi componenti attivi con effetti di controllo sui livelli plasmatici di questa molecola²². Uno di questi è l'alliina che, quando lo spicchio d'aglio viene tagliato o schiacciato, si converte in un composto chiamato allicina, in grado di ridurre i livelli plasmatici delle LDL. Uno studio condotto su pazienti con blanda ipercolesterolemia ha confermato che l'assunzione di aglio per sei mesi porta a una significativa riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL²³.

Si può sottolineare che questi estratti botanici, nel loro complesso, svolgono azioni sul profilo lipidico di moderata ampiezza, che raramente eccede il 5%. Il loro contributo può avere quindi significato soprattutto nell'ambito di formulazioni complesse, assieme a principi attivi con meccanismo di azione complementare (come l'inibizione dell'assorbimento del colesterolo intestinale). È facile prevedere che la ricerca su questi composti avrà grande impulso nel caso che la Commissione Europea, terminato il periodo di osservazione, decidesse di modificare ulteriormente in senso restrittivo, o di bloccare del tutto, l'impiego del riso rosso fermentato negli integratori finalizzati al controllo della colesterolemia.

Ma, più in generale, la risposta a tutti gli integratori che svolgono un ruolo nel controllo della colesterolemia totale ed LDL è variabile da soggetto a soggetto: la principale causa di questa eterogeneità nella risposta sta nella differente rilevanza dei meccanismi dell'assorbimento intestinale del colesterolo, o invece della sua sintesi epatica, nella popolazione. Tra coloro nei quali è particolarmente rilevante l'assorbimento (i cosiddetti "assorbitori") è proporzionalmente maggiore l'effetto delle molecole, come i fitosteroli e meno marcatamente della berberina, efficaci soprattutto nell'inibire l'assorbimento stesso. Tra i sintetizzatori, nei quali la sintesi epatica invece è largamente prevalente, sono proporzionalmente più efficaci i principi attivi che inibiscono l'HMGCoA reduttasi. Come si può intuire queste due classi di principi attivi possono avere un effetto di tipo additivo: e questo spiega, come si ricordava, la frequente presenza sul mercato integratori che combinano molecole con queste due caratteristiche.

Omega-3

La necessità di tenere sotto controllo i livelli circolanti dei trigliceridi, se elevati, in un'ottica di prevenzione cardiovascolare, è riconosciuta dalle maggiori società scientifiche internazionali²⁴. Nonostante la riduzione della colesterolemia LDL rimanga infatti il caposaldo della prevenzione cardiovascolare stessa, in molti studi si osserva un significativo rischio residuo anche dopo un suo adeguato controllo. Concentrazioni elevate delle lipoproteine ricche in trigliceridi (specie le VLDL) sono probabilmente, assieme alla Lp(a), tra le cause principali del rischio residuo²⁵. Alcuni studi clinici hanno infatti recentemente dimostrato che il controllo di altri fattori di rischio, come l'infiammazione e l'ipertrigliceridemia, potenzia l'efficacia preventiva della terapia con le sole statine²⁴.

Molti degli integratori prima esaminati, come si sarà notato, sono attivi anche sui livelli dei trigliceridi plasmatici. Si tratta di un effetto ben comprensibile sul piano metabolico: i trigliceridi nel plasma sono veicolati in prevalenza dalle lipoproteine a bassissima densità (le VLDL). Queste lipoproteine contengono una molecola di apo-B, come le LDL: e ciò fa sì che queste lipoproteine vengano captate dal recettore specifico, presente sulla superficie degli epatociti, internalizzate e catabolizzate. Tutti gli integratori che aumentano l'espressione del recettore per l'LDL, per esempio inibendo l'attività della HMGCoA reduttasi, svolgono pertanto un effetto di controllo dei trigliceridi, specie se i livelli pretrattamento di queste molecole sono elevati.

I composti con effetto selettivo sulla trigliceridemia, ma non sulla colesterolemia, caratterizzati da un meccanismo d'azione del tutto diverso, fanno parte delle famiglie degli acidi grassi polinsaturi (polyunsaturated fatty acids, o PUFA). Questi acidi grassi sono coinvolti in numerose funzioni metaboliche; poiché non possono essere sintetizzati dall'uomo sono considerati essenziali, e devono essere quindi forniti dalla dieta. Esistono due serie (o famiglie) metaboliche principali di PUFA, designate con le sigle omega-6 (o n-6) e omega-3 (o n-3): una denominazione che si riferisce al fatto che il doppio legame più vicino all'estremità metilica dell'acido grasso sia separato, rispettivamente, da 6 o da 3 atomi di carbonio²⁶.

Mentre gli omega-6, come l'**acido linoleico**, contribuiscono a mantenere normali livelli della colesterolemia, gli omega-3, e specie quelli a più lunga catena (gli **acidi eicosapentaenoico**, o **EPA** e il **docosaesaenoico**, o **DHA**, possono influenzare favorevolmente i livelli plasmatici della trigliceridemia²⁷. Tale effetto, tuttavia può essere in genere ottenuto soltanto con dosaggi di queste molecole molto lontane dall'apporto alimentare, o da integratori. Le raccomandazioni delle società scientifiche internazionali raccomandano il consumo giornaliero di almeno 500 mg/die di omega-3 a lunga catena (EPA e DHA), mentre effetti significativi sulla trigliceridemia si osservano soltanto per dosaggi dell'ordine di alcuni grammi al giorno^{9,26}.

Alle dosi presenti negli integratori, sensibilmente più basse di quelle prima descritte, tipiche dei farmaci etici, l'effetto sui trigliceridi è invece in genere modesto. Il contributo di EPA e DHA al benessere dell'organismo rientra quindi nel concetto stesso di integrazione, a supporto dell'apporto alimentare quando questo sia insufficiente²⁷. In tale contesto gli integratori a base di EPA e DHA possono contribuire a svolgere un effetto antinfiammatorio, ben comprensibile alla luce del meccanismo "resolvinico" recentemente riconosciuto a questi acidi grassi, a contribuire all'equilibrio dei meccanismi dell'aggregazione piastrinica, a una azione di controllo sulla regolarità del ritmo cardiaco che può ridurre la frequenza di aritmie potenzialmente pericolose²⁸.

Questi composti (il cui impiego non comporta in genere significativi effetti collaterali, al di là di un retrogusto di pesce, che qualcuno può trovare fastidioso) non sono invece dotati di una significativa azione ipocolesterolemizzante, contrariamente a quanto spesso percepito dal pubblico.

I principi attivi in grado di indurre un miglioramento del profilo lipidico, e specialmente la riduzione dei livelli del colesterolo legato alle lipoproteine LDL, riconosciuti anche da EFSA che ha rilasciato al proposito numerosi claim, sono quindi numerosi, caratterizzati da diversi livelli di efficacia e da diversi meccanismi d'azione.

Il loro corretto impiego clinico, analizzato in dettaglio in un documento intersocietario²⁹ cui si rimanda, implica di fatto necessariamente il coinvolgimento attivo del medico o del farmacista. Esso deve infatti basarsi non tanto sul rilievo di un valore della colesterolemia LDL (o non-HDL) elevato, o comunque “fuori norma”, ma su una combinazione dei valori del profilo lipidico con la stima del rischio cardiovascolare globale del paziente (e cioè della sua probabilità assoluta di incorrere in un evento cardiovascolare in un periodo definito, in genere 10 anni). La stima di questo parametro, al quale le linee guida attuali, sia nate in ambito cardiologico e sia in ambito lipidologico^{29,30}, attribuiscono un'importanza essenziale, consente di definire il valore obiettivo (“target”) del paziente considerato, che è tanto più basso quanto maggiore è il rischio globale stesso. Sulla base del valore di partenza e del valore dell'obiettivo è possibile stimare facilmente la cosiddetta “distanza dal target”, e quando questo parametro non ecceda il 10-15%, considerare di raggiungere l'obiettivo terapeutico utilizzando un integratore, o una combinazione di integratori, specie se il paziente è riluttante (per motivi spesso di natura personale e non scientifica) ad utilizzare un farmaco ipolipemizzante, di efficacia proporzionata. È superfluo ricordare che l'uso di qualunque integratore (o farmaco) deve essere necessariamente mantenuto nel tempo per avere un significato clinico.

Ne deriva il problema forse principale connesso al processo diagnostico terapeutico prima sommariamente prospettato, che è la ridotta compliance al loro impiego che ne consegue, dovuta anche ai costi che comporta una loro assunzione prolungata nel tempo.

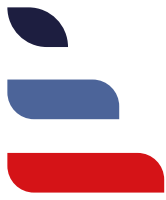
La sfida di questa ormai importante branca della medicina preventiva è quindi continuare a perseguire una combinazione vincente di efficacia e sicurezza, in realtà già presenti in larga parte nei prodotti sviluppati sul nostro territorio nazionale, assieme a un'efficienza produttiva che consenta di contenerne sempre più i costi al pubblico.

Bibliografia

1. Li Y, Cao GY, Jing WZ, Liu J, Liu M. Global trends and regional differences in incidence and mortality of cardiovascular disease, 1990-2019: findings from 2019 global burden of disease study. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(3):276-86.
2. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res.* 2018;134:51-60.
3. Mirzai S, Laffin LJ. Supplements for Lipid Lowering: What Does the Evidence Show? *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(8):795-805.
4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, et al. Guidance for the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health: (Revision 1). *EFSA J.* 2018;16(1):e05136.
5. Yuan R, Yuan Y, Wang L, Xin Q, Wang Y, Shi W, et al. Red Yeast Rice Preparations Reduce Mortality, Major Cardiovascular Adverse Events, and Risk Factors for Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:744928.

6. Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, Escobar C, Foger B, Katsiki N, et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res.* 2022;183:106370.
7. Grant JK, Dangl M, Ndumele CE, Michos ED, Martin SS. A historical, evidence-based, and narrative review on commonly used dietary supplements in lipid-lowering. *J Lipid Res.* 2024;65(2):100493.
8. Tavan A, Noroozi S, Zamiri B, Gholchin Vafa R, Rahmani M, Mehdizadeh Parizi M, et al. Evaluation the effects of red yeast rice in combination with statin on lipid profile and inflammatory indices; a randomized clinical trial. *BMC Nutr.* 2022;8(1):138.
9. Poli A, Visioli F. Pharmacology of Nutraceuticals with Lipid Lowering Properties. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(2):113-8.
10. Poli A, Marangoni F, Corsini A, Manzato E, Marrocco W, Martini D, et al. Phytosterols, Cholesterol Control, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2021;13(8):2810.
11. Le Bloc'h J, Pauquai T, Bourges C. Authorised EU health claim for red yeast rice. In: *Foods, Nutrients and Food Ingredients with Authorised EU Health Claims: Volume 2.* Woodhead Publishing, 2015. p. 139-151.
12. Trautwein EA, Vermeer MA, Hiemstra H, Ras RT. LDL-Cholesterol Lowering of Plant Sterols and Stanols-Which Factors Influence Their Efficacy? *Nutrients.* 2018;10(9):1262.
13. Raschi E, Casula M, Cicero AFG, Corsini A, Borghi C, Catapano A. Beyond statins: New pharmacological targets to decrease LDL-cholesterol and cardiovascular events. *Pharmacol Ther.* 2023;250:108507.
14. Hernandez AV, Hwang J, Nasreen I, Sicignano D, Pasupuleti V, Snow-Caroti K, White CM. Impact of Berberine or Berberine Combination Products on Lipoprotein, Triglyceride and Biological Safety Marker Concentrations in Patients with Hyperlipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diet Suppl.* 2024;21(2):242-59.
15. Ghavami A, Banpouri S, Ziaei R, Talebi S, Vajdi M, Nattagh-Eshtivani E, et al. Effect of soluble fiber on blood pressure in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 2023;22(1):51.
16. Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A, Blanco Mejia S, Jovanovski E, Au-Yeung F, et al. The effect of oat beta-glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;116(8):1369-82.
17. Cicero AFG, Fogacci F, Veronesi M, Strocchi E, Grandi E, Rizzoli E, Poli A, Marangoni F, Borghi C. A randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Medium-Term Effects of Oat Fibers on Human Health: The Beta-Glucan Effects on Lipid Profile, Glycemia and inTestinal Health (BELT) Study. *Nutrients.* 2020 Mar 3;12(3):686.
18. Arnaboldi L, Corsini A, Bellosta S. Artichoke and bergamot extracts: a new opportunity for the management of dyslipidemia and related risk factors. *Minerva Med.* 2022;113(1):141-57.
19. Nauman MC, Johnson JJ. Clinical application of bergamot (*Citrus bergamia*) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. *Integr Food Nutr Metab.* 2019;6(2):10.15761/IFNM.1000249.
20. Toth PP, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, Biancucci T, et al. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front Pharmacol.* 2015;6:299.
21. Moradi M, Sohrabi G, Golbidi M, Yarmohammadi S, Hemati N, Campbell MS, et al. Effects of artichoke on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021;57:102668.
22. Englisch W, Beckers C, Unkauf M, Ruepp M, Zinserling V. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(3):260-5.
23. Fu Z, Lv J, Gao X, Zheng H, Shi S, Xu X, et al. Effects of garlic supplementation on components of metabolic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *BMC Complement Med Ther.* 2023;23(1):260.
24. Neil HA, Silagy CA, Lancaster T, Hodgeman J, Vos K, Moore JW, et al. Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond.* 1996;30(4):329-34.
25. Pirillo A, Tokgozoglul L, Catapano AL. European Lipid Guidelines and Cardiovascular Risk Estimation: Current Status and Future Challenges. *Curr Atheroscler Rep.* 2024;26(5):133-137.
26. Reijnders E, van der Laarse A, Ruhaak LR, Cobbaert CM. Closing the gaps in patient management of dyslipidemia: stepping into cardiovascular precision diagnostics with apolipoprotein profiling. *Clin Proteomics.* 2024;21(1):19.
27. Visioli F, Agostoni C. Omega 3 Fatty Acids and Health: The Little We Know after All These Years. *Nutrients.* 2022;14(2):239.

28. Visioli F, Poli A. Fatty Acids and Cardiovascular Risk. Evidence, Lack of Evidence, and Diligence. *Nutrients*. 2020;12(12):3782.
29. Poli A, Catapano AL, Corsini A, Manzato E, Werba JP, Catena G, et al, LDL-cholesterol control in the primary prevention of cardiovascular diseases: An expert opinion for clinicians and health professionals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023 Feb;33(2):245-257.
30. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.



L'invecchiamento cutaneo

Mariuccia Bucci

Dipartimento di NutriDermatologia ISPLAD

International-Italian Society of Plastic, Regenerative and Oncology Dermatology, Milano

- L'invecchiamento cutaneo è un processo biologico, influenzato sia da genetica e stile di vita (cronoinvecchiamento), sia dall'esposizione solare e ad agenti inquinanti (fotoinvecchiamento), che richiede una strategia integrata.
- Danno ossidativo a livello del DNA, delle proteine e dei lipidi, glicazione e infiammazione sono i principali meccanismi molecolari che sono stati individuati come responsabili della perdita di integrità cutanea.
- L'integrazione per proteggere e riparare la pelle si basa su composti antiossidanti (es. antocianine, resveratrolo) e su nutrienti ad azione ristrutturante (vitamine, acidi grassi).

Processi biologici e molecolari

L'invecchiamento cutaneo è un processo biologico inevitabile caratterizzato da una progressiva diminuzione delle normali funzioni della pelle, in particolare delle sue capacità riparative. Ciò si traduce in una maggiore suscettibilità alle malattie e agli agenti nocivi ambientali. La pelle, un tessuto complesso con numerose funzioni, soprattutto di difesa, subisce notevoli cambiamenti, sia nella struttura che nella composizione chimica, con l'avanzare dell'età.

L'invecchiamento cutaneo comprende il cronoinvecchiamento, un processo fisiologico influenzato da fattori genetici e stili di vita, e il fotoinvecchiamento, che si sovrappone al precedente nelle aree esposte alla luce solare, cui contribuiscono gli inquinanti ambientali. I principali meccanismi molecolari responsabili del danneggiamento cellulare includono la formazione di specie chimiche reattive, tra cui i radicali liberi che si formano sia dalle reazioni intracellulari che coinvolgono ossigeno e metalli, sia come conseguenza dell'esposizione alle radiazioni solari e agli inquinanti ambientali. Molta importanza hanno alcuni nutrienti, come il glucosio e i suoi metaboliti e gli errori spontanei che si verificano durante i processi di duplicazione del DNA, trascrizione e traduzione del messaggio contenuto nel genoma.

A livello molecolare, l'accumulo di radicali liberi è causa di danni da stress ossidativo, sia al DNA, sia alle componenti lipidiche e proteiche delle membrane e dei tessuti.

A livello cellulare, l'accumulo di radicali liberi genera: l'attivazione dei macrofagi, l'ossidazione di proteine e lipidi, la formazione di prodotti finali della glicazione (AGE). Questo può avere ripercussioni a livello sistemico provocando l'elevazione della proteina C reattiva e delle citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF α .

Con il termine fotoinvecchiamento si indica un danno a lenta evoluzione a carico dei costituenti molecolari delle cellule epidermiche, dovuto a frequenti e ripetute esposizioni alla luce solare, in particolare agli ultravioletti (UV). Gli UVB, ad esempio, possono indurre la formazione di legami anomali nel DNA delle cellule cutanee, bloccando la trascrizione e la duplicazione degli acidi nucleici.

L'accumulo di danni al DNA può portare a espressioni genetiche aberranti, mutazioni e fenotipi dell'invecchiamento cutaneo. L'accumulo di mutazioni al genoma delle cellule cutanee, indotto da esposizione ai raggi UV o da accumulo di ROS, induce le manifestazioni cutanee dell'invecchiamento.

Oltre al fenomeno ossidativo esistono altri importantissimi processi molecolari correlati al danneggiamento del DNA, all'invecchiamento cutaneo e dell'organismo in generale, come la glicazione, la metilazione, il DNA *repair* e l'infiammazione. Quando si altera il corretto bilanciamento tra i vari processi, si innesca una serie di reazioni in grado di provocare danni a livello di tutti i costituenti cellulari, delle proteine, dei lipidi e anche del DNA.

In base all'età biologica, le caratteristiche macroscopiche della cute possono modificarsi parallelamente a quelle istopatologiche. Gli effetti del processo di senescenza si manifestano più precocemente e in maniera evidente sull'organo cutaneo, essendo questo direttamente visibile e maggiormente esposto al danno ambientale¹⁻⁶.

Ruolo della nutraceutica nell'invecchiamento della pelle

Un'adeguata integrazione di specifici nutrienti nell'approccio all'invecchiamento cutaneo può sostenere la salute della pelle, correggere le alterazioni e ripristinarne le caratteristiche. L'intervento nutrizionale si basa su sostanze funzionali suddivise principalmente in due categorie: protettive o preventive e ristrutturanti⁷⁻⁹.

Attivi con azione preventiva o protettiva: è importante considerare l'utilizzo di agenti preventivi o protettivi poiché, sebbene l'invecchiamento cronologico sia universale e inevitabile, è possibile prevenire in gran parte l'invecchiamento foto indotto causato dalle radiazioni solari. Sostanze funzionali che contrastano gli effetti dannosi delle radiazioni solari, integrate con antiossidanti topici, possono essere somministrate per via orale. Gli antiossidanti rivestono un ruolo cruciale in quanto l'esposizione solare riduce le loro scorte e supporta le difese fisiologiche durante lo stress ossidativo. È giustificata l'assunzione di antiossidanti poiché il danneggiamento causato dalla luce solare, responsabile di rughe e discromie, è in parte mediato dagli stress ossidativi. Condizioni esterne come l'esposizione ai raggi UV, inquinanti e ossidanti atmosferici richiedono una crescente attenzione all'uso quotidiano di filtri solari. Nonostante la capacità fisiologica di contrastare i radicali liberi in eccesso, spesso la pelle necessita di un supporto esterno a causa di un surplus di radicali o della deplezione di antiossidanti dovuta all'esposizione ai raggi UV. Antiossidanti somministrati localmente e per via orale dimostrano un chiaro effetto protettivo sulla pelle, e l'efficacia del trattamento è correlata alla natura, concentrazione e veicolazione dei sistemi utilizzati. Gli **attivi antiossidanti** come le **antocianine**, il **resveratrolo**, la **polidatina**, l'**astaxantina** e la **carosina** sono particolarmente promettenti in questo contesto, contribuendo a contrastare lo stress ossidativo e preservare l'integrità della pelle¹⁰.

Attivi con azione ristrutturante: oltre alle sostanze protettive, esistono attivi che contribuiscono alla riparazione dei danni strutturali della pelle, come rughe e atonia. Le **vitamine (A, E, C, B5, biotina e vitamina F)** e sostanze derivate dal regno vegetale, oltre agli antiossidanti

menzionati, aiutano a mantenere l'integrità cutanea, rallentando il processo inevitabile di invecchiamento. La somministrazione di **valina, leucina e isoleucina**, precursori degli acidi della serie omega-6, ottimizza la sintesi, mentre gli **omega-3**, noti per le proprietà antinfiammatorie, svolgono un ruolo cruciale nella salute della pelle, riducendo l'infiammazione e supportando la rigenerazione cellulare. La **vitamina F**, composta da acidi grassi essenziali, contribuisce a questo processo. Le **vitamine C, E, betacarotene, biotina e vitamine del gruppo B** possono indirettamente migliorare l'idratazione cutanea. L'aggiunta di **ceramidi** agli integratori nutrizionali rappresenta l'ultimo sviluppo per l'idratazione cutanea. L'**acido ialuronico idrolizzato** si è dimostrato una strategia efficace nel mantenere la salute della pelle e contrastare i segni dell'invecchiamento, fornendo idratazione e supporto strutturale. Inoltre, recentemente, l'integrazione con **collagene idrolizzato** è stata identificata come un'altra promettente strategia per preservare la salute della pelle e contrastare i segni dell'invecchiamento¹¹⁻¹⁶.

Modulazione dei fenomeni ossidativi: antocianine, resveratrolo, polidatina, astaxantina

L'organismo dispone di meccanismi di difesa antiossidanti che non sono sempre sufficienti a proteggerlo e, soprattutto, diminuiscono in efficacia col passare del tempo. Attualmente, la nutraceutica funzionale concentra la sua attenzione su numerosi nuovi principi attivi presenti nel regno vegetale, come le antocianine, pigmenti particolarmente interessanti per la loro attività antiossidante e antinfiammatoria. Questi sono composti multi-attivi che offrono un duplice beneficio: reagiscono con gli ossidanti, come l'ossigeno molecolare e i radicali liberi, riducendo i danni che queste molecole possono causare alle cellule e ai tessuti, e forniscono protezione contro la fragilità capillare, favorendo una corretta irrorazione tissutale contro i processi infiammatori.

L'**estratto di *Aristotelia chilensis* o Maqui berry**, una pianta dal colore viola scuro che cresce solo in una zona remota della Patagonia, contiene i livelli più elevati di antocianine, in particolare le delfinidine¹⁷, rispetto ad altre bacche come l'Acai berry e il Goji berry, o al melograno e al mirtillo, anch'essi noti per le loro spiccate proprietà antiossidanti. Questo estratto è ricco anche di sostanze antiossidanti come le vitamine A, C ed E, la nicotinamide con azione di riparazione del DNA, il pantenolo (vitamina B5), alcuni minerali (come il selenio, lo zinco, il rame), amminoacidi (come la cisteina) e alcune sostanze naturali presenti negli alimenti, come le catechine del tè verde, il sulforafano (contenuto nelle Brassicacee), il resveratrolo e il licopene. Questi sono solo alcuni esempi di sostanze in grado di potenziare le difese dell'organismo contro l'attacco dei radicali liberi¹⁸⁻²¹.

Il **resveratrolo** è un composto stilbenico derivato dai flavonoidi che fa parte delle fitoalessine. Queste sostanze vengono prodotte dalla vite in risposta a stress biologici causati dall'esposizione ai raggi ultravioletti e alle avversità climatiche. Il resveratrolo è presente soprattutto nella buccia degli acini d'uva nera. Quando somministrato per via orale, è un potente inibitore sia in vivo sia in vitro del CYP3A4, coinvolto nel metabolismo di molecole endogene come ormoni steroidei, lipidi e acidi biliari, ma anche di farmaci, inquinanti ambientali e prodotti alimentari. Il primo utilizzo nutraceutico del resveratrolo avvenne in Francia, inizialmente con l'uso diretto del vino rosso per impacchi e peeling, successivamente con la produzione di oli essenziali e soprattutto creme a base di uva, vinaccioli e foglie di vite. L'utilizzo di parti della pianta o di estratti può talvolta causare problemi di lavorazione, stabilità del prodotto finito e qualità organolettiche. Per affrontare tali inconvenienti, è preferibile utilizzare un attivo puro, generalmente ottenuto da *Polygonum Cuspidatum*. L'utilizzo dell'attivo puro al 98%

risolve solo alcune problematiche, ma non quelle legate alle caratteristiche chimico-fisiche della molecola. Uno dei principali problemi del resveratrolo è la sua scarsa biodisponibilità, che dipende strettamente dalla lipofilia dell'attivo (cioè bassa solubilità e buona permeabilità di membrana). Questo crea notevoli difficoltà di conservazione ed efficacia delle formulazioni nutraceutiche²²⁻²⁴.

La **polidatina** è un composto naturale rinvenuto in alcune piante, specialmente nell'uva (*Vitis vinifera*), e costituisce una forma glicosilata del resveratrolo. Sebbene gli studi su questo composto siano stati condotti in misura minore rispetto al resveratrolo, si ritiene che la presenza del gruppo glicosile nella sua struttura possa migliorare la sua biodisponibilità e stabilità, aumentando così l'assorbimento rispetto al resveratrolo puro²⁵⁻²⁷.

Ricerche preliminari suggeriscono che la polidatina possa influenzare positivamente la longevità cellulare attraverso vari meccanismi:

1. **Attività antiossidante:** la polidatina è riconosciuta per la sua potente azione antiossidante, la quale può proteggere le cellule dai danni causati dai radicali liberi, contribuendo così alla salute cellulare²⁸.
2. **Attivazione delle sirtuine:** alcuni studi indicano che la polidatina potrebbe influenzare positivamente le sirtuine, in particolare SIRT1, enzimi coinvolti nella regolazione del metabolismo, nella risposta allo stress e, potenzialmente, nella longevità cellulare^{29,30}.
3. **Effetti antinfiammatori:** la capacità della polidatina di ridurre l'infiammazione potrebbe indirettamente favorire la longevità cellulare, dato che l'infiammazione cronica è associata a diversi processi di invecchiamento³¹.

L'**astaxantina** è un carotenoide, pigmento naturale che si trova in molte piante e organismi marini. È responsabile del colore rosso acceso di alcuni tipi di microalghe, funghi e crostacei, come i gamberi e i salmone³².

È un antiossidante molto potente, e questa caratteristica ha suscitato interesse riguardo al suo possibile ruolo nella salute e nella longevità cellulare. Numerosi studi suggeriscono che l'astaxantina possa apportare diversi benefici in tema di longevità cellulare³³⁻³⁶:

1. **Protezione antiossidante:** l'astaxantina è particolarmente efficace nel neutralizzare i radicali liberi, contribuendo a proteggere le cellule e il DNA dai danni ossidativi.
2. **Attività antinfiammatoria:** come la polidatina, l'astaxantina mostra proprietà antinfiammatorie che possono contribuire a mantenere un ambiente cellulare favorevole alla longevità.
3. **Supporto ai mitocondri:** alcuni studi indicano che l'astaxantina può svolgere un ruolo nella protezione dei mitocondri, le strutture cellulari coinvolte nella produzione di energia, contribuendo così alla longevità cellulare.

Modulazione dei fenomeni di glicazione: la carnosina

La glicazione, una reazione chimica tra il glucosio e le proteine nel sangue, porta alla formazione di "glicoproteine deformate", causando danni significativi. Studi indicano che la glicazione altera la funzione dei fibroblasti.

A livello biomolecolare, le proteine, in presenza di elevate concentrazioni di glucosio, sviluppano una reazione di Maillard, formando legami covalenti con zuccheri liberi. Questo processo porta alla formazione di prodotti glicati precoci, tra cui basi di Schiff e prodotti di Amadori come l'HbA1c. Nel tempo, si formano prodotti avanzati della glicazione (AGE), che, in presenza di specie reattive dell'ossigeno, si legano ai recettori RAGE sulla membrana cellulare, causando stress ossidativo e promuovendo l'infiammazione.

La **carnosina**, un dipeptide naturale composto da β -alanina e L-istidina, agisce come antiossidante e anti-glicante, contrastando la perossidazione lipidica. Studi dimostrano che la carnosina può ritardare l'invecchiamento dei fibroblasti umani, inibire modifiche patologiche delle proteine e interferire con la glicazione di aldeidi e chetoni a basso peso molecolare. La sua somiglianza a siti proteici preferenziali per la glicazione le permette di fungere da substrato per molti agenti glicanti, preservando le proteine endogene. Inoltre, protegge le cellule dagli effetti dannosi di acetaldeide e malondialdeide.

La carnosina stimola la vimentina, una proteina strutturale che conferisce forza e stabilità ai fibroblasti e alle cellule endoteliali, migliorando l'integrità del tessuto connettivo. La sua azione antiglicante e antiossidante contribuisce a proteggere le cellule e può migliorare la guarigione delle ferite post-chirurgiche. La carnosina può rappresentare un approccio nutraceutico efficace nella modulazione dei fenomeni di glicazione, promuovendo anche la longevità cellulare³⁷⁻³⁹.

Modulazione dei fenomeni infiammatori: gli acidi grassi

Omega-3 e infiammazione: una dieta equilibrata e l'assunzione mirata di integratori possono essere fondamentali nel contrastare i processi infiammatori. Gli omega-3, facenti parte della categoria degli acidi grassi polinsaturi (PUFA), giocano un ruolo essenziale in questo contesto. Grazie alla loro funzione strutturale nelle membrane cellulari e alla loro azione come precursori di fattori pro-infiammatori, gli omega-3 contribuiscono a ridurre il contenuto di acido arachidonico nelle membrane, responsabile proprio dell'infiammazione¹⁶.

Nel corso degli anni, le variazioni nel regime alimentare hanno portato a un notevole aumento del consumo di acidi grassi saturi e polinsaturi (PUFA) omega-6, con una contemporanea riduzione dell'apporto di PUFA omega-3. Nella dieta occidentale tipica, il consumo di PUFA omega-6 (infiammatori) è venti volte superiore a quello di PUFA omega-3, contribuendo così al rilascio aumentato di metaboliti pro-infiammatori dell'acido arachidonico. Numerose prove scientifiche indicano che le modifiche nella dieta possono influenzare l'invecchiamento, la gravità delle patologie dermatologiche e ridurre la prevalenza e l'incidenza, soprattutto intervenendo sullo stato infiammatorio del paziente.

La funzione cutanea è strettamente correlata alla funzionalità della membrana cellulare, influenzata a livello molecolare dalla composizione dei fosfolipidi e degli acidi grassi che ne determinano la permeabilità e la fluidità. Due famiglie di PUFA essenziali devono essere introdotte attraverso la dieta: gli omega-3 (acido alfa-linolenico ed EPA) presenti negli oli vegetali. Una dieta ricca di questi alimenti può prevenire i processi infiammatori e, di conseguenza, le patologie cutanee associate, come dermatiti e invecchiamento cutaneo. EPA e DHA inibiscono la sintesi di eicosanoidi da parte dell'acido arachidonico e la produzione di citochine, riducendo la risposta infiammatoria^{40,11}.

Attraverso la *lipidomica*, è possibile analizzare gli acidi grassi nei fosfolipidi di membrana e bilanciare le componenti sature ed insature, fornendo uno snapshot dello stato di un individuo in base a diversi fattori (metabolismo, familiarità, stress, dieta, ecc). Questa metodica diagnostica molecolare ha individuato profili lipidomici per patologie dermatologiche come dermatite atopica, dermatite seborroica, psoriasi e invecchiamento cutaneo. I profili lipidomici consentono di identificare squilibri nella membrana in base ai tipi di acidi grassi presenti in eccesso o in difetto, nonché uno scompenso tra le diverse

famiglie di acidi grassi (saturi vs. monoinsaturi, omega-6 vs. omega-3).

In base alla normativa della Comunità Europea sui claim salutistici degli integratori alimentari e cibi funzionali attiva dal luglio 2007 (Regolamento UE n. 1924/2006), l'integrazione nutraceutica di acidi grassi deve considerare importanti fattori, tra cui la scelta dei principi attivi basata su acquisizioni scientifiche e la biodisponibilità dei composti polinsaturi associati a protezione antiossidante.

L'intervento nutraceutico, supportato dalla lipidomica, non si basa solo sulla scelta degli ingredienti per il loro meccanismo d'azione noto ma anche sulla loro capacità specifica di ristabilire l'equilibrio del profilo di membrana⁴¹.

Invecchiamento cutaneo e acidi grassi *trans*: l'invecchiamento cutaneo è un processo complesso influenzato da diversi fattori, soprattutto processi ossidativi e infiammatori. La permeabilità e fluidità delle membrane cellulari riflettono le proprietà di resistenza della pelle, e gli acidi grassi polinsaturi sono essenziali per la sua funzionalità. Questi acidi grassi sono suscettibili alla degradazione da parte dei radicali liberi e dei processi ossidativi. La pelle dispone di sostanze antiossidanti per preservare la sua composizione lipidica.

Il corretto funzionamento dei sistemi di controllo è cruciale per il metabolismo cellulare e l'invecchiamento cutaneo. I radicali liberi possono innescare processi a catena, causando danni in presenza o assenza di ossigeno. Lo stress ossidativo comporta la formazione di Reactive Oxygen Species (ROS), coinvolte in reazioni radicaliche che influenzano acidi nucleici, proteine, zuccheri e lipidi. La perossidazione lipidica è una degradazione che porta alla formazione di lipoperossidi, impoverendo la membrana dei lipidi polinsaturi.

Recenti ricerche hanno evidenziato che le specie radicaliche centrate sull'atomo di zolfo (Reactive Sulfur Species, RSS) possono danneggiare la struttura lipidica in modo più silente delle ROS. Possono attaccare i lipidi insaturi, trasformando la geometria da *cis* a *trans*. I prodotti risultanti, i lipidi *trans*, sono noti per le loro attività biologiche dannose, incluso l'indurre inibizioni enzimatiche e l'apoptosi.

L'analisi lipidomica dell'invecchiamento cellulare ha rivelato un profilo caratterizzato da un deficit di acidi grassi monoinsaturi (MUFA) e un eccesso di acidi grassi saturi (SFA), acido linoleico, acido arachidonico e acidi grassi insaturi *trans*. L'evidenza di una correlazione tra invecchiamento e deterioramento delle biomolecole ha portato allo sviluppo di una nutraceutica mirata, con l'obiettivo di contrastare lo stress ossidativo e colmare i deficit nutrizionali^{42,43}.

Collagene e Acido ialuronico idrolizzati: alleati contro l'invecchiamento cutaneo

Il collagene è una proteina fondamentale presente nella struttura della pelle, responsabile della sua elasticità, turgore e integrità. Con l'avanzare dell'età, la produzione endogena di collagene diminuisce, contribuendo all'invecchiamento cutaneo, con la comparsa di rughe, perdita di tono e idratazione⁴⁴.

Recentemente, l'integrazione con **collagene idrolizzato** è emersa come una strategia promettente per preservare la salute della pelle e contrastare i segni dell'invecchiamento. Il collagene idrolizzato, ottenuto dalla frammentazione del collagene in peptidi più piccoli attraverso il processo di idrolisi, risulta essere più facilmente assimilabile dall'organismo. Questa forma fornisce una potenziale fonte di aminoacidi che supportano la produzione endogena di collagene^{45,46}.

Diversi studi hanno indagato gli effetti del collagene idrolizzato sull'invecchiamento cuta-

neo. Ad esempio, una ricerca pubblicata sul *Journal of Cosmetic Dermatology* ha dimostrato che l'assunzione di collagene idrolizzato per otto settimane ha notevolmente migliorato l'idratazione della pelle e ridotto le rughe nei partecipanti⁴⁷. In un altro studio condotto su donne in postmenopausa, l'integrazione con collagene idrolizzato per sei mesi ha portato a significativi miglioramenti nella densità della pelle e nella riduzione delle rughe rispetto al gruppo di controllo⁴⁸.

Il dosaggio giornaliero del collagene idrolizzato può variare a seconda della forma del supplemento, della sua concentrazione e delle raccomandazioni specifiche del produttore. Tuttavia, in generale, le dosi comuni possono oscillare tra i 2 e i 10 grammi al giorno⁴⁹⁻⁵¹.

L'acido ialuronico è una sostanza naturalmente presente nel nostro organismo, conosciuta per le sue proprietà benefiche sulla pelle, soprattutto per la sua capacità di idratare e rigenerare. Nel tempo, l'acido ialuronico idrolizzato, ottenuto dalla forma madre per renderlo più facilmente assimilabile dall'organismo, ha acquisito una considerevole popolarità come integratore nutrizionale per contrastare i segni dell'invecchiamento cutaneo.

Numerosi studi clinici hanno evidenziato i molteplici benefici dell'acido ialuronico idrolizzato sull'aspetto e sulla salute della pelle. Innanzitutto, è stato dimostrato che l'assunzione regolare di questo integratore può significativamente migliorare l'idratazione della pelle, contrastando la secchezza e contribuendo a restituire elasticità e vitalità alla pelle.

Inoltre, alcune ricerche hanno suggerito che l'integrazione con acido ialuronico idrolizzato possa avere un impatto positivo sulla riduzione delle rughe e delle linee sottili. Questo potrebbe tradursi in una pelle dall'aspetto più levigato, tonico e giovane, contribuendo a mitigare i segni visibili dell'invecchiamento cutaneo^{52,53}.

Oltre ai suoi effetti diretti sulla pelle, l'acido ialuronico idrolizzato può anche svolgere un ruolo importante nel promuovere la produzione di collagene, proteina cruciale per mantenere la struttura e l'elasticità della pelle. Questo ulteriore beneficio può contribuire a contrastare efficacemente i segni dell'invecchiamento cutaneo, supportando la salute e la vitalità della pelle nel tempo.

Per ottenere i massimi benefici dall'assunzione di acido ialuronico idrolizzato, è consigliabile seguire le dosi raccomandate, che possono variare in base alla formulazione del prodotto e alle esigenze individuali. In generale, si consiglia di assumere dosi giornaliere comprese tra 100 mg e 200 mg, garantendo così un apporto ottimale di questa preziosa sostanza per la salute della pelle⁵⁴.

In conclusione, l'integrazione alimentare gioca un ruolo significativo nel contrastare i segni dell'invecchiamento cutaneo e nel promuovere la salute della pelle. Gli antiossidanti, come le antocianine, il resveratrolo, la polidatina, l'astaxantina e la carnosina, mostrano promettenti effetti nel contrastare lo stress ossidativo e preservare l'integrità cutanea. Gli omega-3 svolgono un ruolo cruciale nel supportare la salute della pelle, riducendo l'infiammazione e migliorando l'idratazione. Il collagene idrolizzato e l'acido ialuronico, assunti per via orale, hanno dimostrato benefici significativi nell'idratazione, nella riduzione delle rughe e nel miglioramento della texture della pelle. È importante sottolineare che tali benefici sono ottimizzati quando l'integrazione alimentare è associata a uno stile di vita sano, una dieta equilibrata e un'adeguata fotoprotezione. Queste evidenze suggeriscono che una corretta integrazione alimentare con questi composti può essere considerata un'importante strategia nella gestione dell'invecchiamento cutaneo e nel mantenimento della giovinezza della pelle⁵⁵.

Bibliografia

1. Mandalari B, Sorrentino N, Bucci M. Biotecnologia del DNA nell'invecchiamento. *J Plastic Dermatol*. 2010; 6,1:65-69.
2. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(2):87-95.
3. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1462-1470.
4. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015;5(2):545-589.
5. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2002;123(7): 801-810.
6. Khavinson VK, Linkova NS, Kukanova EO, Orlova OA. Molecular Mechanisms of Functional Activity Decreasing of the Skin Cells With Its Aging. *Usp Fiziol Nauk*. 2016; 47(2):62-76.
7. Krohn M, Kleber A, Schaffar G, Dechert U, Eck J. Now we are talking sense! Functional approaches to novel nutraceuticals and cosmeceuticals. *Biotechnol J*. 2008 Oct;3(9-10):1147-56.
8. Katta R, Desai SP. Diet and dermatology: the role of dietary intervention in skin disease. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014 Jul;7(7):46-51.
9. Schagen SK, Zampeli VA, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Discovering the link between nutrition and skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012 Jul 1;4(3):298-307.
10. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*. 2017 Aug 12;9(8):866.
11. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17:663-669.
12. Podda M, Grundmann-Kollmann M. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26:578-582.
13. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th Ed., Oxford University Press. 2007.
14. Fuchs L, Packer L. *Oxidative Stress in Dermatology*, Marcel Dekker. New York. 1993.
15. Arct J, Pytkowska K. Flavonoids as components of biologically active cosmeceuticals. *Clin Dermatol*. 2008;26(4):347-57.
16. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013 r;75(3):645-62.
17. Scheuermann L, Bohn T. High Polyphenol Content Explains In Vitro Anti-Inflammatory Activity of Maqui Berry (*Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz) Food Supplements. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(12).
18. Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res*. 2017 Aug 13;61(1):1361779.
19. Zafra-Stone S, Yasmin T, Bagchi M, Chatterjee A, Vinson JA, Bagchi D. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Jun;51(6):675-83.
20. Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res*. 2010 Mar;302(2):71-83.
21. Scalbert A, Manach C, Morand C, Révész C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2005;45(4):287-306.
22. Timmers S, Auwerx J, Schrauwen P. The journey of resveratrol from yeast to human. *Aging (Albany NY)*. 2012 Mar;4(3):146-58.
23. Fernández AF, Fraga MF. The effects of the dietary polyphenol resveratrol on human healthy aging and lifespan. *Epigenetics*. 2011 Jul;6(7):870-4.
24. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans*. 2007 Nov;35(Pt 5):1156-60.
25. Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin: a review of pharmacology and pharmacokinetics. *Pharm Biol*. 2013 Nov;51(11):1347-54.
26. Karami A, Fakhri S, Kooshki L, Khan H. Polydatin: Pharmacological Mechanisms, Therapeutic Targets, Biological Activities, and Health Benefits. *Molecules*. 2022 Oct 1;27(19):6474.
27. Schmitt CA, Dirsch VM. Modulation SRO. Pharmacological effects of resveratrol and its derivatives in dermatology. In *Resveratrol and Health* (pp. 109-129). Springer, Dordrecht 2011.
28. He YD, Liu YT, Lin QX, Zhu J, Zhang Y, Wang LY, Ren XL, Ye XY. Polydatin suppresses ultraviolet B-induced cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo via reduced production of reactive oxygen species. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):941-4.

29. Yu Q, Dong L, Li Y, Liu G. SIRT1 and HIF1 α signaling in metabolism and immune responses. *Cancer letters* 2018; 418, 20-26.
30. Serrano A, Asensio-Vegas C, García-Ferrandis C, Andrés M, Ferrández L, Montero JC Polidatina y metabolitos resveratrol como herramienta en la salud de la piel. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2020; 111:127-135.
31. Ambati RR, Phang SM, Ravi S, Aswathanarayana RG. Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications--a review. *Mar Drugs*. 2014 Jan 7;12(1):128-52.
32. Davinell Si, Nielsen ME, Scapagnini G. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2018;10(4):522.
33. Zhou X, Cao Q, Orfila C, Zhao J, Zhang L. Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Astaxanthin on Human Skin Ageing. *Nutrients*. 2021 Aug 24;13(9):2917
34. Chalyk NE, Klochkov VA, Bandaletova TY, Kyle NH, Petyaev IM. Continuous astaxanthin intake reduces oxidative stress and reverses age-related morphological changes of residual skin surface components in middle-aged volunteers. *Nutr Res*. 2017 Dec; 48:40-48.
35. Camera E, Mastrofrancesco A, Fabbri C, Daubrawa F, Picardo M, Sies H, Stahl W. Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Exp Dermatol*. 2009 Mar;18(3):222-31.
36. Tominaga K, Hongo N, Fujishita M, Takahashi Y, Adachi Y. Protective effects of astaxanthin on skin deterioration. *J Clin Biochem Nutr*. 2017 Jul;61(1):33-39.
37. Danby FW. Nutrition and aging skin: sugar and glycation. *Clin Dermatol*. 2010; 28(4), 409-411.
38. Mandalari M, Polimeni F, Bucci M. Skin aging: anti-glycating application of carnosine. *J Plastic Dermatol*. 2011; 7,3:265-268.
39. McFarland GA, Holliday R. Retardation of the senescence of cultured human diploid fibroblasts by carnosine. *Exp Cell Res*. 1994 Jun;212(2):167-75.
40. Serini S, Calviello G. New Insights on the Effects of Dietary Omega-3 Fatty Acids on Impaired Skin Healing in Diabetes and Chronic Venous Leg Ulcers. *Foods*. 2021 Sep 28;10(10):2306.
41. Watson A. Lipidomics: a global approach to lipid analysis in biological systems. *J Lipid Res*. 2006; 47:2101-2111.
42. Bucci M. Strategie di protezione molecolare nelle patologie dermatologiche e nell'invecchiamento cutaneo. *Pandemie del terzo millennio, Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 15/36*, 2015; 62-65.
43. Ferreri C, Chatgililoglu C. Geometrical trans lipid isomers: a new target for lipidomics, *Chem Bio Chem*. 2005;6:1722-1734.
44. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligel SE, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol*. 2006 Jun;168(6):1861-8.
45. Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(1):47-55.
46. Kim DU, Chung HC, Choi J, Saka Yi Lee BY. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*, 2018;10(7):826.
47. Asserin J, Lati E, Shioya T, Prawitt J. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015 Dec;14(4):291-301.
48. Borumand M, Sibilla S. Borumand M, Sibilla S. Daily consumption of the collagen supplement Pure Gold Collagen® reduces visible signs of aging. *Clin Interv Aging*. 2014 Oct 13;9:1747-58.
49. Sibilla S, Godfrey M, Brewer S Budh-Raja N, Genovese L. An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical ingredient on skin properties: Scientific background and clinical studies. *Open Nutraceuticals J*. 2015;8(1): 29-42.
50. De Luca C, Mikhali'chik EV, Suprun MV, Papacharalambous M, Truhanov AI, Korkina LG. Skin Antiageing and Systemic Redox Effects of Supplementation with Marine Collagen Peptides and Plant-Derived Antioxidants: A Single-Blind Case-Control Clinical Study. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4389410.
51. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmeceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(3):146-158.
52. Oe M, Sakai S, Yoshida H, Okado N, Kaneda H, Masuda Y, Urushibata O. Oral hyaluronan relieves wrinkles: a double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 Jul 18;10:267-273.

53. Gao YR, Wang RP, Zhang L, Fan Y, Luan J, Liu Z, Yuan C. Oral administration of hyaluronic acid to improve skin conditions via a randomized double-blind clinical test. *Skin Res Technol.* 2023 Nov;29(11):e13531.
54. Kawada C, Yoshida T, Yoshida H, Matsuoka R, Sakamoto W, Odanaka W, Sato T, Yamasaki T, Kanemitsu T, Masuda Y, Urushibata O. Ingested hyaluronan moisturizes dry skin. *Nutr J.* 2014 Jul 11;13:70.
55. Morganti P. Reflections on cosmetics, cosmeceuticals, and nutraceuticals. *Clin Dermatol.* 2008 Jul-Aug;26(4):318-20.



Benessere psicologico e funzione cognitiva

Franca Marangoni

NFI - Nutrition Foundation of Italy, Milano

- Il mantenimento del benessere psicologico e il sostegno della funzione cognitiva sono fondamentali per la salute complessiva dell'organismo.
- Vitamine del gruppo B, C, biotina, e minerali come magnesio, zinco e omega-3 hanno un ruolo cruciale nel mantenere l'equilibrio psicologico, contrastando ansia, stress e depressione e nel supportare le funzioni cerebrali.
- Le ricerche più recenti sulla modulazione dell'asse intestino-cervello e sul possibile ruolo dei multivitaminici/multiminerali evidenziano la necessità di un approccio olistico al benessere della sfera psicologica e cognitiva.

Benessere psicologico

Il benessere psicologico, che generalmente coincide con uno stato di benessere ottimale sia mentale che emotivo, è una delle condizioni che le persone giudicano cruciali nell'ambito del buono stato di salute. Lo confermano i risultati dell'indagine Euromonitor International 2022 che mette in luce quanto l'obiettivo di sentirsi bene in generale sia visto come lontano da molti degli intervistati: al 15% che ha riportato di percepire un livello di stress molto elevato o elevato nella vita di tutti i giorni vanno aggiunti quelli, molto più numerosi, che percepiscono costantemente un livello di stress moderato. La pandemia da COVID-19 con le ben note ricadute in termini di emotività (ma anche probabilmente la difficile situazione contingente sia politica che economica) ha ulteriormente aumentato l'interesse per tutto ciò che può modulare favorevolmente l'umore, lo stato di stress o tutta la sfera del rilassamento, e cioè l'alimentazione, la meditazione, l'attività fisica e la supplementazione nutrizionale.

A tale proposito, l'Autorità europea per la sicurezza degli alimenti (EFSA) ha riconosciuto che il benessere psicologico è uno degli aspetti della fisiologia umana rilevanti per la salute complessiva delle persone, identificandone (nella Linea guida sui requisiti scientifici per le indicazioni di salute relative alla funzione del sistema nervoso, comprese le funzioni psicologiche) gli ambiti, dall'umore all'affettività, fino allo stress psicologico, inclusa l'ansia¹; chiarendo, inoltre, che il miglioramento e/o mantenimento dell'umore è un effetto fisiologico benefico, così come l'alleviamento dello stress psicologico e la riduzione dell'ansia.

Negli ultimi anni anche la ricerca scientifica ha focalizzato l'attenzione sulla relazione tra nutrizione e salute della sfera psichica ed emotiva, in parte confermando informazioni già note e in parte aprendo aree di studio innovative e promettenti mirate a modulare

connessioni tra funzioni solo apparentemente distanti, come nel caso dell'asse intestino-cervello. In entrambi i casi quello che emerge è che interventi mirati alla correzione della dieta possano svolgere un ruolo rilevante nel migliorare la condizione psicologica delle persone, con un buon profilo di sicurezza e in assenza di evidenti effetti avversi e di controindicazioni all'associazione con altre terapie eventualmente in corso².

Vitamine e minerali

È noto da tempo il ruolo essenziale nel metabolismo e nella funzionalità delle cellule del sistema nervoso delle **vitamine del gruppo B, C**, della **biotina** e di minerali come **potassio, magnesio, rame**: ad alcuni di questi micronutrienti viene riconosciuto anche un contributo specifico nei confronti del benessere psicologico. L'EFSA ha infatti accertato associazioni in questo senso per le vitamine B1, B3 o niacina, B9 o acido folico, B12, per la vitamina C, per la biotina e per il magnesio, per i quali infatti è stato autorizzato dalla Commissione Europea il claim di salute, che può essere impiegato per i prodotti (alimenti o integratori) che siano fonti significative dei nutrienti (ne contengano cioè almeno il 15% dei valori nutritivi di riferimento per 100 g o per unità di consumo).

Gli effetti favorevoli di questi micronutrienti sono stati individuati originariamente osservando le conseguenze negative del loro apporto insufficiente con la dieta: nel caso della tiamina, per esempio, la carenza può comportare apatia, confusione e irritabilità, oltre a diminuzione della memoria a breve termine; segni clinici analoghi caratterizzano la pellagra, conseguenza diretta dell'assunzione insufficiente di niacina; irritabilità e difficoltà di concentrazione sono comuni nell'anemia con carenza di acido folico e /o di vitamina B12; la depressione del tono dell'umore, che è il sintomo associato al deficit grave di biotina, soprattutto nell'adulto, e di vitamina C (scorbuto), è stata messa in relazione anche con il calo dei livelli di magnesio.

Queste osservazioni trovano conferma negli studi epidemiologici e sono corroborate dalle ricerche di base che hanno permesso di ipotizzare i meccanismi d'azione determinanti del ruolo di vitamine e minerali per supportare il tono dell'umore e contrastare l'ansia. Per esempio, alcuni studi di popolazione hanno mostrato un minore rischio di depressione tra i soggetti che hanno livelli di assunzione di vitamina B12 e folato più elevati: è stato ipotizzato che la riduzione della S-adenosil metionina e l'aumento dei livelli di omocisteina conseguenti alla carenza di queste vitamine, e quindi l'impatto sulla sintesi dei neurotrasmettitori e sulla produzione di composti neurotossici, possano svolgere un ruolo nell'insorgenza della sintomatologia depressiva².

La valutazione dei dati disponibili relativamente alla supplementazione con acido folico, acido folinico o L-5- metilfolato, fornisce risultati complessivamente favorevoli, specie per dosaggi elevati, e soprattutto per il metilfolato, che viene più rapidamente assorbito, anche se anche se l'intervallo di confidenza piuttosto ampio dell'effetto osservato non consente di raggiungere la significatività statistica³.

Numerosi studi hanno valutato il ruolo della **vitamina D** negli stati ansiosi e nelle affezioni del tono dell'umore. Il suo coinvolgimento nei processi neurofisiologici legati alla depressione è stato ipotizzato in seguito alla scoperta di recettori specifici nelle cellule cerebrali, che sono sottostimolati quando il livello di vitamina D è insufficiente⁴. Bassi livelli circolanti di vitamina D, che riflettono sia l'inadeguata esposizione alla luce solare e sia il basso apporto con la dieta, sono stati messi in relazione con disturbi della

sfera psicologica². L'eterogeneità dei protocolli sperimentali, delle popolazioni studiate, delle concentrazioni di vitamina utilizzate, spiega probabilmente la modesta qualità delle evidenze ad oggi disponibili, e la necessità di ricerche mirate e metodologicamente rigorose.

A supporto del ruolo del **magnesio** nel mantenimento della funzione psicologica sono invece i risultati di studi che registrano livelli sierici più bassi nei soggetti con sintomi di depressione e l'osservazione di alterazioni a livello neuroendocrino e disturbi del sonno in relazione a livelli insufficienti del minerale (coinvolto in più di 300 processi cellulari). Studi clinici e preclinici sostengono un effetto favorevole del magnesio anche sull'ansia soggettiva nei soggetti vulnerabili all'ansia stessa⁵. Tuttavia, la qualità delle prove esistenti è modesta e sono necessari studi randomizzati e controllati ben progettati per confermare ulteriormente l'efficacia dell'integrazione di magnesio e per definire le caratteristiche della supplementazione ottimale.

Il magnesio non sembra essere l'unico minerale implicato nella regolazione dell'umore: nei quadri di depressione si rilevano più facilmente livelli ridotti anche di **zinco**, la cui carenza aumenta il rischio di sbalzi d'umore e irritabilità. Una metanalisi di trial clinici randomizzanti suggerisce il possibile ruolo della supplementazione con questo minerale come coadiuvante della terapia farmacologica in pazienti con bassi livelli endogeni⁶.

Anche la letteratura sugli effetti di combinazioni di vitamine e minerali si è arricchita negli ultimi anni, parallelamente alla diffusione di questi prodotti. La metanalisi di 8 studi clinici controllati e randomizzati, pur non riportando effetti significativi sui sintomi tipici della depressione nei pazienti, ha mostrato il miglioramento dell'umore e la riduzione dello stato di ansia e dello stress percepito in soggetti di età compresa tra 25 e 70 anni, apparentemente sani, dopo almeno 28 giorni di supplementazione con complessi di vitamine del gruppo B e mix di minerali⁷.

Omega-3

Gli omega-3 a lunga catena, EPA e DHA, sono tra i composti maggiormente studiati in relazione ai potenziali effetti sul sistema nervoso centrale: l'incorporazione selettiva di questi acidi grassi nelle membrane delle cellule cerebrali è infatti alla base del ruolo strutturale e funzionale che essi esplicano a questo livello, con ricadute anche sulla sfera psicologica. Tra i possibili meccanismi d'azione, l'effetto di contrasto della neuroinfiammazione è stato proposto alla luce delle proprietà antinfiammatorie attribuite agli omega-3 di origine marina⁸.

Gli autori di una meta-revisione sistematica di 33 metanalisi di studi clinici controllati contro placebo condotti per studiare l'effetto di diversi nutraceutici sulla salute mentale, per un totale di 10.951 persone, concludono che l'evidenza più forte riguarda la relazione tra acidi grassi polinsaturi omega-3 a lunga catena e segni della depressione⁹.

Le potenzialità della supplementazione con omega-3 nella gestione di stati d'ansia e abbassamento del tono dell'umore sono confermati da una recente *umbrella review*: l'effetto favorevole per quanto modesto emerge dalla maggior parte degli studi inclusi nelle metanalisi esaminate, tutte considerate di qualità elevata, specie per dosaggi più elevati di questi acidi grassi, non ottenibili con un'alimentazione ricca di pesce (l'alimento più ricco di EPA e DHA)¹⁰.

Probiotici e psicobiotici

L'asse microbiota-intestino-cervello è certamente una delle più attraenti aree di ricerca emerse dalle neuroscienze. La relazione tra microbiota e salute mentale, inizialmente rilevata nell'ambito del cosiddetto "disastro di Walkerton", quando, a seguito della contaminazione da *Escherichia coli*, del ceppo O157:H7, dell'acqua potabile, vi fu un aumento del rischio di sviluppare depressione e stati ansiosi, è stata confermata successivamente da studi sperimentali che hanno messo in luce l'interazione tra composizione del microbiota, salute intestinale e comportamento emotivo¹¹. Da qui la definizione di "psicobiotici", ovvero quei batteri probiotici che modulano il microbiota intestinale per influenzare a diversi livelli la salute del sistema nervoso centrale. Per alcuni ceppi di probiotici sono stati dimostrati effetti positivi sulla riduzione dei sintomi depressivi, come mostrano le conclusioni cui giungono gli autori di una revisione sistematica degli studi condotti con probiotici, prebiotici e sinbiotici: nonostante la qualità non ottimale della maggior parte delle ricerche disponibili, dati confortanti sono stati rilevati per una combinazione di *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175, per formulazioni di *Lactobacillus acidophilus* e *casei* e *Bifidobacterium bifidum* e per una preparazione di *Bacillus coagulans* (MTCC 5856), o *Clostridium butyricum* (CBM588)¹².

Integratori per il rilassamento e il sonno

È interessante notare che nella già citata linea guida di EFSA dedicata alle indicazioni di salute relative al benessere mentale e psicologico sono elencati anche i requisiti anche per i claim relativi alla sfera del sonno, con la precisazione che il mantenimento o miglioramento di diversi aspetti (il tempo impiegato per addormentarsi, la durata, l'efficienza e la qualità percepita) del sonno stesso rappresentano un effetto fisiologico positivo. Tale riscontro è in linea con la rilevazione del sonno adeguato tra gli obiettivi di salute che le persone giudicano importante per il benessere psicologico nell'indagine Euromonitor International.

Sono numerosi i preparati ed estratti vegetali di uso tradizionale consolidato che hanno indicazione riconosciuta per la gestione dello stress, con l'obiettivo di favorire il rilassamento e il benessere mentale, fino al sonno. **Passiflora, melissa, biancospino, tiglio, escolzia**, sono solo alcuni dei più diffusi, ma sono un centinaio le piante elencate nella lista ministeriale dei botanicals consentiti negli integratori alimentari. Le proprietà di questi prodotti, ben note ai consumatori, non possono contare nella maggior parte dei casi su evidenze sufficientemente solide¹³.

Ha invece claim di salute approvati da EFSA e autorizzati nell'Unione Europea la **mela-tonina** (N-acetil-5-metossitriptamina): "Contribuisce ad alleviare gli effetti del jet lag: indicando in etichetta al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione, poco prima di coricarsi, di un minimo di 0,5 mg della sostanza il primo giorno di viaggio e per alcuni giorni dopo l'arrivo a destinazione"; "Contribuisce alla riduzione del tempo richiesto per prendere sonno: indicando al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione, poco prima di coricarsi, di 1 mg della sostanza. La sua secrezione da parte dell'organismo umano è regolata dall'alternanza della luce e del buio e i livelli notturni sono 10-20 volte superiori a quelli diurni."

L'effetto di riduzione della latenza dell'inizio del sonno e di aumento dell'efficienza e della qualità del sonno è confermato dalla metanalisi di 17 studi condotti in oltre 20 anni, nono-

stante l'eterogeneità dei dati¹⁴. Il profilo di sicurezza di questo prodotto è stato ampiamente verificato, come dimostra l'assenza di effetti negativi sulle performance psicomotorie e cognitive nella mattinata successiva all'assunzione. L'uso di melatonina a rilascio prolungato alla dose di 2 mg al giorno è indicato nei pazienti con età superiore ai 55 anni, per periodi più prolungati, fino a 13 settimane secondo un documento di consenso di cinque Società scientifiche italiane¹⁵.

Performance cognitiva

In assenza di trattamenti farmacologici mirati, la correzione delle abitudini alimentari e dello stile di vita appare come la strategia principale per contrastare il rischio di disturbo cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment: MCI), cioè lo stadio di transizione tra l'invecchiamento fisiologico e la demenza, che interessa potenzialmente una parte crescente di una popolazione, come quella italiana, la cui età media è in progressivo incremento⁸. La supplementazione si presenta quindi come alternativa nei casi in cui tale correzione non è praticabile o non adeguata a sostenere la funzione cognitiva.

Minerali

L'apporto adeguato di tutti i micronutrienti, vitamine e minerali, coinvolti nei meccanismi chiave della funzione cerebrale è sicuramente essenziale. Ad alcuni minerali poi, e specificamente a ferro, iodio e zinco è riconosciuto un ruolo riconosciuto nel mantenimento della funzione cognitiva, confermato dalla valutazione positiva di EFSA e dall'autorizzazione del claim relativo per i prodotti che ne siano fonti significative. Il **ferro**, per esempio, è coinvolto nello sviluppo degli oligodendrociti e nella produzione di mielina e funge da cofattore per la sintesi di neurotrasmettitori. La correlazione tra carenza di ferro e performance cognitiva emerge da diverse ricerche che hanno misurato l'effetto in termini di miglioramento dell'attenzione e della concentrazione indipendentemente dai livelli basali del minerale e del quoziente intellettivo nei soggetti con anemia sideropenica¹⁶.

La supplementazione con **iodio**, invece, essenziale per la produzione di ormoni tiroidei, ha mostrato effetti positivi sull'intelligenza fluida, cioè sull'acquisizione di nuovi stimoli, sulla velocità nel risolvere i problemi e sulla capacità di autocorrezione¹⁷.

Ancora, le evidenze dell'associazione significativa tra la supplementazione con **zinco** e la cognitività si sono accumulate negli ultimi anni, suggerendo la capacità del minerale di sostenere la performance cognitiva nei bambini con deficit nutrizionale e la memoria a breve termine negli adulti con meno di 70 anni¹⁸.

Vitamine

Per i folati, la vitamina B6 e la vitamina B12 che partecipano ai processi di metilazione nel sistema nervoso centrale, è stato ipotizzato il contributo al mantenimento dell'integrità della guaina mielinica, cruciale nella prevenzione del danno vascolare.

Il ruolo della supplementazione a lungo termine con **acido folico** nel sostenere la memoria è stato dimostrato in persone con più di 70 anni, per dosaggi compresi tra 6 e 11 mg/die¹⁹.

Gli effetti a livello cognitivo dell'assunzione di **vitamine del gruppo B** per oltre 3 mesi sono stati analizzati in una serie di studi condotti su persone di età pari o superiore a 40 anni²⁰. Dalla metanalisi dei dati è emerso che la cognitività era migliorata specificamente per i soggetti provenienti da Nord America, Europa e Australia, con declino cognitivo di grado moderato; per le persone con capacità cognitive nella norma l'eterogeneità dei risultati ha impedito di trarre conclusioni definitive in questo gruppo di popolazione.

Un'altra metanalisi di 21 trial clinici per un totale di 7571 soggetti ha confermato l'associazione favorevole tra la supplementazione con vitamine del gruppo B e la funzione cognitiva nel suo complesso (15 studi: 0.36; 95 % CI: 0.18 to 0.54, $P < 0.01$), ma non ha permesso di distinguere gli effetti sulla memoria episodica e sulla funzione esecutiva²¹. In effetti, la supplementazione precoce e/o di lunga durata sembra essere determinante in termini di rallentamento del declino cognitivo secondo gli autori di un'altra metanalisi, in base alla quale nei soggetti senza diagnosi di demenza all'inizio dello studio il rischio di incidenza di demenza si riduceva con l'apporto più elevato di folati²².

Osservazioni preliminari suggeriscono che anche la **vitamina E** possa essere coinvolta nei processi cognitivi, grazie al ruolo nel contrastare lo stress ossidativo. Sia livelli più bassi di tocoferoli e vitamina E sia l'aumento del danno ossidativo sono stati riportati in soggetti con malattia di Alzheimer e declino cognitivo lieve rispetto ai soggetti di controllo; gli studi disponibili hanno prodotto risultati contrastanti, che supportano la necessità di ulteriori ricerche in questo ambito⁸.

Multivitaminici/multiminerali

Oltre ai singoli principi o a miscele di componenti con caratteristiche simili, anche i prodotti a base di complessi di vitamine e minerali sono stati proposti per contrastare il declino cognitivo legato all'invecchiamento²³.

Molti dati provengono da studi condotti in Australia con un prodotto a base di un cocktail di oltre 20 vitamine e minerali: l'integrazione quotidiana per 8 settimane in uomini di 50-69 anni era associata a un miglioramento sostanziale della prontezza, della sensazione di benessere generale e delle misure specifiche della memoria episodica nei soggetti più anziani a rischio di demenza²⁴. Benefici per la memoria di lavoro visuo-spaziale (quella, cioè, che aiuta a ricordare la posizione degli oggetti nello spazio, a spostarsi nell'ambiente, a riconoscere volti e luoghi, e a comprendere e manipolare oggetti) sono stati descritti con lo stesso prodotto in una popolazione femminile²⁵. I risultati di uno studio condotto nel Regno Unito supportano invece effetti nell'elaborazione matematica, nell'accuratezza e nella velocità di esecuzione dopo 9 settimane di integrazione rispetto a un placebo²⁶.

L'evidenza più recente emerge dallo studio COSMOS e dalla metanalisi dei risultati di tre diversi trial che hanno valutato l'effetto della supplementazione con oltre 20 micronutrienti essenziali sulla memoria e sull'invecchiamento cerebrale²⁷: il miglioramento globale della funzione cognitiva, della memoria episodica e della funzione esecutiva in soggetti con più di 65 anni senza diagnosi di demenza all'inizio (COSMOS-MIND); il recupero immediato della memoria (COSMOS-WEB); benefici sulla cognitività globale e sulla memoria episodica dopo 2 anni (COSMOS-CLINIC). La metanalisi di tutti questi dati relativi a 5200 partecipanti totali conferma gli effetti favorevoli del multivitaminico- multiminerale sulla funzione cognitiva nel suo complesso e sulla memoria epi-

sodica, con un effetto complessivo stimato equivalente alla riduzione dell'età cognitiva di circa due anni.

Omega-3

L'interesse è vivo anche per i principi che sono in grado di contrastare la neuroinfiammazione innescata dai processi legati alla senescenza che può interessare aree cerebrali responsabili di funzioni come l'apprendimento e la memoria, il cui deficit caratterizza il disturbo cognitivo di grado moderato.

Sono piuttosto consistenti i dati sugli omega-3 a lunga catena di origine marina. In particolare, è stata riconosciuta da EFSA l'associazione tra funzione cerebrale e apporto nutrizionale di DHA, il principale lipide strutturale nel cervello e nel sistema nervoso centrale, che viene incorporato in concentrazioni elevate nella materia grigia e nella retina. La combinazione di EPA e DHA, ovvero di entrambi gli omega-3 a lunga catena, è stata correlata al mantenimento della cognitivtà e i livelli plasmatici più elevati dei due acidi grassi sono stati determinati nei soggetti con minore declino della funzione cognitiva e della memoria. La metanalisi di 24 studi di intervento di varia durata ha mostrato un effetto favorevole sulla funzione esecutiva già nei primi 12 mesi di supplementazione con almeno 500 mg di omega-3 a lunga catena e fino a 420 mg di EPA, soprattutto nei gruppi di soggetti, di mezza età e anziani, che presentavano i livelli ematici di questi acidi grassi più bassi²⁸.

Altri principi

Risultati interessanti sulla funzione cognitiva, anche se non definitivi, sono stati riportati in merito alla supplementazione con **L-carnitina**²⁹. Dati preliminari riguardano anche la supplementazione con **curcumina**, il principale componente della curcuma: nei 4 studi oggetto di una metanalisi, dosi giornaliere comprese tra 200 e 1820 mg/die per 8-12 settimane sono risultate associate all'aumento dei livelli circolanti di fattore neurotrofico cerebrale, suggerendo il potenziale impiego nelle condizioni, come le patologie neurologiche, che si manifestano con bassi livelli di questo stesso fattore³⁰.

Effetti sulla memoria sono stati descritti da metanalisi di trial clinici condotti con la **creatina** in adulti di 66-76 anni³¹.

Tra i botanicals con una lunga tradizione d'uso riconosciuta per la memoria e le funzioni cognitive riportati nella lista regolarmente aggiornata dal Ministero della salute vale la pena ricordare la **ginkgo biloba**. Le proprietà della pianta vengono attribuite ad alcuni componenti caratteristici terpenici per i quali è stata ipotizzata un'azione di protezione delle cellule cerebrali dallo stress ossidativo³².

Lo stesso meccanismo d'azione che è stato proposto anche per i maggiori principi biologicamente attivi dello **zafferano** (*Crocus sativus*), come la crocina e il safranale, derivati dal carotenoide zeaxantina e responsabili del colore e dell'aroma della spezia, rispettivamente. L'interazione con altri antiossidanti pure contenuti nell'estratto della pianta sarebbe alla base dell'azione di supporto della funzione cognitiva³³ e soprattutto di normalizzazione del tono dell'umore rilevata negli studi clinici randomizzati controllati, condotti con estratti standardizzati per quanto riguarda il tenore dei due composti caratterizzanti, che sono stati oggetto di revisione sistematica con metanalisi dei dati anche recentemente³⁴.

Infine, sembrano promettenti gli sviluppi della ricerca sui composti ad azione antiossidante di natura polifenolica. Per esempio, nonostante la qualità non omogenea degli studi disponibili, i dati pubblicati fino a oggi evidenziano sostanziali effetti favorevoli nella neuroprotezione e sulla funzione cognitiva nell'anziano, specie in presenza di fattori di rischio³⁵.

Bibliografia

1. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Guidance on the scientific requirements for health claims related to functions of the nervous system, including psychological functions. *EFSA Journal*. 2012;10(7):2816. [13 pp.]. Available online www.efsa.europa.eu/efsajournal.
2. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, Rodriguez N, Woodward-Lopez G. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev*. 2021 Feb 11;79(3):247-260.
3. Lam NSK, Long XX, Li X, Saad M, Lim F, Doery JC, Griffin RC, Galletly C. The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2022 Feb;146:112541.
4. Mikola T, Marx W, Lane MM, Hockey M, Loughman A, Rajapolvi S, Rocks T, O'Neil A, Mischoulon D, Valkonen-Korhonen M, Lehto SM, Ruusunen A. The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023 Nov;63(33):11784-11801.
5. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Apr 26;9(5):429.
6. Schefft C, Kilarski LL, Bschor T, Köhler S. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Nov;27(11):1090-1109.
7. Long SJ, Benton D. Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild psychiatric symptoms, and mood in nonclinical samples: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2013 Feb;75(2):144-53.
8. Muscaritoli M. The Impact of Nutrients on Mental Health and Well-Being: Insights From the Literature. *Front Nutr*. 2021 Mar 8;8:656290.
9. Firth J, Teasdale SB, Allott K, Siskind D, Marx W, Cotter J, Veronese N, Schuch F, Smith L, Solmi M, Carvalho AF, Vancampfort D, Berk M, Stubbs B, Sarris J. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry*. 2019 Oct;18(3):308-324.
10. Lu Y, Qiao D, Mi G. Clinical impacts of n-3 fatty acids supplementation on depression symptoms: an umbrella review of meta-analyses. *Br J Nutr*. 2024 Mar 14;131(5):841-850.
11. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci*. 2014 Nov 12;34(46):15490-6.
12. Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, Ranjbar F, Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics "mood" ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clin Nutr*. 2020 May;39(5):1395-1410.
13. Lakhani SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J*. 2010 Oct 7;9:42.
14. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):41-50.
15. Palagini L, Manni R, Aguglia E, Amore M, Brugnoli R, Girardi P, et al. Expert Opinions and Consensus Recommendations for the Evaluation and Management of Insomnia in Clinical Practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies. *Front Psychiatry*. 2020 Jun 26;11:558.

16. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2010 Jan 25;9:4.
17. Lam LF, Lawlis TR. Feeding the brain - The effects of micronutrient interventions on cognitive performance among school-aged children: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2017 Aug;36(4):1007-1014.
18. Warthon-Medina M, Moran VH, Stammers AL, Dillon S, Qualter P, Nissensohn M, Serra-Majem L, Lowe NM. Zinc intake, status and indices of cognitive function in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Jun;69(6):649-61.
19. Akhgarjand C, Ebrahimi Mousavi S, Kalantar Z, Bagheri A, Imani H, Rezvani H, Ghorbi MD, Vahabi Z. Does folic acid supplementation have a positive effect on improving memory? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci.* 2022 Nov 28;14:966933.
20. Suh SW, Kim HS, Han JH, Bae JB, Oh DJ, Han JW, Kim KW. Efficacy of Vitamins on Cognitive Function of Non-Demented People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12(4):1168.
21. Li S, Guo Y, Men J, Fu H, Xu T. The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2021 Jun 16;21(1):367.
22. Wang Z, Zhu W, Xing Y, Jia J, Tang Y. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022 Mar 10;80(4):931-949.
23. Grima NA, Pase MP, Macpherson H, Pipingas A. The effects of multivitamins on cognitive performance: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(3):561-9.
24. Harris E, Macpherson H, Vitetta L, Kirk J, Sali A, Pipingas A. Effects of a multivitamin, mineral and herbal supplement on cognition and blood biomarkers in older men: a randomised, placebo-controlled trial. *Hum Psychopharmacol.* 2012 Jul;27(4):370-7.
25. Macpherson H, Silberstein R, Pipingas A. Neurocognitive effects of multivitamin supplementation on the steady state visually evoked potential (SSVEP) measure of brain activity in elderly women. *Physiol Behav.* 2012 Oct 10;107(3):346-54.
26. Haskell CF, Robertson B, Jones E, Forster J, Jones R, Wilde A, Maggini S, Kennedy DO. Effects of a multi-vitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multi-tasking. *Hum Psychopharmacol.* 2010 Aug;25(6):448-61.
27. Vyas CM, Manson JE, Sesso HD, Cook NR, Rist PM, Weinberg A, et al. Effect of multivitamin-mineral supplementation versus placebo on cognitive function: results from the clinic subcohort of the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial and meta-analysis of 3 cognitive studies within COSMOS. *Am J Clin Nutr.* 2024 Mar;119(3):692-701.
28. Suh SW, Lim E, Burm SY, Lee H, Bae JB, Han JW, Kim KW. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive function in individuals without dementia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med.* 2024 Mar 12;22(1):109.
29. Chen N, Yang M, Zhou M, Xiao J, Guo J, He L. L-carnitine for cognitive enhancement in people without cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 26;3(3):CD009374.
30. Sarraf P, Parohan M, Javanbakht MH, Ranji-Burachaloo S, Djalali M. Short-term curcumin supplementation enhances serum brain-derived neurotrophic factor in adult men and women: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res.* 2019 Sep;69:1-8.
31. Prokopidis K, Giannos P, Triantafyllidis KK, Kechagias KS, Forbes SC, Candow DG. Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2023 Mar 10;81(4):416-427.
32. Chen L, Zhen Y, Wang X, Wang J, Zhu G. Neurovascular glial unit: A target of phytotherapy for cognitive impairments. *Phytomedicine.* 2023 Oct;119:155009.
33. Ayati Z, Yang G, Ayati MH, Emami SA, Chang D. Saffron for mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMC Complement Med Ther.* 2020 Nov 9;20(1):333.

- 34.** Han S, Cao Y, Wu X, Xu J, Nie Z, Qiu Y. New horizons for the study of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active ingredients in the management of neurological and psychiatric disorders: A systematic review of clinical evidence and mechanisms. *Phytother Res.* 2024 May;38(5):2276-2302.
- 35.** Yadegar S, Mohammadi F, Yadegar A, Mohammadi Naeini A, Ayati A, Milan N, et al. Effects and safety of resveratrol supplementation in older adults: A comprehensive systematic review. *Phytother Res.* 2024 May;38(5):2448-2461.



La terza età

Mariangela Rondanelli, Clara Gasparri

*Unità Operativa Complessa di Riabilitazione ad Indirizzo Metabolico,
Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Pavia*

- L'approccio nutrizionale nell'anziano deve essere mirato a contrastare la sarcopenia, che comporta la perdita di massa muscolare e aumenta il rischio di cadute compromettendo gravemente la salute.
- Le cause principali, infiammazione, sedentarietà e malnutrizione, vanno affrontate con interventi basati sull'apporto adeguato di proteine, aminoacidi, vitamina D, omega-3.
- Il miglioramento della salute e della qualità della vita dei meno giovani prevede un approccio olistico.

Sarcopenia

La sarcopenia (dal greco *-sarx* = muscolo e *-penia* = perdita) è un disordine muscolo-scheletrico, che consiste nella progressiva perdita di massa muscolare; è una condizione comune nell'anziano e si associa a un'umentata probabilità di eventi avversi, quali cadute, fratture, disabilità fisica e mortalità. Ad oggi, la sarcopenia è formalmente riconosciuta come malattia muscolare col codice diagnostico ICD-10-MC¹. Secondo i più recenti criteri dell'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2), quando si documenta nel paziente scarsa forza muscolare si parla di probabile sarcopenia (valutata mediante la forza di presa della mano e il test dell'alzarsi e sedersi dalla sedia); la diagnosi di sarcopenia viene poi confermata dalla presenza di scarsa quantità o qualità di massa muscolare (valutata mediante la densitometria a doppio raggio X, oppure la bioimpedenziometria); viene infine utilizzato il test *physical performance battery*, che valuta la funzione muscolare, per valutare il grado di severità della sarcopenia². L'insorgenza della sarcopenia è multifattoriale ed è favorita dall'infiammazione, dall'immunosenescenza, dalla resistenza anabolica e dall'aumento dello stress ossidativo. Questi meccanismi risultano ulteriormente accentuati nei casi di sedentarietà, malnutrizione, in particolare proteica, e comorbilità. Di conseguenza, l'attività fisica, una dieta corretta e un'adeguata integrazione con specifici nutrienti sono attualmente considerati i pilastri fondamentali nel trattamento e nella prevenzione della sarcopenia³.

Come avviene in tutti i tessuti corporei, le proteine muscolari sono sottoposte a un processo costante di sintesi e di degradazione; nell'adulto sano (con un apporto proteico adeguato al suo fabbisogno) questo *turnover* risulta essere in equilibrio, consentendo di mantenere un bilancio azotato e una massa muscolare costanti. Nel corso dell'invecchiamento (a cominciare già dai 50 anni) si assiste al disequilibrio di tale processo e la degradazione proteica muscolare tende

a divenire più elevata della sintesi. A questo fenomeno primario possono associarsi altri fattori di natura ormonale, funzionale, nutrizionale, ciascuno dei quali può contribuire in misura più o meno importante, a seconda del sesso, dell'età e delle condizioni cliniche del paziente, nella progressione della patologia stessa, definendo successivamente il quadro di sarcopenia definita primaria se dovuta all'età oppure secondaria se, indipendentemente dall'età, è associata ad altre patologie, ad esempio oncologiche.

L'ottimizzazione dell'alimentazione dovrebbe essere considerata come uno standard di cura, poiché la disponibilità degli elementi costitutivi necessari per il recupero della massa muscolare è fondamentale. Di conseguenza, al fine di arrestare e possibilmente invertire la perdita di massa e funzione muscolare, l'attuale trattamento raccomandato basato sulle linee guida consiste nell'allenamento con esercizi di resistenza, oltre che attività aerobica, nell'ottimizzazione della dieta, con un particolare focus sull'assunzione di proteine e aminoacidi, in particolare essenziali, e nell'affrontare la carenza/insufficienza di vitamina D^{4,5}. Anche altri nutrienti, come gli acidi grassi omega-3 e il beta-idrossimetilbutirrato (B-HMB), sono risultati potenzialmente protettivi contro la perdita di massa e funzione muscolare. Poiché frequentemente i soggetti anziani non riescono a soddisfare i fabbisogni di nutrienti utili a mantenere la massa muscolare, quali aminoacidi essenziali, vitamina D, omega-3, con la dieta, è utile associare alla dieta integratori alimentari o alimenti a fini medici speciali specificamente formulati per la terapia della sarcopenia.

Proteine e leucina

La dieta di un soggetto anziano dovrebbe contenere un quantitativo di proteine maggiore rispetto a quella di un giovane adulto, per conservare il muscolo. L'apporto proteico medio giornaliero dovrebbe essere pari a 1,0-1,2 g/kg di peso corporeo al giorno, in assenza di altre controindicazioni. Un uomo anziano di 70 kg, quindi, ha un fabbisogno giornaliero compreso tra 70 e 84 g di proteine. Nel paziente con sarcopenia conclamata l'apporto di proteine deve essere pari a 1.5 g/kg di peso corporeo (105 g di proteine al giorno per un uomo sarcopenico di 70 kg). Si raccomanda di consumare a ogni pasto (colazione, pranzo, cena) una quota adeguata di proteine, a scelta tra quelle di origine animale (carne, pesce, uova, latte e derivati) o vegetale (legumi). Pranzo e cena, per essere completi e bilanciati, dovrebbero sempre essere costituiti da un primo piatto, più un secondo con verdura oppure un piatto unico, come pasta e fagioli, riso e piselli, polenta e spezzatino, pasta col pesce. È fondamentale inoltre inserire una fonte proteica anche a colazione, come latte e yogurt oppure ricotta. Dovrebbe essere considerata anche la soglia anabolica di assunzione per pasto, cioè quante proteine/aminoacidi consumare ad ogni pasto affinché la sintesi proteica a livello muscolare sia efficace. Per i soggetti anziani si consiglia di raggiungere un quantitativo di 25-30 g di proteine per ognuno dei 3 pasti, compresi 2,5-2,8 g di leucina sempre a pasto. La leucina è un aminoacido essenziale ramificato, che è stato dimostrato essere il principale aminoacido essenziale in grado di modificare il turnover proteico nel muscolo scheletrico, diminuire la proteolisi e aumentare la sintesi proteica^{6,7} migliorare l'assorbimento e il metabolismo del glucosio muscolare⁸.

Beta-Idrossimetilbutirrato (B-HMB)

Il B-HMB è un metabolita della leucina e si è dimostrato utile nell'attenuazione della perdita di massa, della forza e della funzione muscolare. La farmacocinetica della leucina è caratterizzata da un assorbimento e da una distribuzione molto rapidi, mentre l'HMB è caratterizzato

da un metabolismo lento nell'organismo, quindi ha un effetto più prolungato sulla sintesi proteica muscolare e sui tassi di degradazione⁹. Una revisione che ha incluso 203 pazienti di età superiore ai 60 anni, con sarcopenia e fragilità, ha rivelato un aumento della massa magra, mentre la forza e la funzione muscolare sono state preservate grazie all'integrazione di 3 g al giorno di HMB¹⁰. Un altro studio ha dimostrato che l'integrazione di HMB (1,5 g due volte al giorno, per un totale di 3 g/giorno) aiuta certamente a preservare la massa muscolare durante un periodo di 10 giorni di riposo a letto negli anziani sani¹¹.

Vitamina D

Alla luce della carenza endemica di vitamina D negli anziani, si dovrebbe prendere in considerazione una concomitante integrazione di vitamina D (almeno 800-1000 UI al giorno). La vitamina D ha molteplici effetti genomici e non genomici sul muscolo (ad esempio, regolazione dell'espressione genica del ciclo cellulare e differenziazione delle cellule muscolari)¹². Inoltre, è stato dimostrato che la vitamina D agisce in sinergia con la leucina nel potenziare l'anabolismo proteico¹³, con un potenziale beneficio sulla funzione muscolare, in particolare in età avanzata, in presenza di livelli sierici insufficienti e in combinazione con l'attività fisica¹⁴⁻¹⁶.

Acidi grassi omega-3

Gli acidi grassi della serie omega-3 (acido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) e acido docosaesaenoico (DHA; 22:6n-3) sono una classe di acidi grassi essenziali a catena lunga; le raccomandazioni attuali per l'assunzione di EPA e DHA per la salute generale variano da Paese a Paese, ma in genere si consigliano da 250 a 500 mg/giorno come combinazione di entrambi gli acidi grassi. I PUFA omega-3 sono presenti soprattutto nei pesci grassi, al punto che il pesce potrebbe essere considerato come "alimento funzionale" per anziani affetti da sarcopenia, che dovrebbero consumare almeno tre porzioni settimanali per avere un minimo di assunzione giornaliera di 4-4,59 g di PUFA omega-3¹⁷. L'effetto positivo, grazie alla nota attività antiinfiammatoria e anche all'efficacia nel controbilanciare la resistenza insulinica¹⁸, dell'assunzione di EPA e DHA sul muscolo scheletrico è stato ampiamente descritto in studi in vitro^{19,20}, in modelli murini^{21,22} e anche nell'uomo²³⁻²⁵.

Probiotici

La comunità scientifica ha mostrato un crescente interesse nel definire la relazione esistente tra il microbiota intestinale e la sarcopenia, ipotizzando l'esistenza di un vero e proprio asse "intestino-muscolo". Tale concetto assume ancora più importanza negli individui anziani, che vanno incontro ad alterazioni sia a carico dei muscoli che del microbiota intestinale. Un microbiota sano potrebbe contribuire a mantenere la massa e la funzione del muscolo scheletrico sia promuovendo la sintesi proteica, il funzionamento mitocondriale e il bilanciamento tra fattori anti e pro-infiammatori. Pertanto, interventi sul microbiota sembrerebbero avere un grande potenziale nel trattamento della sarcopenia²⁶.

Diversi studi su animali affetti da condizioni cataboliche hanno indagato l'utilizzo di **ceppi probiotici** (prevalentemente **Lactobacilli**) nel trattamento della sarcopenia, con effetti positivi riguardo alla massa muscolare, forza, endurance e riduzione della mortalità. Tale effetto è probabilmente legato all'effetto antinfiammatorio della supplementazione, che va a contrastare la disbiosi e condizioni come il *leaky gut* (aumento della permeabilità della parete intestinale) e

l'up-regolazione del fattore nucleare kB (NF-kB), un complesso che si trova all'interno delle cellule che, se attivato da stimoli infiammatori, porta alla produzione di molecole che alimentano il processo infiammatorio. I *target* a livello muscolare sono numerosi e probabilmente differenti tra i diversi ceppi probiotici: tra questi vi sono la stimolazione di fattori anabolici quali IGF-1, il pathway di mTOR, la regolazione dello stato energetico delle miocellule tramite AMPK, inibizione della proteolisi e dello stato ossidativo.

Promettenti studi hanno valutato l'impatto di tale supplementazione sull'uomo. Recentemente, uno studio in doppio cieco randomizzato ha riscontrato come una supplementazione di almeno 6 settimane con *Lactobacillus plantarum* TWK10 (6×10^{10} unità formanti colonia -UFC- al giorno) potesse migliorare la massa e la funzione muscolare in anziani considerati fragili²⁷. Un altro studio randomizzato mirava a valutare l'efficacia di un'integrazione a base del probiotico *Lactobacillus paracasei* PS23 (30 mld UFC liofilizzato), unitamente ad acidi grassi omega-3 (500 mg) e leucina (2,5 g), in 60 soggetti anziani. Dopo 2 mesi di intervento, i pazienti trattati mostravano un aumento significativo della massa magra appendicolare e una riduzione del tessuto adiposo viscerale, rispetto al gruppo placebo. Inoltre, migliorava anche la funzione muscolare, valutata attraverso la scala Tinetti, il punteggio totale della *Short Physical Performance Battery* (SPPB) e la forza di presa della mano²⁵.

Uno studio giapponese ha valutato l'effetto prebiotico di **1-chestosio** (un componente del fruttooligosaccaride, composto da una molecola di glucosio e due di fruttosio), somministrato 10 grammi al giorno, due volte al giorno, in pazienti anziane sarcopeniche. Dopo 12 settimane di trattamento si è osservato un aumento significativo di *Bifidobacterium longum* nel microbiota intestinale; inoltre, è stata rilevata una riduzione della percentuale di massa grassa e un miglioramento dei parametri riguardanti la forza e la massa muscolare. Tuttavia, non è stata identificata una relazione significativa tra l'aumento della massa magra e la modifica nel microbiota²⁸.

In conclusione, una condizione di disbiosi o in generale di alterazione del microbiota intestinale, dovuta all'età o a fattori esterni, potrebbe essere implicato nello sviluppo della sarcopenia attraverso diversi meccanismi, legati soprattutto al rilascio di fattori pro-infiammatori.

Metabolismo glucidico

Alla luce dell'aumento dell'incidenza e della prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) in tutto il mondo, numerosi studi si sono concentrati sull'identificazione precoce dei soggetti a rischio di sviluppare questa malattia, così da poter attuare strategie interventistiche per ritardarne l'insorgenza. Questo ha portato al riconoscimento del termine "prediabete", uno stato disglicemico a cavallo tra la normale tolleranza al glucosio e la diagnosi franca di diabete di tipo 2²⁹. "Prediabete", infatti, è un termine utilizzato per indicare una condizione in cui i livelli di glucosio nel sangue sono indicativi di un metabolismo glicemico anomalo, ma non sono ancora in grado di soddisfare i criteri diagnostici della malattia diabetica conclamata³⁰. La disglicemia è un fattore di rischio significativo per il diabete e contribuisce allo sviluppo di malattie cardiovascolari. Con questo termine ci si riferisce a due condizioni: alterata glicemia a digiuno e ridotta tolleranza al glucosio, che possono entrambe evolvere in diabete mellito di tipo 2³¹. Le definizioni di prediabete più frequentemente utilizzate sono quelle dell'*American Diabetes Association* (ADA) e dell'*International Committee of Experts and the World Health Organization* (WHO). Entrambe le definizioni si basano sulle misurazioni delle concentrazioni di glucosio a digiuno, due ore dopo la prova orale del glucosio, e/o sui valori dell'emoglobina glicata

(HbA1c). Quest'ultimo valore è stato incluso nella definizione solo di recente. Tuttavia, si è discusso di quanto questo sia utile nella pratica clinica^{32,33} poiché l'HbA1c non sempre sembra essere in grado di identificare tutti i soggetti con prediabete e l'unico modo per identificare l'alterazione del metabolismo del glucosio è attraverso il dosaggio della glicemia a digiuno e attraverso il test di provocazione orale del glucosio³⁴. In questo contesto, gli integratori alimentari offrono un'ampia gamma di applicazioni. Infatti, è ormai riconosciuto che, grazie alle proprietà antiossidanti e antinfiammatorie di molte sostanze naturali, il consumo abituale di nutraceutici nella pratica clinica quotidiana può migliorare l'esito nei pazienti con disturbi metabolici, come il diabete mellito di tipo 2³⁵. In ogni caso, la prima linea di intervento consiste nella modifica dello stile di vita, che porta alla riduzione di sovrappeso e obesità, all'ottenimento di un adeguato controllo glicemico e alla prevenzione delle complicanze. L'alimentazione dovrebbe basarsi sul modello mediterraneo (carboidrati 45-60%, grassi <30%, con grassi saturi <10%, proteine 15-20%, fibre insolubili e solubili >15% per 1.000 kcal); sono raccomandati gli acidi grassi monoinsaturi, come l'olio d'oliva³⁰. All'interno della modifica dello stile di vita, si incoraggia l'attività fisica, con un minimo di 30-40 minuti di attività aerobica almeno tre o quattro volte a settimana. Sono sconsigliati, invece, il fumo e il consumo di alcolici. Qualora non fosse possibile raggiungere questi obiettivi di stile di vita o queste modifiche non fossero sufficienti, si raccomanda l'impiego di nutraceutici; essi includono nutrienti (ad esempio il **croco**), parti di piante (botanicals, ad esempio **berberina**, **banaba**, **carciofo**), che forniscono benefici medici o sanitari, compresa la prevenzione o il trattamento di una malattia³⁶.

Berberina

La berberina è un alcaloide vegetale utilizzato da tempo nella medicina ayurvedica indiana e nella medicina tradizionale cinese³⁷. L'uso della berberina è incoraggiato nella prevenzione e nella gestione delle malattie metaboliche e cardiovascolari, date le sue attività antinfiammatorie e antiossidanti e gli effetti neuro e cardioprotettivi dimostrati in vitro e modelli animali^{38,39}. Il fattore comune in molte malattie metaboliche e cardiovascolari è uno stato cronico infiammatorio, seppur di basso grado, ma costante, dovuto all'aumento dello stress ossidativo e all'espressione di citochine proinfiammatorie. La berberina modula le vie di segnalazione cellulare coinvolte in questi processi³⁸. La berberina esercita un potente effetto antinfiammatorio riducendo la secrezione di citochine infiammatorie^{40,41}. L'azione ipoglicemizzante della berberina è complessa ed è dovuta, oltre all'azione antinfiammatoria, a diversi meccanismi, quali la riduzione dell'assorbimento intestinale del glucosio⁴², l'aumento dell'assorbimento del glucosio nel fegato e nei muscoli⁴³, la modulazione del microbiota intestinale⁴⁴, l'eliminazione della gluconeogenesi e la stimolazione della glicolisi⁴⁵. Nelle cellule β del pancreas, la berberina agisce con un meccanismo simile all'incertina per stimolare il recettore del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1), portando così a un aumento della secrezione di insulina⁴⁶. Nelle cellule muscolari e negli adipociti, la berberina aumenta l'espressione dei recettori dell'insulina, attiva la proteina chinasi attivata da adenosina monofosfato 5' (AMPK), che a sua volta attiva la traslocazione dei trasportatori GLUT-4 a livello di membrana, con conseguente aumento dell'assorbimento del glucosio^{39,47,48}. Uno studio ha dimostrato come la somministrazione di berberina (una compressa da 550 mg per 2 volte al giorno), per 2 mesi, esercitasse un effetto positivo sul profilo glicemico dei soggetti in sovrappeso con alterata glicemia a digiuno⁴⁹. La stessa dose si è dimostrata efficace anche per la riduzione dell'*Homeostasis Model Assessment (HOMA) Index*, un indicatore usato per valutare l'insulino-resistenza, in un gruppo di donne normopeso e sovrappeso affette da sindrome dell'ovaio policistico⁵⁰.

Banaba

La *Banaba Lagerstroemia speciosa* è una pianta che cresce nei paesi tropicali come le Filippine, l'India, la Malesia, la Cina meridionale e l'Australia, dove viene utilizzata come medicina tradizionale grazie ai suoi noti benefici per la salute. Il tè estratto dalle foglie viene utilizzato per il trattamento del diabete e delle malattie renali; le foglie di banaba, infatti, sono ricche di acido corosolico ed ellagitannini (derivati dall'acido ellagico), noti per la loro azione ipoglicemizzante⁵¹⁻⁵³. Anche altri acidi terpenici policiclici, come l'acido oleanolico e l'acido valoneico potrebbero contribuire agli effetti anti-iperglicemici⁵³.

Una recente revisione ha sintetizzato i risultati di numerosi studi condotti su soggetti umani, in cui venivano utilizzati preparati a base di acido corosolico, con dosaggi molto variabili (da 6 a 300 mg al giorno) per un minimo di 2 settimane fino a un massimo di un anno; questo componente della banaba presenta proprietà benefiche coinvolte nella regolazione del glucosio³⁶. Tra queste si annoverano: maggiore assorbimento cellulare di glucosio; miglioramento della sensibilità all'insulina grazie all'incremento dell'espressione del *peroxisome proliferator-activated receptor-α* (PPAR-α) mRNA epatico e *tissue peroxisome proliferator-activated receptor-γ* (PPAR-γ) mRNA del tessuto adiposo; diminuzione della gluconeogenesi aumentando i livelli di fruttosio-2,6 difosfato attraverso la riduzione dell'AMP ciclico e l'inibizione dell'attività della protein-chinasi A; riduzione dell'idrolisi intestinale del saccarosio e degli amidi; aumento della glicolisi dovuto all'incremento dell'attività della glucochinasi. Il tutto porta a un abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue^{36,52,53}. Inoltre, si sono osservati una diminuzione dei livelli sierici di colesterolo e trigliceridi in risposta all'acido corosolico⁵³.

Carciofo (*Cynara scolymus*)

Tra gli estratti ipoglicemizzanti, quello delle foglie di carciofo, ha mostrato effetti positivi anti-glicosidasi, anti-glicazione e anti-iperglicemici⁵⁴. L'estratto di *Cynara scolymus* ha attività ipoglicemizzante, dimostrata da studi in vitro⁵⁵ e su modello animale^{56,57}. Tale azione sembra essere principalmente correlata al contenuto di acido clorogenico, che è un potente inibitore della traslocasi del glucosio 6-fosfato, un componente essenziale del sistema epatico della glucosio 6-fosfatasi che regola l'omeostasi del glucosio nel sangue⁵⁵. Inoltre, i derivati dell'acido dicaffeoilchinico contenuti nel *Cynara scolymus* possono anche svolgere un ruolo ipoglicemizzante nel modulare l'attività dell'alfa-glicosidasi e di conseguenza il catabolismo dei carboidrati alimentari⁵⁶. Uno studio condotto su adulti sovrappeso e obesi con recente diagnosi di alterata glicemia a digiuno, ha mostrato come la supplementazione con 2 dosi orali giornaliere (una prima di pranzo e una prima cena) da 500 mg ciascuna, per 8 settimane, portasse a una riduzione significativa dei parametri del metabolismo glucidico (glicemia, emoglobina glicata e insulina)⁵⁸.

Cromo

Il Valore Nutritivo di Riferimento (VNR) del cromo consentito in Europa, pari a 40 µg al giorno⁵⁹, risulta essere sufficientemente adeguato a contribuire al normale metabolismo dei macronutrienti e al mantenimento di livelli normali di glucosio nel sangue. La fonte di cromo prescelta per la sua ottimale biodisponibilità è il sale picolinato, derivato dal cromo e dall'acido picolinico, in quanto in grado di facilitare il passaggio di quest'ultimo attraverso le membrane biologiche consentendone il passaggio dal lume intestinale al torrente circolatorio⁶⁰. Il

cromo migliora il legame con l'insulina, il numero dei recettori dell'insulina, l'internalizzazione dell'insulina e la sensibilità cellulare⁶¹. I risultati di una revisione con metanalisi hanno mostrato che l'integrazione di cromo (una dose giornaliera di circa 200 µg e fino a 1000 µg), porta a un miglioramento delle variabili glicemiche, oltre che dei livelli sierici di trigliceridi e di colesterolo HDL. Il possibile meccanismo d'azione include un aumento del numero dei recettori dell'insulina, indotto dal cromo, e del legame dell'insulina nel suo sito di azione⁶². Il cromo si lega anche alla cromodulina per aumentare la segnalazione del recettore. Il cromo potenzia il trasportatore GLUT-4 associato alla membrana dopo la stimolazione con insulina e aumenta la fosforilazione stimolata dall'insulina di altri substrati, come le proteine IRS e la fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI-3K) in muscolo scheletrico. Aumenta anche la fosforilazione della proteina chinasi B (Akt) stimolata dall'insulina. Inoltre, è stato riportato che il livello della proteina tirosina fosfatasi 1B (PTP1B) diminuisce a causa del cromo, portando a un aumento della sensibilità all'insulina⁶².

Bibliografia

1. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Dec;7(5):512-4.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan;48(1):16-31.
3. Lozano-Montoya I, Correa-Pérez A, Abraha I, Soiza RL, Cherubini A, O'Mahony D, et al. Nonpharmacological interventions to treat physical frailty and sarcopenia in older patients: a systematic overview - the SENATOR Project ONTOP Series. *Clin Interv Aging*. 2017;12:721-40.
4. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the prot-age study group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542-59.
5. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NEP, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(6):391-6.
6. Balage M, Dardevet D. Long-term effects of leucine supplementation on body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 May;13(3):265-70.
7. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol*. 2006 Aug;575(Pt 1):305-15.
8. Duan Y, Li F, Li Y, Tang Y, Kong X, Feng Z, et al. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids*. 2016 Jan;48(1):41-51.
9. Engelen MPKJ, Deutz NEP. Is β -hydroxy β -methylbutyrate an effective anabolic agent to improve outcome in older diseased populations? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018 May;21(3):207-13.
10. Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, Duque G. The Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on Sarcopenia and Functional Frailty in Older Persons: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2019 Feb;23(2):145-50.
11. Deutz NEP, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM, et al. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr*. 2013 Oct;32(5):704-12.
12. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition*. 2019 Apr;60:66-9.
13. Salles J, Chanet A, Giraudet C, Patrac V, Pierre P, Jourdan M, et al. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Dec;57(12):2137-46.
14. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The Effects of Vitamin D on Skeletal Muscle Strength, Muscle Mass, and Muscle Power: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):4336-45.
15. Dhesi JK, Jackson SHD, Bearne LM, Moniz C, Hurley M V., Swift CG, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing*. 2004 Nov;33(6):589-95.

16. Yang A, Lv Q, Chen F, Wang Y, Liu Y, Shi W, et al. The effect of vitamin D on sarcopenia depends on the level of physical activity in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020 Jun;11(3):678-89.
17. Rondanelli M, Rigon C, Perna S, Gasparri C, Iannello G, Akber R, et al. Novel insights on intake of fish and prevention of sarcopenia: All reasons for an adequate consumption. *Nutrients*. 2020 Jan 24;12(2):307.
18. Di Girolamo FG, Situlin R, Mazzucco S, Valentini R, Toigo G, Biolo G. Omega-3 fatty acids and protein metabolism: enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Mar;17(2):145-50.
19. Jeromson S, Mackenzie I, Doherty MK, Whitfield PD, Bell G, Dick J, et al. Lipid remodeling and an altered membrane-associated proteome may drive the differential effects of EPA and DHA treatment on skeletal muscle glucose uptake and protein accretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2018 Jun;314(6):E605-19.
20. Kamolrat T, Gray SR, Carole Thivierge M. Fish oil positively regulates anabolic signalling alongside an increase in whole-body gluconeogenesis in ageing skeletal muscle. *Eur J Nutr*. 2013 Mar;52(2):647-57.
21. Kamolrat T, Gray SR. The effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on protein synthesis and breakdown in murine C2C12 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Mar;432(4):593-8.
22. You JS, Park MN, Lee YS. Dietary fish oil inhibits the early stage of recovery of atrophied soleus muscle in rats via Akt-p70s6k signaling and PGF2 α . *J Nutr Biochem*. 2010 Oct;21(10):929-34.
23. McGlory C, Calder PC, Nunes EA. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disuse, and Disease. *Front Nutr*. 2019 Sep 6;6:144.
24. Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011 Feb;93(2):402-12.
25. Rondanelli M, Gasparri C, Barrile GC, Battaglia S, Cavioni A, Giusti R, et al. Effectiveness of a Novel Food Composed of Leucine, Omega-3 Fatty Acids and Probiotic *Lactobacillus paracasei* PS23 for the Treatment of Sarcopenia in Elderly Subjects: A 2-Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2022;14(21):4566.
26. Zhang T, Cheng J, Hu Y. Gut microbiota as a promising therapeutic target for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev*. 2022;81(160):101739.
27. Lee MC, Tu YT, Lee CC, Tsai SC, Hsu HY, Tsai TY, et al. *Lactobacillus plantarum* TWK10 Improves Muscle Mass and Functional Performance in Frail Older Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Microorganisms*. 2021 Jul;9(7): 1466.
28. Tominaga K, Tsuchiya A, Nakano O, Kuroki Y, Oka K, Minemura A, et al. Increase in muscle mass associated with the prebiotic effects of 1-kestose in super-elderly patients with sarcopenia. *Biosci Microbiota Food Health*. 2021;40(3):150-5.
29. Glauber H, Vollmer WM, Nichols GA. A Simple Model for Predicting Two-Year Risk of Diabetes Development in Individuals with Prediabetes. *Perm J*. 2018 Mar;22:17-050.
30. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-33.
31. Gerstein HC. More insights on the dysglycaemia-cardiovascular connection. *Lancet*. 2010;375(9733):2195-6.
32. Smulders Y, Serné E. Is HbA1c a good diagnostic test for (pre)diabetes in cardiac rehabilitation patients? *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Mar;25(5):462-3.
33. Tatulashvili S, Patois-Vergès B, Nguyen A, Blonde MC, Vergès B. Detection of glucose metabolism disorders in coronary patients enrolled in cardiac rehabilitation: Is glycated haemoglobin useful? Data from the prospective REHABDIAB study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Mar;25(5):464-71.
34. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1665-73.
35. Dragan S, Andrica F, Serban MC, Timar R. Polyphenols-Rich Natural Products for Treatment of Diabetes. *Curr Med Chem*. 2014 Dec;22(1):14-22.
36. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. The role of selected nutraceuticals in management of prediabetes and diabetes: An updated review of the literature. *Phytotherapy Research*. 2022;36(10):3709-65.
37. Chander V, Aswal J, Dobhal R, Uniyal D. A review on Pharmacological potential of Berberine; an active component of Himalayan *Berberis aristata*. *J Phytopharmacol*. 2017;6(1):53-8.
38. Cai Y, Xin Q, Lu J, Miao Y, Lin Q, Cong W, et al. A New Therapeutic Candidate for Cardiovascular Diseases: Berberine. *Front Pharmacol*. 2021;12:631100.

39. Cicero AFG, Baggioni A. Berberine and Its Role in Chronic Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2016 Sep;928:27-45.
40. Huang LH, Pan XP, Gong KR, Shao G. Anti-inflammatory effects of three kinds of traditional Mongolian medicine monomer and its combination on LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(5):950-8.
41. Yu XH, Wang YF, Dai FY, Zhao JH, Li P. The protective effects of Berberine and Hesperidin on inflammatory factor-stimulating cardiac fibroblasts. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5468-76.
42. Pan GY, Huang ZJ, Wang GJ, Fawcett JP, Liu XD, Zhao XC, et al. The antihyperglycaemic activity of berberine arises from a decrease of glucose absorption. *Planta Med.* 2003 Jul;69(7):632-6.
43. Yin J, Gao Z, Liu D, Liu Z, Ye J. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Jan;294(1).
44. Zhang H, Wei J, Xue R, Wu JD, Zhao W, Wang ZZ, et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism.* 2010 Feb;59(2):285-92.
45. Feng X, Sureda A, Jafari S, Memariani Z, Tewari D, Annunziata G, et al. Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics. *Theranostics.* 2019;9(7):1923-51.
46. Li M, Zhou W, Dang Y, Li C, Ji G, Zhang L. Berberine compounds improves hyperglycemia via microbiome mediated colonic TGR5-GLP pathway in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2020 Dec;132:110953.
47. Krishan S, Richardson DR, Sahni S. Adenosine monophosphate-activated kinase and its key role in catabolism: structure, regulation, biological activity, and pharmacological activation. *Mol Pharmacol.* 2015 Mar;87(3):363-77.
48. Lee YS, Kim WS, Kim KH, Yoon MJ, Cho HJ, Shen Y, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes.* 2006 Aug;55(8):2256-64.
49. Rondanelli M, Gasparri C, Petrangolini G, Allegrini P, Avenoso D, Fazia T, et al. Berberine phospholipid exerts a positive effect on the glycemic profile of overweight subjects with impaired fasting blood glucose (IFG): a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(14):6718-27.
50. Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Giacosa A, Fazia T, et al. Berberine Phospholipid Is an Effective Insulin Sensitizer and Improves Metabolic and Hormonal Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Group Pretest-Post-Test Explanatory Study. *Nutrients.* 2021 Oct;13(10):3665.
51. Judy W V., Hari SP, Stogsdill WW, Judy JS, Naguib YMA, Passwater R. Antidiabetic activity of a standardized extract (Glucosol™) from *Lagerstroemia speciosa* leaves in Type II diabetics: A dose-dependence study. *J Ethnopharmacol.* 2003 Jul;87(1):115-7.
52. Stohs SJ, Miller H, Kaats GR. A review of the efficacy and safety of banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and corosolic acid. *Phytother Res.* 2012 Mar;26(3):317-24.
53. Miura T, Takagi S, Ishida T. Management of Diabetes and Its Complications with Banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and Corosolic Acid. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:871495.
54. Rondanelli M, Monteferrario F, Perna S, Faliva MA, Opizzi A. Health-promoting properties of artichoke in preventing cardiovascular disease by its lipidic and glycemic-reducing action. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2013;80(1):17-26.
55. Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Su ML, Burger HJ, Hemmerle H, et al. Chlorogenic acid analogue S 3483: A potent competitive inhibitor of the hepatic and renal glucose-6-phosphatase systems. *Arch Biochem Biophys.* 1998 Mar;351(2):279-85.
56. Matsui T, Ogunwande I, Abesundara K, Matsumoto K. Anti-hyperglycemic Potential of Natural Products. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2006 Mar;6(3):349-56.
57. Fantini N, Colombo G, Giori A, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, et al. Evidence of glycemia-lowering effect by a *Cynara scolymus* L. extract in normal and obese rats. *Phytother Res.* 2011 Mar;25(3):463-6.
58. Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Bernardinelli L, Fazia T, et al. The metabolic effects of cynara supplementation in overweight and obese class I subjects with newly detected impaired fasting glycemia: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Nutrients.* 2020;12(11):3298.

59. European Parliament. Regulation (EU) N. 1169/2011. Official Journal of the European Union. 2011;2:18-64.
60. Setnikar I, Carrabetta ME, Bove M, Giovannini M, Cicero AFG. Effetti euglicemizzanti di estratti standardizzati di banaba e cromo picolinato: risultati di due studi clinici *Pharmanutrition*. 2017;7-11.
61. Qiao W, Peng Z, Wang Z, Wei J, Zhou A. Chromium improves glucose uptake and metabolism through upregulating the mRNA levels of IR, GLUT4, GS, and UCP3 in skeletal muscle cells. *Biol Trace Elem Res*. 2009;131(2):133-42.
62. Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(3):292-306.

