



ISTUD Business School

MASTER "SCIENZIATI IN AZIENDA" XVI
EDIZIONE

LA NUTRACEUTICA: UN PONTE TRA ALIMENTO E FARMACO

A cura di:

**Antonella Bavuso Volpe
Martina Colombo
Chiara Corti
Fabiola Di Giacomo
Fabrizio Forti**

2015/2016

CAPITOLO 1 Nutraceutica: definizione e classificazione

- 1.1 La nutraceutica
- 1.2 Alimenti funzionali e alimenti arricchiti
- 1.3 Nutraceutici Vs Integratori Alimentari
- 1.4 Intervista al Prof. Ettore Novellino

CAPITOLO 2 Nutraceutici e salute

- 2.1 Dall'alimento al nutraceutico
- 2.2 Benefici dei nutraceutici correlati a patologie
- 2.3 Nutraceutici: alcuni esempi
- 2.4 La buona alimentazione: il nutraceutico a Expo 2015

CAPITOLO 3 Regolamentazione e prospettive future

- 3.1 Direttive Ministero della Salute e legislazione in relazione agli Integratori Alimentari
- 3.2 Testimonianza del Dott. Filippo Ongaro
- 3.3 Prevenzione, sostenibilità e potenziale diminuzione della spesa farmaceutica

CAPITOLO 4 Il mercato della Nutraceutica

- 4.1 Percezione della nutraceutica da parte di consumatori, medici e farmacisti
- 4.2 Intervista alla Dott.ssa Daniela Gallo
- 4.3 Analisi del fenomeno di crescita in Italia, posizionamento sul mercato salutistico e prevenzione
- 4.4 Il futuro della nutraceutica nel mercato di domani

CAPITOLO 5 Conclusioni

BIBLIOGRAFIA

RINGRAZIAMENTI

ABSTRACT

Quando soffia il vento del cambiamento, alcuni costruiscono dei ripari ed altri costruiscono dei mulini a vento.

(Proverbio cinese)

I consumatori sono profondamente preoccupati per come sia gestita, amministrata e per quanto costi la loro assistenza sanitaria. Ciò che li frustra è l'approccio costoso e altamente tecnologico prevalente nella medicina moderna.

Posizionati all'interfaccia tra alimenti e farmaci, un crescente numero di prodotti sta assumendo sempre maggiore importanza; il consumatore è ora alla ricerca di prodotti benefici complementari o alternativi ed è per questo che al giorno d'oggi vengono utilizzati i nutraceutici. Questi prodotti vengono definiti come "alimenti, o parti di alimenti, che forniscono prestazioni mediche o di salute, tra cui la prevenzione e il trattamento della malattia". Sono sostanze farmacologicamente attive che possono essere estratte da alimenti vegetali o animali, concentrati e somministrati in una forma farmaceutica adeguata. I nutraceutici hanno elementi comuni sia con gli alimenti che con i medicinali, ma non appartengono a nessuna delle due categorie. Contrariamente ai farmaci, i nutraceutici vengono utilizzati con valore terapeutico anche in assenza di studi clinici che dimostrano la loro efficacia; inoltre, l'origine naturale di un nutraceutico non è necessariamente correlata con la loro sicurezza ed efficacia terapeutica. Vi è una mancanza di monitoraggio post-marketing che non consente di valutare la comparsa di effetti negativi, connessi all'uso di tali prodotti. Questo project work ha l'intento di analizzare e approfondire le informazioni di base sui nutraceutici e la loro importanza, al fine di evitare che la "*Nutraceutica*" diventi solo una delle tante parole senza senso, con un significato ambiguo o fuorviante. A causa del numero crescente di alimenti o di nutraceutici con indicazioni nutrizionali e salutistiche, l'Unione europea ha adottato il regolamento (UE) N°1924/2006 sull'utilizzo dei *claim* nutrizionali e salutistici forniti per i prodotti alimentari, che si applica a tutti gli Stati membri dell'UE con l'intento di proteggere i consumatori da *claim* fuorvianti o falsi. Essi sono definiti come qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari proprietà nutrizionali benefiche per la presenza, assenza, o aumento del livello di un particolare nutriente o altra sostanza, mentre quelle salutistiche comprendono qualunque indicazione che affermi, suggerisca o implichi che esiste una relazione tra un categoria di alimenti, un alimento o uno dei suoi componenti e la salute.

La sana alimentazione e le proprietà benefiche degli alimenti funzionali sono state le protagoniste di Expo 2015, dove si è più volte sottolineato che alimentarsi con coscienza può aiutare a prevenire malattie o ridurre il ricorso a farmaci. Diversi progetti innovativi legati alle proprietà nutraceutiche degli alimenti sono stati presentati e il padiglione Italia si è particolarmente distinto su questa tematica. In prospettiva futura, i prodotti nutraceutici potranno influenzare i campi del marketing e del market access. L'evoluzione del concetto di salute e benessere ha portato allo sviluppo di segmenti trasversali ed ad una continua crescita della domanda di prodotti per la salute come integratori alimentari e nutraceutici. In questo contesto, l'Italia è uno dei mercati europei più sviluppati e la farmacia, è il canale distributivo di elezione. I prodotti Nutraceutici sono entrati nel novero delle scelte dei medici specialisti e sono utilizzati in associazione con le terapie oltre che nella prevenzione, con implicazioni importanti nella sfera della comunicazione tra medico, farmacista e paziente. Nel mercato commerciale i farmacisti possono cogliere interessanti opportunità nel segmento degli integratori e dei nutraceutici, considerato il trend di crescita in atto, il prezzo medio e i margini ottenuti. Per quanto riguarda il market access, i nutraceutici possono essere molto utili nella prevenzione delle malattie prima ancora che le stesse si manifestino. Guardando le cose da questo punto di vista, potrebbe essere interessante studiare un modello simile a quello sviluppato dalla Regione Lombardia, nel quale il paziente ha il suo personale piano di trattamento che potrebbe coinvolgere anche buone abitudini alimentari e l'uso di nutraceutici. Per fare tutto questo, però, è necessario disporre di una legislazione puntuale e rigorosa per i nutraceutici in modo tale da poter sfruttare al meglio i loro benefici per la salute umana.

English Abstract

*“When the winds of change blow, some people
build walls and others build windmills.*

(Chinese proverb)

Consumers are deeply concerned about how their health care is managed, administered and priced. They are frustrated with the expensive, high-tech disease treatment approach predominant in modern medicine. Positioned at the interface between food and drugs, a growing body of products is assuming importance; the consumer is now looking for complementary or alternative beneficial products and that is why nowadays nutraceuticals are being used. Nutraceuticals are “food, or parts of food, that provide medical or health benefits, including the prevention and treatment of disease”. They are pharmacologically active substances that can be extracted from vegetal or animal food, concentrated and administered in a suitable pharmaceutical form. Nutraceuticals have elements of both foods and medicinal products, but do not completely satisfy the requirements of either regime. Contrarily to drugs, nutraceuticals are used with therapeutic value even in the absence of clinical trials that prove their efficacy; in addition, the natural origin of a nutraceutical does not necessarily correlate with safety and therapeutical efficacy. Furthermore, there is a lack of post-marketing monitoring that does not permit to evaluate the onset of adverse effects, related to the use of those products. This project work has the intent to briefly discuss the basic information about nutraceuticals and their importance, with the purpose to avoid this word to just become one of the many meaningless words with an ambiguous or misleading meaning. Due to the increasing number of food or nutraceuticals reporting nutritional and health claims, the European Union has adopted the Regulation (EU) N° 1924/2006 on the use of nutritional and health claims made on foods, which applies in all EU Member State to protect consumers from misleading or false claims. Nutritional claims are defined as any claim which states, suggests or implies that a food has particular beneficial nutritional properties due to the presence, absence, increased or reduced levels of a particular nutrient or other substance, while health claim is any claim that states, suggests or implies that a relationship exists between a food category, a food or one of its constituents and health. Good nutrition and healthy properties of functional food have been the principal theme at Expo 2015, where it has been underlined that eating with consciousness can help in preventing disease and reducing drug needs. Several projects linked to nutraceutical properties of foods have been

presented and the Italian pavilion particularly stood out on this topic. In order to evaluate the perception of nutraceuticals, in relation to more popular dietary supplements, we launched three different surveys to consumers, pharmacists and physicians. Our aim was not only to evaluate the perception of nutraceuticals/food supplements, but also to survey the benefits reported by consumers and physicians as well as any possible risk. The future perspectives of nutraceutical products may affect both marketing and market access fields. The evolution of the concept of health and well-being led to the development of cross-segments and demand for health products, such as dietary supplements and nutraceuticals, continues to grow. Italy is one of the most developed European markets and the pharmacy is the elected channel. Nutraceutical products are added to the list of choices of medical specialists and are used in combination with therapies as well as prevention with important implications in the sphere of communication between doctor, pharmacist and patient. In the commercial market pharmacists can seize interesting opportunities in the segment of dietary supplements and nutraceuticals considered the current trend, the average price and the margins to the point of sale offered. As far as the market access is concerned, nutraceuticals may be very helpful in preventing diseases before they even manifest. Looking things from this point of view, it could be interesting to study a model similar to the one developed by Regione Lombardia, in which the patient has his own treatment plan that could involve also nutraceuticals and good food habits. In order to do all that, though, it is necessary to have a punctual and strict regulation concerning nutraceuticals and to benefit from their effects on human health.

CAPITOLO 1

Nutraceutica: definizione e classificazione

1.1 La nutraceutica

Secondo quanto dichiarato nel 1947 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità "*La salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non solo l'assenza di malattie*". Questa dichiarazione è stata un punto di riferimento pionieristico e allo stesso tempo una grande sfida nella storia della cooperazione internazionale in materia di salute pubblica e di medicina, che aveva l'obiettivo di riuscire a prolungare la vita media degli individui, assicurando al contempo un giusto trattamento medico/farmacologico ad ogni essere umano. Questo importante risultato si è potuto raggiungere in parte grazie ai numerosi progressi nel campo della medicina e alla scoperta di nuovi farmaci avvenuti negli ultimi tre decenni. Tuttavia, il concetto di salute si evolve, diventa "*uno stato dinamico di benessere, caratterizzato da un potenziale fisico e mentale che risponde alle aspettative di vita in misura all'età, alla società di riferimento, e alla responsabilità personale*" (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2006). Il XXI secolo presenta nuove esigenze e nuove sfide: la vita media è stata prolungata, ma è importante assicurare un miglioramento della qualità della vita e soprattutto della qualità dell'invecchiamento. Cicely Mary Saunders, un pioniere delle terapie palliative nella medicina moderna afferma che "*non dobbiamo più preoccuparci di come aggiungere giorni alla vita, ma di come dare più vita ai nostri giorni.*" (Santini et al., 2014)

Nel corso degli ultimi secoli della storia moderna si è assistito a quattro grandi rivoluzioni. La *rivoluzione industriale* ha realizzato il sogno di dare un lavoro e uno stipendio stabile a milioni di persone e questo ha generato una cascata di altri importanti eventi. La stabilità economica ha portato ad una maggiore percezione del bisogno di cure della salute. Parallelamente, la maggiore disponibilità di cibo, carni e prodotti alimentari ricchi di proteine, così come di alimenti dolci, una volta riservati solo ad occasioni speciali, ha portato ad un aumento dei consumi e all'insorgenza di nuove abitudini alimentari che privilegiano il consumo della carne, di alimenti a base di zucchero o di pane raffinato (pane bianco). Tutto ciò ha determinato una vera e propria *rivoluzione della dieta*, insieme ad una maggiore domanda di alimenti più sicuri. Le richieste di maggiore sicurezza per l'acqua o per i prodotti alimentari trasformati sono diventate un *must*. Questo cambiamento è in parte legato al crescente tasso di educazione, informazione e conoscenza in materia di alimentazione. Un'altra importante rivoluzione del secolo scorso è stata,

infatti, lo *sviluppo di un esteso sistema educativo nazionale*, a beneficio dell'intera popolazione. L'istruzione di base rappresentava un obiettivo importante per la maggior parte della popolazione che, fino ad allora, aveva vissuto in una condizione di scarsa formazione e scarso accesso alle informazioni. La *rivoluzione sanitaria* del XIX secolo ha portato allo sviluppo di un sistema sanitario pubblico in grado di fornire terapie adeguate e farmaci per la maggior parte delle malattie. La scoperta di nuovi farmaci e di un corretto approccio farmacologico alle malattie ad uso di gran parte della popolazione, insieme ad un miglioramento dell'igiene e della sicurezza dell'acqua e del cibo, ha garantito nel complesso migliori condizioni di vita nelle case e nei luoghi di lavoro. Un esempio è stato lo sviluppo di farmaci che hanno portato alla completa scomparsa di alcune delle malattie più gravi che maggiormente colpivano la popolazione. Come risultato, si è assistito ad un incremento delle aspettative di vita: la vita media in Italia è cresciuta da circa 50 anni nel 1900 a circa 60 nel 1960 e di 80 o più dal 2011. Questo importante risultato ha spinto ad ottenere nuovi obiettivi: mentre 30 anni fa il problema principale era come sconfiggere le malattie, al giorno d'oggi, dove molte malattie sono relativamente sotto controllo, l'obiettivo da raggiungere non si concentra solo su come riottenere uno stato di salute o di benessere ma su come mantenerlo. Nasce una nuova esigenza. Inizialmente, il bisogno di salute e di benessere ha portato a supporre che sia possibile assumere un farmaco per ogni problema. Si è osservato, infatti, una tendenza sempre maggiore da parte della popolazione ad utilizzare i cosiddetti "*drugs lifestyle*", farmaci in commercio che vengono indicati come rimedi per ridurre i principali fattori di rischio di malattie, legati spesso ad uno stile di vita non salutare, come ad esempio, farmaci per smettere di fumare o per smettere di bere, farmaci per migliorare la memoria, per combattere la timidezza, ma anche per combattere la paura, per rimanere svegli o per indurre il sonno, ecc. In altri termini, è nata la necessità di farmaci progettati per le persone sane.

E' però importante ricordare che alterazioni dell'equilibrio dello stato di salute sono spesso legate non solo ad alterazioni e malformazioni genetiche o funzionali, ma anche all'ambiente, allo stile di vita e alle abitudini alimentari. Nella società industrializzata di oggi, il cambiamento dei modelli di dieta e degli stili di vita ha portato a un costante aumento di patologie come il diabete, le malattie cardiovascolari e l'obesità, tutti i segni di un corpo sotto stress, spesso associati a una dieta non sana. I ritmi frenetici e la vita stressante sono stati accompagnati da un eccessivo ricorso all'utilizzo di farmaci e di procedure basate su un'alta tecnologia medica, caratteristiche di un sistema del tipo "*malattia-cura*", che non è in grado di far fronte alla crisi dei trattamenti delle malattie croniche e al costante aumento della spesa

sanitaria. La crescente insorgenza di condizioni patologiche legate alle abitudini alimentari richiede un diverso approccio alla cura.

L'alimentazione può quindi essere uno strumento estremamente utile per raggiungere e soprattutto per mantenere uno stato di salute. Il cibo contiene tutte le sostanze nutritive (macro e micro nutrienti) necessari per le funzioni del corpo umano, per il benessere e per il mantenimento dello stato di salute. Inoltre, il cibo in alcuni casi contiene micro quantità di sostanze con potenziale azione benefica nei confronti di alcune malattie. Gli alimenti, gli organismi e le piante possono quindi essere una fonte di molecole bioattive con potenziali effetti benefici sulla salute. Negli ultimi anni è cresciuto sempre più l'interesse della popolazione verso il benessere psicofisico e la salute, accompagnato dalla ricerca di rimedi generalmente definiti "naturali" per la prevenzione e la cura delle malattie, e da una maggiore attenzione rivolta all'alimentazione. Gli alimenti diventano funzionali o farmalimenti, ovvero alimenti salutari, selezionati sulla base delle loro caratteristiche di alta digeribilità e ipoallergenicità, che associano ai componenti nutrizionali, le proprietà curative di comprovata e riconosciuta efficacia.

"Fa che il cibo sia la tua medicina e la medicina sia il tuo cibo!": la saggezza del mondo in materia di salute viene catturata dalla profetica dichiarazione di Ippocrate, padre della medicina occidentale. Questa affermazione riflette l'importanza dell'alimentazione e dello stile di vita per la salute. Un'altra interessante citazione che estende questo concetto e che sta alla base della teoria di promozione della salute e prevenzione delle malattie del sistema medico più antico e più a lungo praticato nel mondo, conosciuto come Ayurveda, la "scienza della vita", afferma: "Àha rasambhavam vastu rogaś' ca ha rasambhavaḥ, Hita hitavis' esaś' ca vis' esah sukhadukkhayoh" (Caraka Samhita Sutrasthana, 700 a.C., 28:45); che significa: "il corpo fisico è il prodotto della dieta e di input sensoriali", facendo riferimento chiaramente agli effetti dello stile di vita sul corpo umano. Oggi sappiamo che molte condizioni patologiche possono essere legate principalmente ad una dieta e a uno stile di vita non corretti o non appropriati. Le citazioni risalenti all'antica medicina Ayurveda sono ancora una volta illuminanti: *"Le diete salutari e non salutari e gli stili di vita sono fondamenti per la salute e per la malattia"* (Caraka Samhita, 700 a.C., capitolo 1; Susruta Samhita 600 a.C., Capitoli 27-30). Questa affermazione sottolinea ancora di più il complesso rapporto esistente tra l'assunzione di cibo e lo stile di vita. Nella Bibbia leggiamo inoltre: *"Ecco, io vi do ogni erba che produce seme e che è su tutta la terra e ogni albero in cui è il frutto, che produce seme: questi saranno il vostro cibo"* (Genesi, 1:29). Questa affermazione anticipa la filosofia orientale, affermando che nessuna pianta creata da Dio è senza valori medicinali. Possiamo quindi

dedurre che le conoscenze sul corretto utilizzo degli alimenti e sul loro possibile impiego nel trattamento di alcune malattie risalgano a molti anni fa. La medicina tradizionale e tutti gli approcci olistici hanno da sempre usato estensivamente piante e derivati di origine vegetale, che sono stati considerati per secoli come agenti terapeutici. Secondo la tradizione quindi gli alimenti, per il loro contenuto in composti medicinali attivi, oltre al valore nutritivo essenziale, in quanto fonte di macro e micronutrienti, hanno un importante valore “*medicinale*”. (Santini et al., 2014)

Se dunque “siamo quello che mangiamo”, come affermava Feuerbach, l’alimentazione occupa un ruolo decisivo per il nostro benessere. Spesso però non “sappiamo quello che mangiamo”, e la qualità del nostro vivere ne risente, con gravi conseguenze per l’organismo. L’informazione sul rapporto tra cibo e salute è spesso inesatta o retorica, vittima di luoghi comuni o degli interessi di parte dei produttori. È qui che entra in gioco la Nutraceutica.

Cosa vuol dire “nutraceutico”?

Con i recenti progressi nelle scienze mediche e nella nutrizione, prodotti naturali e alimenti *health-promoting* hanno ricevuto grande attenzione sia da parte degli operatori sanitari che dai consumatori. Insieme a questa tendenza hanno fatto il loro ingresso nel panorama mondiale nuovi concetti come quello di *Nutraceutico* o di *terapia nutrizionale*.

Il termine “**Nutraceutico**”, coniato nel 1989 da Stephen De Felice, fondatore e presidente della *Fondazione per l’innovazione in Medicina*, è una sincrasi delle parole “nutrizione” e “farmaceutica”, ad identificare un alimento o parte di un alimento di origine vegetale, alimentare o animale che ha una potenziale attività farmaceutica e che si pone quindi al limite tra l’alimento ed il farmaco (Figura 1).

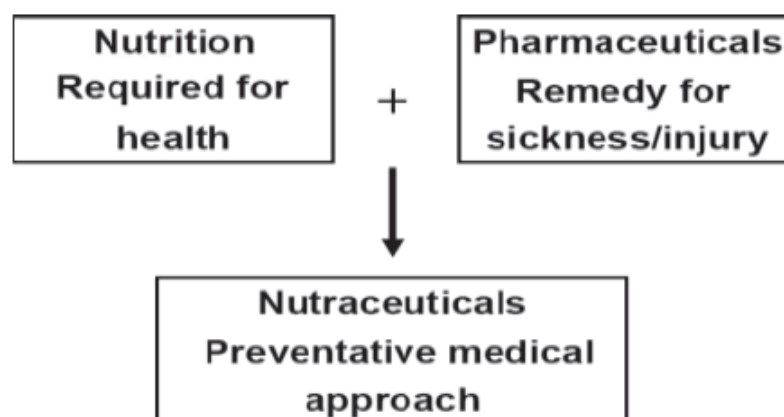


Figura 1. Concetto di Nutraceutico.

Secondo l'ENA (*European Nutraceutical Association*), società scientifica americana impegnata nello sviluppo di prodotti nutraceutici, questi *“sono prodotti nutrizionali che forniscono benefici per la salute, tra cui la prevenzione e il trattamento della malattia. In rapporto ai prodotti farmaceutici, questi non sono sostanze sintetiche o composti chimici formulati per indicazioni specifiche. Si tratta di prodotti che contengono sostanze nutrienti (in forma concentrata), riconducibili a specifiche categoria di alimenti”*.

Secondo Health Canada, dipartimento federale della salute canadese, i nutraceutici sono prodotti *“preparati dagli alimenti, ma venduti sotto forma di pillole o polveri, o in altre forme medicinali non comuni agli alimenti. Un nutraceutico deve dimostrare di avere un beneficio fisiologico o di fornire protezione contro malattie croniche”*.

Sulla base di queste definizioni i nutraceutici sono componenti alimentari attivi, che presentano attività terapeutica o di prevenzione, derivanti da alimenti funzionali, cioè quegli alimenti che in aggiunta al loro valore nutrizionale, contengono sostanze (generalmente non nutrienti) che interagiscono con una o più funzioni fisiologiche dell'organismo esercitando effetti benefici sulla salute; questi effetti devono essere però rigorosamente dimostrati con appropriati studi sperimentali e clinici. Possono quindi essere assunti introducendo nella dieta gli alimenti funzionali che li contengono o sotto forma di loro concentrati (prototipo di prodotto nutraceutico), da poter somministrare come pillole, capsule, o fiale, analogamente ai prodotti farmaceutici. (Pirillo et al., 2014)

Come indicato anche da SINut (Società Italiana di Nutraceutica), il termine *Nutraceutica* nasce per indicare una nuova disciplina scientifica che si propone di identificare i nutrienti benefici contenuti in diversi alimenti, piante, animali, minerali e microrganismi e mettere in evidenza i loro effetti sulla salute dell'uomo, la prevenzione e il trattamento delle malattie. Invece di mangiare e curarsi, possiamo curarci mangiando. La Nutraceutica ha un compito complesso e fondamentale: sgombrare il campo dalle approssimazioni e appropiare l'argomento con la scientificità e il rigore che merita. Ciò significa raccogliere ed esaminare i test e le indagini sperimentali che vengono condotte in tutto il mondo, individuare quali componenti presenti nei cibi siano responsabili degli effetti benefici eventualmente riscontrati e in che dosi e fornire aggiornamenti costanti sulle più recenti ricerche. Il ruolo della nutraceutica diventa quindi decisivo per chi vuole conoscere nel dettaglio cosa succede veramente quando ci alimentiamo, quali principi si attivano e con quali conseguenze reali sulla nostra salute. Nutraceutica

significa riconoscere, attraverso una rinnovata relazione tra biologia, chimica e medicina, lo stretto rapporto che esiste tra le nostre abitudini alimentari e la nostra salute. I nutraceutici sono oggi una realtà medico-scientifica in costante espansione, sia per quanto riguarda il numero e l'accuratezza degli studi scientifici che per la diffusione di prodotti specifici. L'antico proverbio *“una mela al giorno leva il medico di turno” può essere oggi sostituita da “un nutraceutico al giorno toglie il medico di turno”*. (Rajat et al., 2012)

Ogni alimento possiede infatti delle qualità positive. Basta ascoltare qualsiasi nutrizionista che in televisione descrive le proprietà dell'alimento X: è ricco di vitamine, è ricco del tal minerale, è poco calorico (o viceversa, se è troppo calorico, si dice che “fornisce molta energia”). Questo approccio è ormai carente e non contribuisce di certo a fornire informazioni valide; si elencano caratteristiche in modo qualitativo, senza fornire dati numerici. Cosa significa “ricco di...”? La prima cosa che si scopre è che, studiando l'argomento dal punto di vista quantitativo, ci sono decine di altri cibi altrettanto “ricchi di...”. Sulla base di ciò la nutraceutica non può prescindere dai dati numerici e quindi deve riferirsi a singoli cibi. Ad esempio, dire che “la frutta è ricca di vitamina C” è fuorviante perché per esempio la mela, l'uva o le prugne contengono meno di un decimo della vitamina C contenuta per esempio nei kiwi. Dire che “il pesce è ricco in omega 3” è altrettanto sbagliato perché gli omega 3 sono grassi e quindi i pesci ipocalorici, magri, ne contengono pochissimi: c'è, per esempio, una notevole differenza fra il contenuto in omega 3 del tonno e del salmone. Da ciò si deduce che parlare per ampie categorie è scorretto. Poiché è relazionata alla salute umana, la nutraceutica deve anche fornire indicazioni utili circa la fruibilità dell'alimento. Per fruibilità s'intende la loro facilità di assunzione, caratteristica che, relativamente a un cibo, può esserci quando questo può essere assunto in dosi tali da soddisfare l'apporto di elemento nutraceutico tale da avere l'effetto terapeutico previsto e, inoltre, quando il cibo è facilmente reperibile. Ad esempio, il burro e le carote sono fra gli alimenti più ricchi di vitamina A: ne bastano 100 g per avere la dose giornaliera corretta di vitamina. Con la differenza che 100 g di carote apportano una manciata di calorie, mentre 100 g di burro ne apportano più di 700, una quantità inaccettabile nell'ottica del contenimento del peso. Inoltre diventa inutile considerare alimenti non usuali. Si pensi ad esempio alla relazione fra germe di grano e vitamina E. Il germe di grano è l'embrione della pianta di grano che si ricava sia dalla radice sia dal germoglio: praticamente non è fruibile. Il prodotto nutraceutico permette di superare i limiti di fruibilità di molti alimenti funzionali. Ma se si rilegge la definizione di nutraceutica si comprende che non basta dare regole per trovare i cibi “interessanti” per la salute, occorre innanzitutto chiarire il target d'azione e l'approccio scientifico che si vuole perseguire.

Come mostrato nella Figura 2, l'identificazione del ruolo di specifici componenti alimentari su una determinata funzione del corpo è un fattore primario nello sviluppo di un nutraceutico. Attraverso un approccio multidisciplinare, il frazionamento dell'alimento conduce all'identificazione delle varie sostanze biologicamente attive. Studiando il profilo metabolico e i meccanismi di azione delle sostanze attive presenti in un nutraceutico, inteso come concentrato dell'alimento, è possibile identificare il modo migliore per somministrarlo in modo da garantire la massima biodisponibilità e identificare il dosaggio e la forma farmaceutica più appropriata. In questo modo è possibile, mediante studi clinici successivi, sostenere scientificamente l'efficacia e la sicurezza del nutraceutico, sempre in rapporto ai suoi effetti su una specifica funzione dell'organismo.

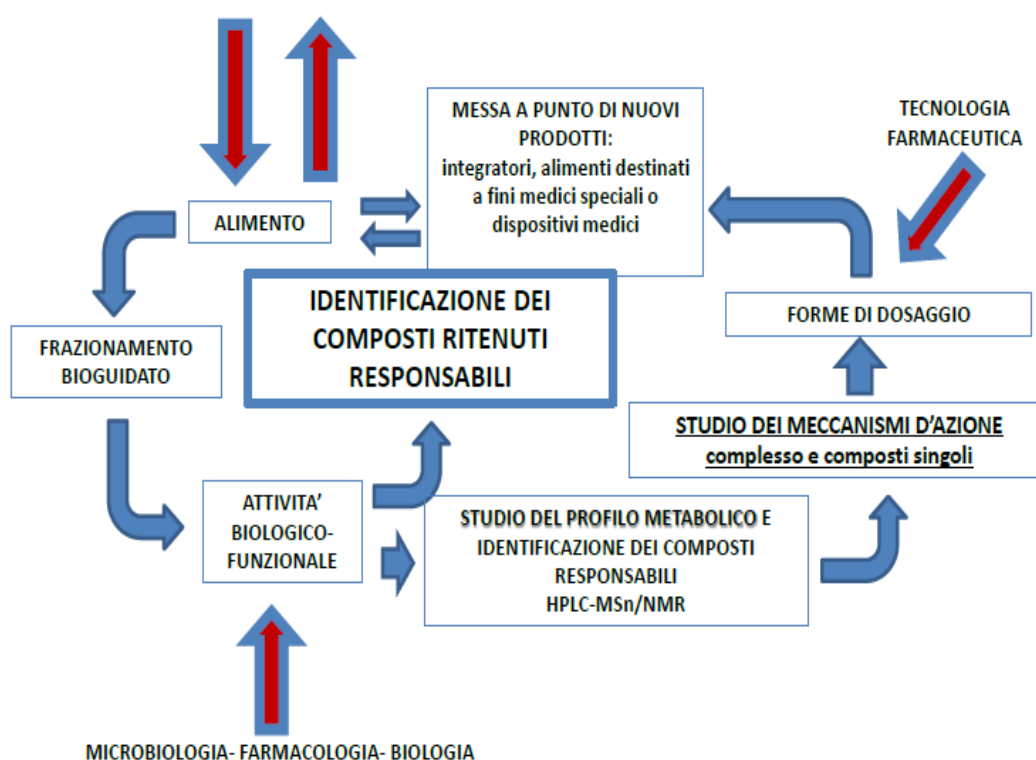


Figura 2. Schema di sviluppo di un Nutraceutico. (da Quaderni del Ministero della Salute n.25, 2015)

Da questo schema di sviluppo nasce una delle definizioni attualmente accettate di nutraceutico cioè quella di prodotto salutistico in grado di offrire una forma concentrata di composto bioattivo ottenuto dal cibo, somministrato mediante una matrice non alimentare e usato con lo scopo di migliorare la salute in dosi che superano quelle che potrebbero essere ottenute da alimenti tradizionali.

Perché nasce e si sviluppa la nutraceutica?

A causa del rischio di tossicità o di effetti negativi dei farmaci, i consumatori, sommersi da prodotti chimici di sintesi, hanno cercato di ottenere una migliore qualità di vita seguendo uno stile di vita più salutare, come suggerito spesso da medici e operatori del settore, mangiando più verdure, frutta o assumendo integratori alimentari. Tutto ciò ha portato ad un notevole aumento delle richieste di prodotti nutraceutici e fitonutrienti, con un conseguente aumento dell'interesse per questo prodotti da parte di produttori, del mercato e dei relativi professionisti. Le ragioni principali per la crescita del mercato mondiale della nutraceutica sono fortemente connesse al corrente aumento della popolazione, al desiderio di un buono stato di salute e di conservazione del benessere. La medicina è riuscita ad aggiungere 'anni alla vita' e ora la società chiede di aggiungere 'vita agli anni': in risposta a questa domanda nasce e si sviluppa la nutraceutica. I nutraceutici possono fornire un aiuto nella lotta contro alcuni dei principali problemi di salute del secolo quali obesità, malattie cardiovascolari, cancro, osteoporosi, artrite, diabete, ipercolesterolemia e sindrome metabolica. Inoltre, la tendenza allo shift dal "trattamento alla prevenzione", sta contribuendo fortemente alla crescita della domanda di nutraceutici in quanto essi offrono benefici addizionali per la salute insieme all'apporto nutrizionale di base. La strategia della ricerca in nutraceutica in futuro dovrà quindi avere come obiettivo quello di migliorare la qualità della vita e soprattutto contribuire a mantenerla. Il riconoscimento e lo studio di una varietà sempre più ricca di alimenti funzionali e di nutraceutici offrirà una grande opportunità per le industrie che potranno così offrire ai consumatori una serie di nuovi prodotti che potranno essere sviluppati per i mercati specializzati.

I nutraceutici rappresentano una nuova era della medicina e della salute, in cui l'industria alimentare diventa un settore orientato alla ricerca. (Santini et al., 2014)

Perché usare un nutraceutico?

- Per molti di noi, è impossibile ottenere una nutrizione adeguata dal cibo abitualmente consumato.
- Viviamo in un ambiente altamente tossico, pieno di inquinanti e pesticidi che superano le capacità del nostro corpo di proteggersi dai loro effetti.
- Aumenta il numero di disturbi che stanno affliggendo la popolazione legati ad un'alterazione del nostro sistema immunitario. I nutraceutici

rappresentano la strategia più efficace per rafforzare il nostro sistema immunitario rispetto a molti antibiotici che hanno perso la loro efficacia.

- I farmaci sono caratterizzati da diversi effetti collaterali in quanto molecole non “naturali” per il nostro organismo, mentre i nutraceutici, di qualità controllata e certificata, possono essere assorbiti e utilizzati dall’organismo, senza mostrare effetti indesiderati particolarmente dannosi.
- Hanno relativamente una lunga emivita e possono essere facilmente assorbiti nell'intestino dopo l'ingestione.

Nutraceutico e Farmaco

Come precedentemente delineato, il termine "nutraceutico" unisce le due parole "sostanza nutritiva" (un cibo nutriente o un componente alimentare) e "farmaceutico" (farmaco/medicamento), indicando che questi prodotti hanno una potenziale applicazione terapeutica e dovrebbero essere trattati in modo simile ai farmaci. Ma molte sono le differenze tra i prodotti farmaceutici e nutraceutici. I prodotti farmaceutici sono sintetizzati da sostanze chimiche pure o isolati da fonti naturali, e la loro efficienza nella prevenzione o cura delle malattie è clinicamente dimostrata. In particolare, viene definito medicinale ogni sostanza o associazione di sostanze presentate come avente proprietà curative o profilattiche....che può essere somministrato all'uomo allo scopo di ripristinare o correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione (D.lg. 219 del 24/04/2006). I Nutraceutici, invece, non sono necessariamente costituiti da un unico componente attivo, quindi l'effetto salutistico atteso potrebbe risultare dalla complessa azione di diversi componenti che sono presenti nel prodotto.

I farmaci possono presentare effetti collaterali da lievi a gravi. I Nutraceutici sono spesso più sicuri, presentando minimi effetti indesiderati rispetto ai farmaci convenzionali, oltre ad avere in molti casi una maggiore biodisponibilità. Sono quindi uno strumento promettente per la gestione della salute, in grado di sfumare il confine tra farmaci e alimenti. Ma occorre prestare attenzione al fatto che i nutraceutici non sono meno complessi dei farmaci e quindi è consigliabile ridurre il rischio del “fai da te”. (Rajat et al., 2012)

Infatti, sia composti farmaceutici che nutraceutici possono essere in grado di curare e prevenire le malattie ma solo i primi hanno sanzioni governative. Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, un farmaco deve dimostrare di essere sicuro ed efficace per l'uso che se ne intende fare, attraverso i risultati di test clinici condotti sull'uomo. I nutraceutici non sono

farmaci semplicemente perché non sono sottoposti ad un processo di approvazione. L'assunzione di prodotti nutraceutici dovrebbe quindi essere consigliata, prescritta e seguita da un medico. Invece, i nutraceutici sono disponibili nel mercato e vengono spesso usati in trattamenti olistici per una varietà di terapie senza indicazione medica, a causa dell'assenza di una regolamentazione rigorosa in materia. Le autorità competenti dovrebbero, inoltre, stabilire buone pratiche di fabbricazione per nutraceutici al fine di regolarne la produzione industriale e garantire la qualità dei prodotti. (Pirillo et al., 2014) I nutraceutici, infatti, contengono sostanze che sono sì "naturali" e possono essere indicate nel trattamento e nella prevenzione di diverse malattie, ma di cui generalmente non esistono prove scientifiche di sicurezza, infatti, se non correttamente trattati questi prodotti potrebbero contenere alcune sostanze potenzialmente tossiche per l'organismo. I consumatori dovrebbero invece avere la certezza che un prodotto sia sicuro e realmente efficace. La mancanza di regolamentazioni e controlli specifici può così compromettere la sicurezza del prodotto e in particolare la salute dei consumatori. Infatti, spesso è possibile osservare come nell'immaginario collettivo vi sia un approccio non corretto al prodotto nutraceutico in quanto molti credono che essendo prodotti di origine naturali non sia necessario prestare la giusta attenzione alla qualità certificata del prodotto, contrariamente a come si fa con il farmaco. (S. Lakshmana Prabu et al., 2012)

1.2 Alimenti funzionali e alimenti arricchiti

La "Nutraceutica" è legata principalmente allo studio degli "Alimenti Funzionali". I concetti di nutraceutico, alimento funzionale, o alimento arricchito vengono confusi e spesso possono essere usati in modo intercambiabile. Questi concetti si differenziano però da diversi punti di vista. Il concetto di "Alimento Funzionale" nasce in Giappone negli anni '80 con l'idea di migliorare la qualità di vita negli anziani. In questo contesto gli alimenti, definiti come *alimenti funzionali*, rappresentano il punto d'incontro tra ricerca scientifica, innovazione tecnologica e domanda di benessere. (Mollet et al., 2002)

Una definizione di alimento funzionale è data dall'EUFIC (*European Council Food Information*): *"un alimento può essere considerato funzionale se dimostra effetti positivi su una o più funzioni specifiche dell'organismo, oltre agli effetti nutrizionali normali, in modo da migliorare lo stato di salute e di benessere e/o ridurre il rischio di malattia."*

Secondo IFIC (*International Food Information Council*), alimenti funzionali sono "cibi o componenti della dieta che possono fornire un beneficio per la salute al di là dell'apporto nutrizionale di base".

L'Health Canada definisce alimenti funzionali "cibi convenzionali, consumati come parte della dieta abituale, ma aventi benefici fisiologici dimostrati e/o in grado di ridurre il rischio di malattie croniche al di là delle funzioni alimentari di base".

Sulla base di queste definizioni, gli alimenti funzionali dovrebbero quindi essere distinti dai nutraceutici. Mentre il nutraceutico indica una specifica sostanza estratta dagli alimenti con certe qualità salutistiche, l'alimento funzionale (*Functional food*) o anche *Farmalimento* (*Pharma food*) indica un cibo vero e proprio o addizionato, che mostra direttamente proprietà benefiche tramite la sua introduzione nella dieta alimentare. (Lakshmana Prabu et al., 2012)

L'alimento funzionale fornisce al corpo la quantità richiesta di vitamine, grassi, proteine o carboidrati necessari per la sua sopravvivenza. Quando l'alimento funzionale aiuta nella prevenzione o nel trattamento di malattie o di disordini come anemie, da questo sarà possibile, a seguito di specifici studi scientifici, ottenere un concentrato che viene indicato come nutraceutico.

Un alimento può essere quindi considerato funzionale se viene in modo soddisfacente dimostrato che può implicare un effetto benefico e mirato su una o più funzioni dell'organismo, effetti addizionali dovuti alla presenza di componenti attivi, generalmente non-nutrienti, che interagiscono selettivamente con una o più funzioni fisiologiche dell'organismo (biomodulazione) determinando un miglioramento dello stato di salute e di benessere e/o una riduzione del rischio di malattia. Un alimento funzionale deve quindi possedere dei precisi requisiti. Di base, deve essere reperibile, di uso quotidiano, inseribile in una dieta abituale. Oltre a ciò, deve possedere un livello di componenti naturali "benefici" attivi e protettivi nei confronti della salute sia fisica che psicologica dell'individuo, di norma assente o minima in altri alimenti. Un alimento funzionale deve restare alimento e deve mostrare i suoi effetti nelle quantità che ci si può aspettare vengano normalmente consumate con la dieta; non è quindi né una pillola, né una capsula, ma parte del normale regime alimentare.

Possono essere alimenti funzionali quelli arricchiti, che in alcuni casi sono indicati con il nome di *Novel Food*. Gli alimenti funzionali presenti oggi sul mercato comprendono infatti sia i così detti *Traditional Food* che i *Novel Food*. I primi fanno riferimento all' alimento intero di cui si hanno nuove informazioni

circa i suoi potenziali effetti benefici sulla salute. I secondi invece sono alimenti ottenuti con tecniche di coltivazione innovative o arricchiti con nutrienti e/o ingredienti che potenziano il loro valore nutrizionale, e che non venivano utilizzati prima del 1997. Prodotti che comunque si conoscono da diversi anni, ma che si stanno sviluppando solo di recente. (Rajat et al., 2012) Gli Alimenti arricchiti o *Novel food* possono essere alimenti contraddistinti dall'aggiunta di specifici componenti, che posso potenziare il loro valore nutrizionale, rendendo anch'essi funzionali al recupero e/o al mantenimento del stato di benessere. Questi alimenti insieme agli alimenti funzionali associano ai fattori nutrizionali le proprietà farmaceutiche di principi attivi naturali in essi contenuti. In tal modo questi prodotti possono integrare al meglio l'alimentazione e nello stesso momento la arricchiscono e completano con molecole utili per prevenire possibili malattie o l'azione di radicali liberi e di altri agenti esterni nocivi.

In tal senso negli ultimi anni sono stati immessi sul mercato una quantità sempre maggiore e variegata di alimenti arricchiti da molecole bioattive. Ne sono esempi il latte e lo yogurt addizionati con coenzima Q10, steroli, omega 3 e/o vitamine, ma anche bevande, succhi di frutta, biscotti, cereali sono diventati veicolo di questi principi attivi. Ulteriori esempi sono le patate al selenio, le barrette energetiche con aminoacidi e vitamine del gruppo B, i fiocchi di mais uniti ad acido folico e sali minerali.

1.3 Nutraceutici Vs Integratori Alimentari

Anche se i nutraceutici hanno un'ampia diffusione tra i consumatori e hanno un loro spazio sul mercato che è al giorno d'oggi cresce sempre di più, nessuna definizione normativa è stato ancora del tutto valutata. La normativa europea corrente considera i nutraceutici allo stesso modo degli integratori e supplementi alimentari (direttiva 2002/46 / CE).

Secondo il Ministero della Salute si definiscono *Integratori Alimentari* prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, vitamine, minerali, aminoacidi, acidi grassi, fibre vegetali con effetto nutritivo e/o fisiologico in monocomposti o pluricomposti in forme predosate. Gli Integratori Alimentari sono solitamente presentati in piccole unità di consumo come in capsule, compresse, bustine e/o flaconcini e possono contribuire al benessere dell'organismo ottimizzando lo stato nutrizionale oppure contribuire al benessere con l'apporto di nutrienti o sostanze di altro tipo. L'uso degli Integratori deve essere sicuro ed utile, senza entrare in contrasto con i comportamenti corretti di un sano stile di vita. L'integratore alimentare non è un farmaco, la distinzione è data dalla

funzione, in un medicinale vengono riportate le indicazioni terapeutiche che invece sono vietate per l'integratore alimentare.

Considerando la definizione sopra riportata, si può comprendere come i nutraceutici sono diversi dagli integratori alimentari. (Santini et al., 2014) Le differenze principali sono da ricondursi a quelle caratteristiche peculiari dei nutraceutici non riconducibili agli integratori alimentari, quali:

- I nutraceutici devono non solo integrare la dieta, ma anche aiutare e/o assistere la prevenzione e/o il trattamento di malattie e/o disordini alimentari, sulla base delle loro caratteristiche riequilibranti e protettive a livello psico-fisiologico;
- I nutraceutici derivano da alimenti convenzionalmente consumati in un pasto;
- I nutraceutici sono sostanze attive estratte da vegetali o alimenti di origine animale, concentrate e somministrate in un'adatta forma farmaceutica.

A differenza dei nutraceutici gli integratori alimentari hanno solo il fine di aumentare l'assunzione giornaliera di ingredienti che in gran parte dovrebbero essere assunte con la dieta e non sono destinati a trattare o curare una specifica malattia. Gli integratori possono essere un valido aiuto in momenti di stress ed affaticamento psico-fisico, in contingenza a diete eccessive o regimi alimentari carenziali, così come per agevolare i processi antiossidanti dell'organismo, ma non con le stesse modalità delle molecole nutritive e nutraceutiche che hanno negli alimenti rapporti pluridirezionali di attivazione, influenza ed efficacia.

1.4 Intervista al Professore Ettore Novellino

Per aiutarci a fare un po' di chiarezza nell'analisi del settore della Nutraceutica abbiamo posto alcune domande al Professore Ettore Novellino, Direttore del Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università degli Studi di Napoli Federico II; Componente del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Nutraceutica – SINUT.

Il professore Novellino ha coniato, in merito ai nutraceutici, nel 2012 la frase "*oltre la dieta, prima del farmaco*", sottolineando che la loro efficacia può essere osservata includendoli nella dieta quotidiana per evitare l'insorgenza di condizioni patologiche e quindi prima della necessità di utilizzare un farmaco per curare i sintomi derivanti dalla comparsa di un disequilibrio nella condizione di salute.

Professor Novellino, sentiamo sempre più parlare di nutraceutica, ma ad oggi c'è ancora molta confusione in materia. Ci aiuta a capire, da esperto cos'è, di che cosa si tratta?

La confusione in merito è dovuta al fatto che la definizione di nutraceutico in Italia non esiste, in quanto la legislazione prevede la commercializzazione di questi solo come integratori alimentari. Io negli ultimi anni sto tentando di promuovere una maggiore conoscenza e informazione in merito al concetto di nutraceutico, ma ci vuole del tempo, non è una cosa semplice. Nel momento in cui viene riconosciuto il termine nutraceutico, gli studi clinici per dimostrare l'efficacia del prodotto, le prove di non tossicità alla dose con la quale il prodotto viene somministrato, le prove di non allergicità, diventano dei requisiti obbligatori e inevitabili, tutto ciò richiede però tempo e denaro, ma non essendoci una regolamentazione che definisca e cauti questi prodotti chi lavora in questo settore non è disposto ad investire in questo senso. Io sto tentando di definire un manifesto per la nutraceutica, che indichi il percorso corretto da seguire per ottenere un prodotto che si possa definire veramente nutraceutico. Alcune di queste indicazioni le ho inserite in un capitolo dal titolo "Dieta e nutraceutica" compreso nel Quaderno della Salute (n. 25, Ottobre 2015) dal tema "Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione", pubblicato dal Ministero della salute. Secondo lo schema da me descritto per definire un prodotto nutraceutico è importante inizialmente individuare il target epidemiologico, in quanto non si può semplicemente affermare che il prodotto "fa bene alla salute" ma si deve definire un target d'azione. Inoltre è importante che per il target epidemiologico indicato sia possibile definire quali-quantitativamente l'effetto del nutraceutico. Ad esempio se un nutraceutico fosse indicato per prevenire l'insorgenza del cancro o di altre malattie, io non potrei dimostrarlo scientificamente, se invece consideriamo casi di ipercolesterolemia, ipertrigliceremia o ipertensione, possiamo individuare dei parametri misurabili legati alla patologia che possono essere monitorati in relazione all'utilizzo del nutraceutico, per poterne valutare un'azione diretta o indiretta. Gli studi iniziali di efficacia, in rapporto ad un determinato target epidemiologico, partono sempre dalle informazioni che si hanno in merito ad un determinato alimento funzionale. Una volta dimostrata l'azione potenziale dell'alimento si deve procedere con l'estrazione del fitocomplesso, nel rispetto delle GMP. Una volta ottenuto il fitocomplesso è fondamentale valutare l'eventuale presenza di impurezze e quindi verificare se è microbiologicamente puro. Ad esempio, considerando che in alcuni paesi viene usato ancora il DDT in agricoltura, è importante valutare l'eventuale presenza di tossine o tracce di DDT nell'estratto ottenuto. Successivamente è necessario identificare i vari componenti del fitocomplesso e in particolare quelli responsabili dell'effetto

terapeutico osservato, di cui studiare il meccanismo d'azione. Seguono gli studi in vitro di farmacocinetica, farmacodinamica e legame con le proteine plasmatiche, per poter valutare anche la forma farmaceutica più idonea per la somministrazione del fitocomplesso. Infine si dovrebbero condurre una serie di studi in vivo sull'animale e studi clinici sull'uomo per verificare gli effetti terapeutici e gli eventuali effetti collaterali. Solo al termine di questi studi si potrà parlare di nutraceutico.

Si può quindi sperare in futuro di ottenere evidenze cliniche e quindi un trattamento scientifico per i nutraceutici al pari dei farmaci?

Si. Secondo me per il nutraceutico si dovrebbe pensare ad un *drug master file* allo stesso modo dei farmaci. Ma non possiamo e non dobbiamo considerarli farmaci, ma prodotti salutistici che possono prevenire o contribuire a curare soprattutto patologie dismetaboliche, concorrendo alla prevenzione dei danni d'organo indotti da queste patologie. Una delle differenze principali è che mentre per il farmaco abbiamo un unico principio attivo, nel fitocomplesso ci sono un insieme di sostanze che nel loro insieme saranno responsabili dell'effetto e delle caratteristiche terapeutiche del prodotto, se le singole molecole, responsabili dell'effetto terapeutico venissero separate, al momento della registrazione il prodotto ottenuto si dovrebbe considerare come farmaco. Facciamo l'esempio della mela annurca. In uno studio abbiamo dimostrato che mangiando due mele al giorno si osserva una riduzione del colesterolo del 8%, poco significativa dal punto di vista della medicina preventiva. Non potendo pensare di far mangiare ad un soggetto, ad esempio, sei mele al giorno, preparo, secondo quanto prima descritto, il fitocomplesso, un concentrato delle sei mele posto in una capsula, così riesco ad incrementare l'effetto di riduzione del colesterolo fino ad un valore clinicamente o terapeuticamente significativo. Se invece andassi ad estrarre le singole molecole responsabili della riduzione del colesterolo otterrei un farmaco, perdendo tutte le potenzialità del prodotto salutistico.

Qual è la differenza con i fitofarmaci?

La differenza consiste nel fatto che mentre il fitofarmaco è un estratto di cui non si conosce esattamente la composizione, con il nutraceutico conosciamo esattamente la composizione, quali molecole sono responsabili dell'effetto terapeutico e qual è il loro meccanismo d'azione.

Per il Nutraceutico si può parlare di trattamento/cura o solo di prevenzione?

Tornando all'esempio della mela annurca, quando i valori di colesterolo superano quelli del valore massimo fisiologico, ma rimangono entro un valore

che può diventare un fattore di rischio per l'insorgenza di patologie, si potrebbe pensare di usare il nutraceutico piuttosto che la statina. In questi casi il nutraceutico si pone nella zona "oltre la dieta, prima del farmaco", pensando quindi ad una loro applicazione prima che nasca la necessità di utilizzare un farmaco.

Ritiene che l'attuale quadro normativo regolatorio sia adeguato rispetto a obiettivi di tutela della salute pubblica?

Trattandosi di un campo che si è sviluppato di recente, ancora non esiste una normativa *ad hoc*. Tuttavia è chiaro che, essendo un mercato emergente e interessante sia per i potenziali consumatori che per i produttori, è opportuno iniziare a pensare ad una specifica normativa. Prima di qualsiasi riflessione sulla regolamentazione del settore, credo sia essenziale chiarire che il prodotto nutraceutico è qualcosa di diverso da un integratore alimentare e quindi deve seguire una regolamentazione diversa.

C'è quindi una differenza tra integratore alimentare e nutraceutico? Potrebbe spiegarci meglio?

Sì, in quanto a differenza del integratore alimentare il nutraceutico è il prodotto salutistico. Ritengo che la distinzione sia fondamentale, in quanto auspico per il nutraceutico una gestione congiunta del medico e del farmacista, oltre che ovviamente un canale distributivo diverso da quello dell'integratore alimentare. Gestione che consentirà a mio avviso di riqualificare ruoli professionali che rischiano di impoverirsi come risultato dell'evoluzione dei modelli assistenziali e di cura. Mi spiego meglio: è molto probabile che tra tre o quattro anni il medico di famiglia si limiterà a prescrivere solo, o soprattutto, farmaci generici, perché tutti i farmaci innovativi o la gran parte degli stessi saranno gestiti a livello di ospedali e/o centri di elevata specializzazione. In farmacia, contemporaneamente, il farmacista si troverà a gestire solo questa tipologia di farmaci. A parità di condizioni, possiamo prevedere una crisi professionale del medico, relegato a curare solo piccole patologie, e del farmacista, cui si chiederà di continuare ad assicurare elevati livelli di qualità del servizio reso, ma con un ritorno economico decrescente. Considerato questo scenario, o si sceglie di abbassare la qualità del primo livello di assistenza del SSN o si cercano nuovi contenuti proprio a partire dai nuovi bisogni di 'salute'. Oggi c'è un'incidenza di persone in sovrappeso di circa il 55% e di persone obese (MBI sopra 40) pari a circa il 18% della popolazione complessiva; entrambe condizioni predisponenti alla sindrome metabolica. Si assiste, quindi, ad un progressivo abbassamento della qualità e quantità della vita, ma anche ad un aggravio di spesa per il SSN. Proprio per gestire problematiche che diventano

progressivamente più importanti, si è sviluppata con successo la pharmaceutical care. A questa credo si potrebbe opportunamente associare la nutraceutical care, nell'ambito della quale persone con patologie asintomatiche, legate a stili di vita non corretti, potrebbero diventare soggetti di attenzione da parte del medico e da parte del farmacista.

Una maggiore regolamentazione per i prodotti nutraceutici in Italia potrebbe essere un vantaggio per le aziende farmaceutiche?

Penso che una regolamentazione sia inevitabile, in quanto questo mercato si sta sviluppando sempre di più, soprattutto per quei prodotti il cui effetto terapeutico è evidente. Credo che la mancanza di una chiara regolamentazione sia dovuto al fatto che fino a poco tempo fa il mercato degli integratori alimentari era piuttosto povero, in termini di volumi di vendite, quindi vi era uno scarso interesse. Oggi con la crescita del mercato degli integratori, una regolamentazione è inevitabile. Secondo me il modo migliore per ottenere una regolamentazione in materia è quello di ottenere i *claims* dalla comunità europea, in quanto per ottenerli è necessario avere una serie di dati scientifici circa la presenza di componenti attivi e il loro meccanismo d'azione o il target d'azione del prodotto. Ottenuto il *claim* per il nutraceutico questo potrà essere presentato come prodotto salutistico. In questo modo si creeranno due livelli distinti: integratori alimentari e nutraceutici.

CAPITOLO 2

Nutraceutici e salute

2.1 Dall'alimento al nutraceutico

L'importanza dell'alimentazione per il mantenimento di un buono stato di salute e per la prevenzione, in particolar modo, delle malattie cardiovascolari e neurodegenerative è oramai noto a tutti. Gli alimenti infatti contengono non solo i nutrienti che forniscono energia al nostro organismo, ma anche sostanze benefiche per il suo buon funzionamento. E' in questo contesto che si inserisce la Nutraceutica.

Le abitudini alimentari errate sarebbero alla base di un aumento dell'incidenza di aterosclerosi nei paesi industrializzati. Pertanto si sta avendo un crescente interesse scientifico nei confronti dei potenziali effetti cardioprotettivi dei nutraceutici.

È noto da tempo che la dieta può influenzare in senso negativo o positivo la salute umana: alcuni componenti alimentari, se assunti in eccesso, sono responsabili dell'insorgenza di patologie; al contrario di altri che svolgono un ruolo protettivo nei confronti della salute dell'organismo. Oltre ai potenziali effetti protettivi a livello cardiovascolare e neurologico, i nutraceutici possono favorire un lavoro di prevenzione nei confronti di patologie come il diabete, alcune forme di cancro, la cataratta e l'osteoporosi.

Sono molti gli alimenti presenti sulle nostre tavole in grado di dare tali effetti benefici. Se si pensa solo alla grande varietà di verdura, ortaggi e frutta possiamo ricordare:

- Il pomodoro, il pilastro della dieta mediterranea, è fonte di minerali, vitamine e acidi organici che aiutano la digestione, ma è soprattutto ricco di licopene, un potente antiossidante;
- I peperoni sono ricchi di carotenoidi, potenti antiossidanti anch'essi. Se mangiati crudi apportano molta vitamina C, ma per essere resi più digeribili possono essere cotti al vapore, preservando buona parte di essa;
- Il fungo *Shitake* stimola e regola le difese del sistema immunitario. Contribuisce ad abbassare i livelli di colesterolo, favorisce la produzione della flora intestinale, combattendo infezioni fungine come la Candida;
- Le lenticchie (ricche di proteine, fibre, ferro, magnesio e potassio) sono utili per contrastare l'invecchiamento, il diabete e l'anemia;

- I broccoli, come tutte le crucifere, hanno proprietà antitumorali. Sono ricchi di fibra, magnesio, fosforo e ferro. Quest'ultimo, però, non viene facilmente assorbito dal nostro organismo;
- L'avocado (ricco di magnesio, potassio, fibre) aiuta anche l'assorbimento di altre vitamine, come il beta carotene. Il contenuto di grassi aiuta a regolare i livelli di HDL (*High Density Lipoproteins*);
- Il cocco è un frutto esotico molto nutriente, ricco di fibre, potassio e magnesio. La sua acqua viene quindi usata per riequilibrare i sali minerali in modo naturale dopo gli sforzi fisici.

Anche tra i prodotti ittici ce ne sono vari che sono ricchi di elementi essenziali come gli acidi grassi polinsaturi, Omega-3: le acciughe, ad esempio, ricche anche di proteine, riboflavina, niacina, calcio, ferro, fosforo e selenio, riducono il rischio dell'insorgere di malattie cardiovascolari.

Da non dimenticare gli insaporitori della nostra cucina: la cipolla, l'aglio e l'olio d'oliva. Il primo è un antitumorale, con un'attività antimicrobica, espettorante; abbassa la pressione sanguigna e contribuisce a mantenere la fluidità sanguigna. L'aglio aiuta a ridurre i livelli di colesterolo e trigliceridi nel sangue, a ridurre la pressione arteriosa ed esplica un'importante attività antitrombotica. L'olio extra vergine di oliva, anche chiamato "l'oro verde" italiano, contribuisce a regolare i livelli di colesterolo nel sangue ed è molto ricco di vitamine antiossidanti.

In questo campo trovano spazio anche:

- Il tè verde, ricco di ferro, antiossidanti, con attività diuretica e ipoglicemizzante;
- Il tè bianco, che grazie alle sostanze antiossidanti contrasta l'invecchiamento e ha potere remineralizzante per le ossa.

Tra le spezie orientali troviamo la curcuma che favorisce la digestione, combatte il meteorismo ed ha proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie.

Anche la frutta secca suscita particolare interesse per i suoi benefici sulla salute, in particolare per quanto riguarda casi di ipercolesterolemia: le mandorle, molto energetiche, ricche di vitamina E, sali minerali, proteine, contengono grassi monoinsaturi che contribuiscono ad alzare i livelli di colesterolo HDL; le noci, con attività antitumorale, ricche di calcio, ferro, fosforo, rame, zinco e acido folico, grazie ai grassi monoinsaturi e polinsaturi, riducono invece i livelli di colesterolo LDL (*Low Density Lipoproteins*).

Per quanto riguarda le nuove tendenze nel mercato dei prodotti esotici, ricordiamo l'acerola, una delle fonti più ricche di vitamina C, con quantità 30-50 volte superiori rispetto a quelle contenute in agrumi e kiwi. Contiene anche vitamine del gruppo B, provitamina A e sali minerali. Le bacche di Goji, di origine tibetana ricche di antiossidanti e fibra, stimolano il sistema

immunitario, combattono la stanchezza e migliorano la funzionalità intestinale. Le Açai, bacche amazzoniche ricche di vitamine e minerali, hanno invece gli effetti benefici su macro e micro circolo.

2.2 Benefici dei nutraceutici correlati a patologie

Aterosclerosi e nutraceutici

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte al mondo (50% del totale dei paesi sviluppati e 25% nei paesi in via di sviluppo). Proprio per questa ragione, l'identificazione degli effetti benefici dei nutraceutici potrebbe avere importanti implicazioni nello sviluppo di strategie terapeutiche in questo campo. L'interesse verso queste sostanze è iniziato con l'osservazione di una valida associazione tra il loro consumo ed una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari in studi di popolazione, attraverso potenziali effetti a livello dell'endotelio, la cui alterazione è responsabile dello sviluppo e della progressione dell'aterosclerosi.

Studi in questa direzione servirebbero a chiarire perché solo alcune di queste sostanze abbiano effetti protettivi cardiovascolari. Sono numerosi i *trials* appositamente disegnati per validare scientificamente questi effetti.

Malattie neurodegenerative e nutraceutici

Le patologie neurodegenerative comprendono una serie di malattie caratterizzate da sintomi ed eziologie differenti, ma secondo recenti studi tra queste malattie è possibile rintracciare una serie di caratteristiche patogeniche comuni tra cui, in primis, la presenza di un elevato livello di stress ossidativo.

Lo stress ossidativo è una situazione di grave squilibrio tra produzione di radicali liberi e funzionalità dei sistemi di difesa antiossidanti dell'organismo, responsabile di una serie di danni al DNA cellulare e spesso alla morte neuronale.

Il cervello è uno dei principali organi soggetto a danno ossidativo, essendo caratterizzato da un elevato metabolismo con marcata produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, a fronte di una limitata capacità di difese antiossidanti e di meccanismi di riparazione e dalla natura non replicativa dei neuroni. In questo quadro, c'è un'opinione scientifica sempre più definita rispetto alla possibilità e all'opportunità di contrastare il "domino" dei radicali liberi, attraverso l'impiego di efficaci sostanze antiossidanti e/o di agenti in grado di aumentare le difese antiossidanti endogene, al fine di modulare la

severità e il decorso della malattia neurodegenerativa. E' a questo livello che si inserisce, peraltro, con un favore crescente da parte della comunità scientifica, il tema dei nutraceutici: tali composti bioattivi risulterebbero effettivamente in grado di esercitare un effetto protettivo e preventivo nei confronti delle malattie neurodegenerative.

2.3 Nutraceutici: alcuni esempi

Vitamina C e Vitamina E

Molti studi suggeriscono che lo stress ossidativo rappresenta un importante meccanismo responsabile di un ridotto rilascio di monossido d'azoto (NO) endoteliale (principale molecola endogena ad attività anti aterosclerotica) e che, in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, promuove i processi di aterosclerosi. Infatti bassi livelli plasmatici di vitamine antiossidanti sono stati associati ad aumentato rischio cardiovascolare. Si è così pensato che la somministrazione di vitamine come la vitamina E e C in soggetti con fattori di rischio cardiovascolare avrebbe contrastato e risolto queste alterazioni.

La vitamina E è un nutriente essenziale per la salute dell'uomo e svolge un ruolo rilevante nella fisiologia dei meccanismi riproduttivi. E' il rappresentante di un gruppo di composti, di cui fanno parte i tocoferoli e tocotrienoli. È presente in alimenti di origine vegetale, in primis nei semi, e di conseguenza, gli oli da essi derivati (fra i quali l'olio di canapa), seguiti da cereali, frutta, ortaggi, nocciole, noci e mandorle.

La vitamina C (nota anche come acido L-ascorbico) è un composto organico presente in natura con proprietà antiossidanti. Questa è presente soprattutto nei vegetali a foglia verde, nei peperoni, nei pomodori, nei kiwi e negli agrumi. In base ad alcuni studi sperimentali, basse dosi di vitamina E proteggono l'endotelio, mentre alte dosi andrebbero ad alterarne l'elasticità, inducendo una proliferazione dell'intima. Tali effetti benefici sono limitati nel tempo e non più evidenti dopo una somministrazione prolungata. La contemporanea somministrazione di vitamina E, inoltre, riduce i benefici vascolari dell'esercizio fisico e dei farmaci ipolipemizzanti. Questi risultati dunque suggeriscono come l'integrazione con vitamina E non rappresenti una strategia terapeutica ottimale nella prevenzione del danno endoteliale.

Diverse ipotesi sono state fatte, per spiegare questi risultati:

- La vitamina E reagirebbe poco con i principali radicali liberi responsabili del danno ossidativo endoteliale;

- La biodisponibilità dopo somministrazione orale non sarebbe particolarmente alta per l'elevata concentrazione a livello del tessuto adiposo;
- L'assunzione di vitamina E causa il rilascio di radicali tocoferolici.

Queste ultime evidenze sperimentali supporterebbero anche i risultati di due *trial* in cui l'assunzione di vitamina E in pazienti coronaropatici da un lato riduceva gli eventi ischemici, ma dall'altro aumentava l'incidenza di infarti.

Per quanto riguarda il primo *trial*, si tratta di uno studio doppio cieco con randomizzazione stratificata, per il quale sono stati arruolati 2002 pazienti con aterosclerosi coronarica comprovata, seguiti per un periodo di 510 giorni. 1035 pazienti sono stati trattati con alfa-tocoferolo (con somministrazione di capsule contenenti 800 UI al giorno per i primi 546 pazienti, 400 UI al giorno per i restanti 235); mentre 967 pazienti sono stati trattati con placebo in capsule. Alla fine di tale studio si è osservato che le concentrazioni plasmatiche di alfa-tocoferolo risultavano aumentate nei gruppi trattati con le differenti dosi (da un valore basale medio 34,2 micromol / L a 51,1 micromol / L con 400 UI al giorno e a 64,5 micromol / L con 800 UI al giorno).

Inoltre, si è osservato che il trattamento con alfa-tocoferolo riduceva significativamente il rischio di Infarto miocardico non mortale (41 vs 64 eventi). La mortalità era di 36 su 1035 pazienti trattati con alfa-tocoferolo e 27 su 967 pazienti trattati con placebo (Stephens et al., 1996).

Vitamina D

Questa vitamina è sintetizzata nella pelle per esposizione al sole, ma può essere assunta anche con una dieta ricca di pesce, uova e funghi. Il recettore per la vitamina D3 è presente sulle cellule endoteliali e ne regola la crescita. In soggetti partecipanti allo studio di *Framingham*, è stato notato come bassi livelli sierici di vitamina D si associno a maggiore incidenza di eventi cardiovascolari ed ipertensione, suggerendo una disfunzione endoteliale associata a deficienza vitaminica. Nella maggior parte dei casi, l'integrazione con vitamine sembra essere associata a miglioramento della funzione endoteliale, riduzione della ossidazione lipidica e della pressione arteriosa (Hsia et al., 2007).

Pesce e Omega-3

Gli **Omega-3** sono una famiglia di acidi grassi insaturi presenti nel pesce (ac. eicosapentenoico EPA, ac. Docosaesaenoico DHA) ed in alcune piante (ac. alfa-linoleico ALA). Essi vengono definiti essenziali poiché l'uomo non è in

grado di sintetizzarli autonomamente. Sono presenti in cibi come crostacei, frutta secca, legumi, olio di fegato di merluzzo, oli di semi, olio d'oliva, pesce, semi oleosi, ribes, uova, uva, zafferano, verdure a foglia verde.

Sono fondamentali componenti e mediatori del sistema nervoso, fornendogli anche protezione.

Il consumo di pesce e l'assunzione di omega-3 determina un'azione protettiva sull'apparato cardiocircolatorio nei confronti del danno coronarico. Gli effetti benefici si realizzerebbero attraverso un'azione ipotrigliceridemizzante, modesta ipotensione, riduzione dell'aggregazione piastrinica, miglioramento della funzione endoteliale. Purtroppo, gli omega-3 non migliorerebbero la progressione dei danni aterosclerotici a livello coronarico e carotideo.

Due *trial* clinici hanno testato gli effetti degli omega-3 sugli eventi cardiovascolari. Lo studio GISSI condotto su oltre 11000 pazienti infartuati dimostrava come l'assunzione di omega-3 riducesse del 17% la mortalità per evento cardiaco (GISSI, 1999).

Uno studio condotto in Giappone ha dimostrato successivamente una riduzione del 19% di eventi cardiovascolari. Alla luce di questi risultati, è pertanto probabile che gli omega-3 esercitino effetti protettivi in particolare modo nella prevenzione primaria. Per quanto riguarda gli omega-3 ALA, esistono poche evidenze scientifiche che supportino gli effetti positivi (Yokoyama et al, 2007).

Acido folico

L'**acido folico** è un nutriente fondamentale per il metabolismo di aminoacidi, fosfolipidi e globuli rossi, per lo sviluppo neuropsichico e per la sintesi del DNA. Viene chiamato anche Vitamina M ed è presente in alimenti come arance, fegato, legumi, lievito di birra, riso, verdura a foglia verde, uova.

Alcuni studi di metanalisi hanno dimostrato come elevati livelli plasmatici di omocisteina siano associati ad un aumentato rischio di infarto e di casi di ictus. In parallelo, altri studi dimostrano come l'assunzione di acido folico, implicato nella metabolismo dell'omocisteina, fosse associata ad un miglioramento della funzione endoteliale attraverso il rilascio di NO, evitando così condizioni di stress ossidativo. Tuttavia, questi effetti sembrerebbero dose e tempo dipendenti; infatti si esaurirebbero con il prolungarsi della somministrazione. Questo spiegherebbe la mancanza di protezione sugli eventi cardiovascolari osservata nei *trial* clinici (Homocysteine Studies Collaboration, 2002).

Polifenoli, flavonoidi e resveratrolo

I **polifenoli** sono antiossidanti naturali presenti nelle piante e possono risultare utili nella prevenzione dell'ossidazione delle lipoproteine e nel reagire con i radicali liberi, eliminandoli; sono accertati, inoltre, effetti benefici a livello cardiovascolare, in malattie legate alla senescenza e nell'arresto della crescita tumorale.

Un problema associato all'assunzione dei polifenoli con la dieta è la loro bassa biodisponibilità.

I **flavonoidi** sono polifenoli contenuti nei vegetali, nella frutta, nel tè e nel vino. Una ridotta assunzione di flavonoidi è stata associata ad un'aumentata mortalità per coronaropatia, sebbene appaia evidente come questi effetti varino anche in base alla regione dove gli studi siano stati eseguiti. Tale fenomeno potrebbe essere legato anche alla diversità di alimenti assunti contemporaneamente (Knekt et al., 1996).

Il **resveratrolo** è una molecola di origine vegetale, appartenente alla famiglia dei polifenoli, estratta principalmente dal *Polygonum Cuspidatum*, ma presente anche nell'uva, nelle bacche, nelle arachidi e nei pinoli. Le radici di questo vegetale contengono un'elevatissima concentrazione di resveratrolo.

Gli effetti benefici associati al resveratrolo sono stati individuati nella ricerca riguardante il cosiddetto *paradosso francese*: si era infatti notato che la popolazione residente nella parte meridionale della Francia, nonostante avesse un'alimentazione quotidiana simile a quella di alcuni stati americani, era meno soggetta a malattie di tipo cardiovascolare. Dopo aver effettuato uno studio sulle varie componenti del vino, prodotto largamente consumato in Francia, si è scoperto che quest'ultimo contenesse resveratrolo.

Questa molecola è contenuta in misura maggiore nel vino rosso rispetto a quello bianco, poiché si trova essenzialmente nelle bucce e, nel caso del vino bianco, la fermentazione avviene senza che il mosto entri in contatto con esse.

Il resveratrolo presenta numerose proprietà benefiche:

- un'azione antinfiammatoria e antiossidante;
- un'azione protettiva contro le patologie cardiovascolari;
- rallenta le malattie tumorali;
- abbassa la quantità di colesterolo presente nel sangue.

Studi farmacologici e clinici disponibili non riportano né tossicità, né effetti collaterali significativi e non sono note controindicazioni particolari, eccetto per l'ipersensibilità individuale. Non va comunque assunto mai in gravidanza e durante l'allattamento. (www.iss.it).

Una metanalisi effettuata nel 2011 ha valutato la relazione tra consumo di birra o vino e rischio vascolare, dimostrando come un consumo lieve-moderato di essi sia inversamente associato a danno vascolare (Fig.1). Questo specifico effetto del vino rosso è stato principalmente attribuito al suo contenuto in resveratrolo ed altri polifenoli (Costanzo et al., 2011).

Fig. 4 Pooled curves of relative risk (95% CI: dotted lines) of fatal and cardiovascular mortality and wine intake, extracted from seven independent relationships using random models

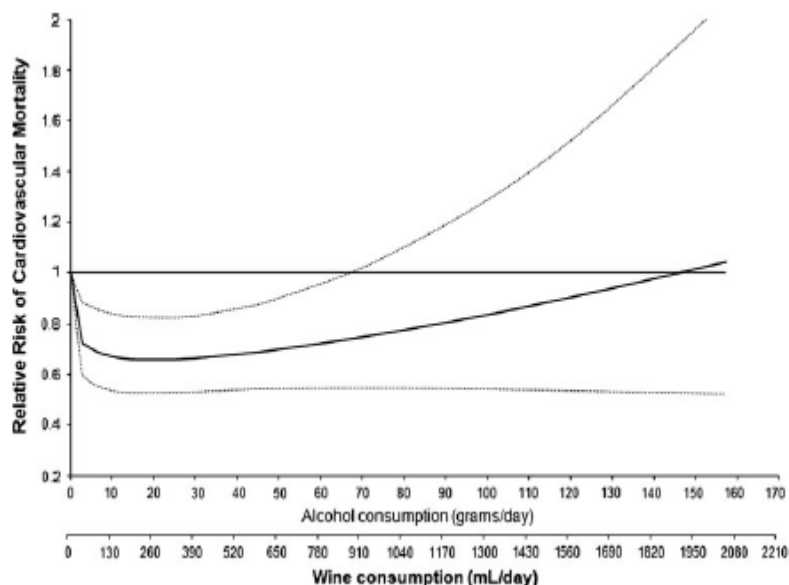


Figura 1: Curve di correlazione tra consumo di vino e mortalità legata a eventi cardiovascolari

Un altro campo di ricerca interessante è quello delle malattie neurodegenerative, in particolare per quanto riguarda la ricerca di nuove formulazioni nella cura dell'Alzheimer. I ricercatori del Centro di Ricerca contro l'Alzheimer di New York hanno eseguito diversi studi epidemiologici dove si osserva che il consumo moderato di vino è associato ad una minore incidenza della malattia.

Si è osservato che il resveratrolo eserciti un'attività neuroprotettiva, abbassando notevolmente i livelli di peptidi beta amiloidi ($A\beta$) secreti e intracellulari di diverse linee cellulari. Il resveratrolo non inibisce la produzione, perché non ha effetto sugli enzimi che producono e secernano $A\beta$, ma promuove invece la degradazione intracellulare di $A\beta$ tramite un meccanismo che coinvolge i proteasomi.

Questi risultati dimostrano un'attività anti-amiloidogena proteasoma-dipendente del resveratrolo, suggerendo un potenziale terapeutico del composto nella malattia di Alzheimer (Marambaud et al., 2005).

Quest'anno ulteriori studi hanno confermato anche la tollerabilità e la non tossicità di tale composto, dando ulteriori prove della sua efficacia nel trattamento di tale patologia (Turner et al., 2015).

Si aspettano quindi altri studi per confermare queste scoperte e utilizzare tale composto come uno dei principi attivi per la possibile formulazione farmaceutica contro tale malattia.

Niacina (vitamina B3)

La **Niacina** o vitamina B3 è una sostanza endogena ed è presente in molti alimenti. Di vitamina B3 abbondano il lievito di birra, carne e cereali.

È noto da tempo che alte dosi di niacina siano in grado di abbassare la colesterolemia, ed a tutt'oggi, la sostanza maggiormente in grado di aumentare i livelli di HDL. La niacina infatti ha dimostrato avere effetti positivi sia sul metabolismo lipidico che sulla vasoprotezione in diabetici, ipercolesterolemici e coronaropatici. Accanto a questi effetti, la niacina possiederebbe proprietà antiossidanti, stimolanti il rilascio di NO e di riparazione endoteliale.

In un recente studio, la niacina, usata insieme ad una statina, è stata in grado di ridurre lo spessore dell'intima media a livello carotideo dopo 14 mesi di trattamento. A 3 g/die, la niacina riduceva il rischio di infarto miocardico in pazienti con coronaropatia. (Sorrentino et al.,2010).

Riso rosso fermentato e monacoline

Il **Riso rosso fermentato** (RYR), *Orizaya sativa* L., è un prodotto della medicina popolare cinese fatto fermentare da *Monascus purpureus*, lievito microscopico, la cui presenza è responsabile della colorazione rossa. Il riso rosso è utilizzato da centinaia di anni per condire cibi e per favorire la circolazione del sangue.

Il *Monascus purpureus* produce numerose sostanze, tra cui le **monacoline**, molecole della famiglia delle statine, in grado di inibire la sintesi del colesterolo agendo sull'enzima chiave della sua sintesi, l'idrossimetil-glutarin-coenzima A reductasi.

Tra le varie monacoline prodotte dal *Monascus purpureus* quella presente in maggior quantità, e anche più attiva, è la **monacolina K**, detta anche lovastatina, molecola nota da anni e commercializzata come farmaco ipocolesterolemizzante.

L'efficacia di dosaggi così bassi si spiega molto probabilmente con l'effetto sinergico di altre sostanze presenti nell'estratto naturale, quali i polifenoli e le altre monacoline.

In uno studio pubblicato sulla rivista "*Critical Reviews in Food Science and Nutrition*" nel luglio di quest'anno, sono stati eseguiti 21 *trials* per un totale di 4558 pazienti coinvolti. Sono stati effettuati studi randomizzati per l'uso di

RYR sia in monoterapia sia in combinazione con le terapie convenzionali rispetto al placebo.

L'assunzione di riso rosso fermentato in associazione alla terapia tradizionale ha mostrato un significativo abbassamento delle concentrazioni sieriche di colesterolo totale (TC), di lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e di proteina C reattiva (CRP), ma non ha mostrato effetti significativi sulla pressione sistolica (BP), diastolica, trigliceridi (TG) e sulla concentrazione lipoproteine ad alta densità (HDL-C) rispetto alla terapia con placebo con terapia convenzionale. Una terapia combinata RYR + statine sembrava essere più efficace nel ridurre BP, TC, TG, e LDL-C ma senza una significativa differenza di HDL-C, rispetto alla terapia esclusivamente con statine.

La necessità di bassissime dosi di principio attivo per ottenere l'effetto ipocolesterolemizzante, spiega anche l'incidenza estremamente bassa di effetti avversi segnalati, al contrario di quanto avviene con i comuni farmaci a base di statine (Xiong et al.,2015).

Pomodoro, carotenoidi e licopene

I **Carotenoidi** sono presenti in tutti i vegetali e in alcune alghe. Nelle verdure a foglia verde il betacarotene è, tra tutti, quello prevalente.

Frutta e verdura arancione come carote, albicocche, mango, patata americana e zucca sono fonti eccellenti di alfa, beta e gamma – caroteni.

Verdure e frutti di colore rosso e viola come pomodori, cavolo rosso, bacche e prugne, contengono grandi quantità di caroteni non-provitamina A attivi, come il licopene.

Anche cereali, semi e legumi sono buone fonti alimentari di carotenoidi. Fra gli alimenti di origine animale li troviamo nel salmone, nel tuorlo, nel latte e nelle carni bianche.

Tra tutti i carotenoidi, Licopene e Betacarotene sono quelli presenti in quantità più rilevante negli alimenti. Il primo è considerato il più potente antiossidante naturale sia *in vivo* sia *in vitro*, ma non possiede attività provitaminica. Il secondo ha un minor potere antiossidante, ma rappresenta la fonte principale di approvvigionamento di vitamina A.

In condizioni normali, la quantità di carotenoidi assorbiti può variare dal 5% al 50% dei carotenoidi ingeriti e diminuisce proporzionalmente con l'aumentare della dose.

Considerato il modesto assorbimento intestinale, i carotenoidi non danno in genere problemi di tossicità né acuta né cronica. L'ingestione di dosi elevate di carotenoidi può determinare in soggetti con un basso indice di massa corporea (BMI) e in soggetti con problemi di anoressia nervosa, un'alterazione della pigmentazione giallo-arancione della pelle,

(carotenoderma) la quale scompare in breve tempo interrompendo la somministrazione. Anche la conversione a retinolo è controllata e pertanto non si verificano problemi di ipervitaminosi dovuti a una conversione dei carotenoidi ad attività provitaminica A (Sturmia et al., 2009).

Il **Licopene**, sostanza appartenente al gruppo dei Carotenoidi, dona al pomodoro il suo caratteristico colore rosso. Il licopene lo si ritrova anche nell'anguria, nel melone, nell'arancia, nel pompelmo, nella papaia, nel guava, nell'albicocca e nelle carote. Dotata di forte azione antiossidante e antitumorale, ha inoltre funzioni preventive su possibili patologie cardiovascolari e/o neurodegenerative dovute all'invecchiamento, funzionando da *anti-age* naturale. I Carotenoidi, e quindi anche il Licopene, sono, come accennato, dei potenti antiossidanti grazie alla loro peculiare azione di spazzini dei radicali liberi. La funzione antiossidante del licopene è inoltre propositiva nella prevenzione di problemi cardiovascolari, contrastando l'ossidazione del colesterolo e quindi la formazione di pericolose placche aterosclerotiche nei vasi sanguigni.

Diverse indagini epidemiologiche descrivono una relazione inversa tra le concentrazioni ematiche e tissutali di licopene ed il rischio di patologie cardiovascolari (CVD) che, insieme ai dati preclinici che rivelano una certa attività biologica del licopene, supportano l'ipotesi che il licopene e/o pomodori possano essere associati ad una riduzione del rischio cardiovascolare. Un importante questione, tuttavia, è se il licopene come supplemento dietetico sia in grado di fornire benefici cardiovascolari in maniera equivalente ai pomodori. È stato dimostrato che l'assunzione di licopene riduce la pressione arteriosa in 3 studi su 5, mentre l'assunzione di pomodoro riduce tali valori in 1 studio su 3. Tali evidenze cliniche quindi dimostrano l'efficacia terapeutica dell'assunzione di licopene nel ridurre i valori di pressione sanguigna rispetto ad una dieta a base di pomodori. Inoltre, altri studi rivelano una riduzione della pressione sistolica in partecipanti sani con una dose di 15 mg / die di licopene, suggerendo che il licopene può anche avere un ruolo nella riduzione o mantenimento della pressione sanguigna all'interno di un *range* normale. (Burton-Freeman et al, 2014).

Cioccolato e Flavanoli

I **Flavanoli** sono composti di origine vegetale appartenenti alla classe dei flavonoidi. Il cioccolato è uno dei cibi più ricchi in tale composto.

Diverse indagini fin qui condotte mostrano che i flavanoli del cacao riducono la pressione arteriosa e altri fattori di rischio cardiovascolare.

Sono stati effettuati studi per testare l'efficacia dei flavanoli del cacao, in cui si andavano a valutare fattori di rischio tradizionali per malattie cardiovascolari,

come ad esempio la pressione arteriosa, la concentrazione lipidica e l'insulina resistenza. Diversi studi hanno dimostrato che, con l'assunzione di una dose media di flavonoidi (400-600 mg / die) si ha un miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolari, tra cui l'abbassamento della pressione sanguigna e concentrazioni minori di colesterolo LDL e HDL; tuttavia, gli indici di colesterolo totale, frequenza cardiaca, indice di massa corporea e concentrazioni di proteina C-reattiva rimangono invariati.

In uno studio effettuato in Olanda, su 470 uomini seguiti per 15 giorni con la valutazione dettagliata del consumo di cacao, è stata trovata una significativa associazione inversa tra l'assunzione di cacao e una riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari (Blumberg et al., 2014).

Mela annurca e polifenoli

Nelle piante i **Polifenoli** sono presenti come procianidine, proantocianidine, leucoantocianidine, piconogenoli, tannini, ecc.

Le procianidine sono contenute in differenti alimenti tra cui mirtilli neri (*Vaccinium myrtillus*), more, bacche dell'Aronia, semi d'uva, pesche, pere, nettarine, kiwi, mango, datteri, banane, zucca indiana, sorgo, orzo, piselli occhio nero, fagioli neri ed in particolare mele.

Tutte le mele contengono polifenoli, ma le *cultivar* Annurca e Rossa del Sud, note a tutti come Melannurca Campana Igp, hanno un elevatissimo contenuto di procianidine, molto superiore a qualsiasi altra varietà di mela, oggetto di studi fino a oggi.

Nel 2013, il professor Novellino insieme al dottor Tenore ha effettuato degli studi *in vitro*, in cui sono state valutate le capacità di estratti polifenolici, sia di buccia che della polpa di mela. È stato osservato che l'estratto di polpa di mela Annurca sembra inibire in misura maggiore l'*uptake* di glucosio e colesterolo da parte delle cellule HepG2 (epatociti immortalizzati utilizzati per studi *in vitro*) (Fig.2), se messa a confronto con quelle di altri *cultivar* convenzionali, quali Red Delicious (RD), Pink Lady (PL), Fuji (F) e Golden Delicious (GD).

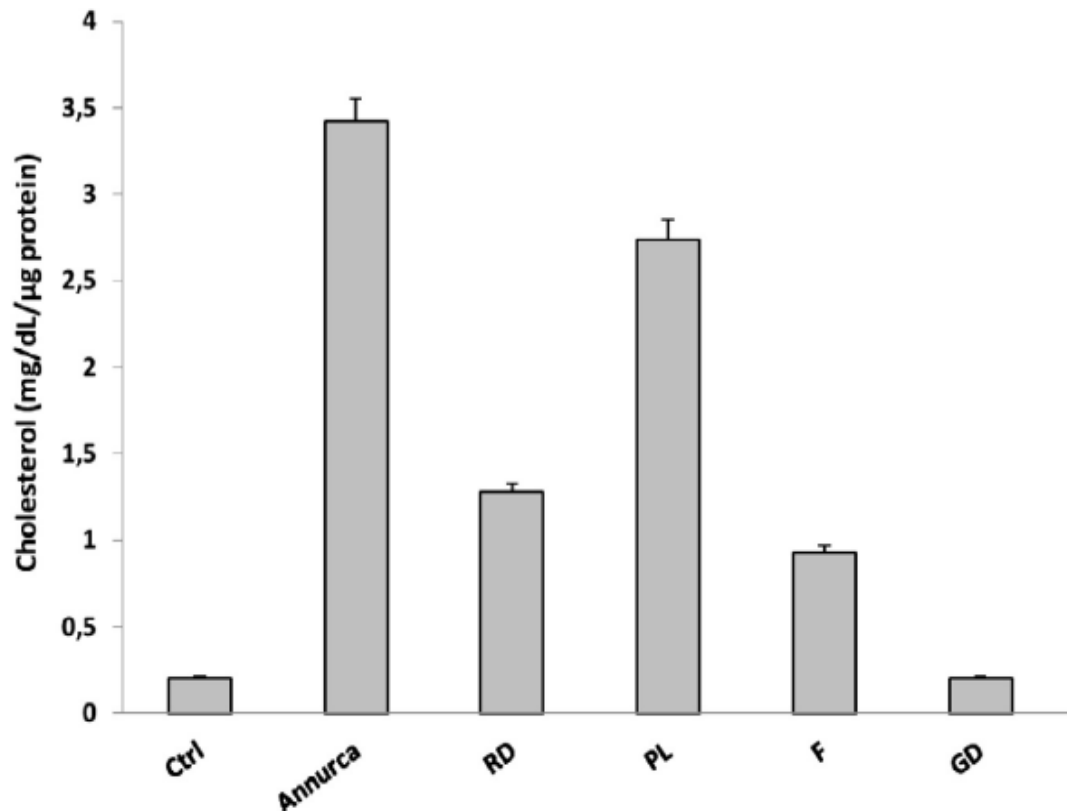


Figura 2: Effetti di estratti polifenolici di polpa di mela su l'*uptake* di colesterolo da parte delle cellule HepG2.

Si è osservato come le bucce RD abbiano degli effetti ipoglicemici, mentre la polpa della mela Annurca è più efficace nella riduzione dell'*uptake* del colesterolo cellulare rispetto ad altre *cultivar* testate. È stata valutata anche l'azione dell'estratto di mela sulla proliferazione cellulare e sullo stress ossidativo. In particolare, con estratti di buccia RD, Annurca e PL la proliferazione cellulare diminuiva del 62,5%, 48,0% e 37,5%, rispettivamente, probabilmente a causa della loro capacità pro-ossidante. Viceversa, estratti di polpa, sembravano avere un'azione maggiormente protettiva su tali cellule rispetto alle bucce: la mela Annurca e RD invece aumentano la capacità proliferativa di tali cellule (Tenore et al., 2013).

Forte di questi risultati, lo stesso gruppo di ricerca ha testato l'effetto delle 5 varietà di mele sull'assetto lipidico mediante uno studio doppio-cieco verso placebo, cross-over, randomizzato, a gruppi paralleli, monocentrico. Sono stati arruolati 250 soggetti sani, con un'età compresa tra i 18 e i 69, con livelli plasmatici di colesterolo totale 200-260 mg/dL, suddivisi 5 gruppi (composti da 28 uomini e 22 donne ciascuno). Ogni soggetto ha assunto una mela, di

circa 200g al giorno (due annurche/100g al giorno) per un lasso di tempo di 30 e 60 giorni.

I risultati (Tab.1) mostravano una maggiore riduzione dei livelli di colesterolo totale, una riduzione dei livelli plasmatici di LDL (Tab.2) e un aumento dei livelli di HDL.

Treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Variation (%)
Annurca	239.1 ± 11.9	219.2 ± 12.8	-8.3
Red Delicios	235.9 ± 13.7	228.5 ± 14.2	-3.1
Pink Lady	237.6 ± 14.3	227.2 ± 13.5	-4.4
Fuji	235.5 ± 13.3	230.8 ± 14.1	-2.0
Golden Delicious	238.4 ± 15.3	235.3 ± 11.9	-1.3

Subjects consumed either one apple/day (two Annurca apples/day), for 1 month.

Value are means ± SD (n = 5).

Tabelal 1: Valori di colesterolo plasmatico totale pre-trattamento, post-trattamento con differenti *cultivar* e rispettive variazioni

Treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Variation (%)
Annurca	208.2 ± 11.7	183.01 ± 10.9	-12.1
Red Delicious	206.5 ± 12.3	202.6 ± 11.3	-1.9
Pink Lady	209.3 ± 11.6	203.4 ± 10.8	-2.8
Fuji	204.8 ± 11.1	202.3 ± 11.7	-1.2
Golden Delicious	207.4 ± 11.6	205.7 ± 12.0	-0.8

Subjects consumed either one apple/day (two Annurca apples/day) for 1 month.

Value are means ± SD (n = 5).

Tabella 2: Valori di LDL pre-trattamento, post-trattamento con differenti *cultivar* e rispettive variazioni

Treatment	Pre-treatment	Post-treatment	Variation (%)
Annurca	38.5 ± 7.2	44.3 ± 7.9	+15.2
Red Delicious	37.9 ± 8.1	39.5 ± 7.5	+4.2
Pink Lady	35.4 ± 6.7	37.6 ± 8.0	+6.3
Fuji	36.7 ± 7.5	37.7 ± 6.8	+2.7
Golden Delicious	34.2 ± 6.9	34.7 ± 6.4	+1.4

Subjects consumed either one apple/day (two Annurca apples/day) for 1 month.

Value are means ± SD (n = 5).

Tabella 3: Valori di HDL pre-trattamento, post-trattamento con differenti *cultivar* e rispettive variazioni

Prospettive future

Come è possibile notare sono vari gli studi sia di fase preclinica che clinica svolti fino ad oggi. Tuttavia la maggior parte di essi non raggiunge la schiacciante significatività statistica che stimolerebbe ad implementare la ricerca e quindi l'utilizzo farmacologico delle stesse sostanze. Buona parte delle incertezze sui risultati potrebbe derivare dal dosaggio usato, dalle vie di somministrazione e dal tempo stesso di esposizione. Forse sarebbe anche importante studiare una formulazione farmaceutica che ne ottimizzi il rilascio, l'assorbimento e quindi la biodisponibilità. Tuttavia, studi in questa direzione sono in corso e sono stati appositamente disegnati per validare scientificamente gli effetti di alcuni promettenti nutraceutici.

A tale proposito, è opportuno ricordare un gruppo di ricercatori di Harvard nell'ambito del progetto COSMOS (Cocoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study) effettuerà uno studio clinico randomizzato per testare gli effetti dell'assunzione dei flavanoli del cacao. Tale studio, che coinvolgerà 12.000 donne di età ≥ 65 e 6000 uomini di età ≥ 60 non affetti da CVD, servirà per determinare l'effetto di assunzione di flavanoli del cacao a dosi di 50 mg / die. Questo studio avrà una durata media di trattamento prevista per 4 anni. Al termine di ciò, questo studio dovrebbe produrre prove a favore o contro l'introduzione di flavanoli nei trattamenti per pazienti a rischio cardiaco (Blumberg et al., 2014).

2.4 La buona alimentazione e il nutraceutico a Expo 2015.

Quali alimenti dobbiamo mangiare? Questa domanda suscita sempre forti reazioni, poiché l'argomento ci tocca sul vivo. Il mangiare soddisfa in modo primario il nostro istinto di sopravvivenza, quindi ha radici profonde in ognuno di noi. La soddisfazione del palato e il piacere del mangiare sono strettamente collegati e ciò spiega la ritualità del pasto e l'importanza che tutti i gesti collegati al cibo hanno per noi.

Per capire cosa mangiare si dovrebbe sempre tener conto della nostra innata resistenza a rinunciare a qualsiasi cosa si colleghi con la soddisfazione del nostro istinto di sopravvivenza. Letti in questa chiave, anche gli insegnamenti delle varie scuole alimentari si vedono sotto una nuova luce e si potrebbe quasi tracciare un identikit dei seguaci di una o di un'altra corrente. Gli argomenti "dieta" e "abitudini alimentari" suscitano spesso fervore, basti pensare alle feste di famiglia che hanno come fulcro una tavola imbandita. Il cibo è quindi un argomento sempre attuale e irrinunciabile e la "proposta alimentare" che trova il maggior numero di consensi, anche da parte di esperti e nutrizionisti, è sicuramente quella di una dieta variata, ossia del "mangiare un po' di tutto", secondo buone norme alimentari.

Il cibo è sempre stato valutato da un punto di vista salutistico analizzandone il contenuto in proteine, carboidrati, lipidi e vitamine. Oggi, abbiamo imparato a considerare anche la presenza di composti fitochimici, sostanze che possono avere azione protettiva sulla salute come fitosteroli, polifenoli, antocianine, isoflavoni, lignani, folati, ecc. Alcune di queste sostanze mostrano attività antiossidante o antimicrobica, altre agiscono sul sistema ormonale, altre ancora stimolano il sistema immunitario. Questo fa del cibo una via atta non solo a sopravvivere, ma anche a sopravvivere meglio. E' evidente che un'alimentazione adeguata è il primo e indispensabile presupposto per un invecchiamento attivo e in buona salute. Il corretto apporto di tutti i nutrienti necessari oggi può essere favorito anche dalla supplementazione della dieta con i numerosi prodotti nutraceutici disponibili sul mercato.

Il professor Roberto Bernabei, presidente di Italia Longeva, ha dichiarato che l'alimentazione corretta è in sé 'nutraceutica', perché cura e previene proprio come un farmaco. E la nutraceutica in senso stretto, a sua volta, se ben impiegata rappresenta un ausilio insostituibile, anche perché non sempre il metabolismo della persona trattata consente l'assunzione delle tipologie e delle quantità di nutrienti necessarie.

Il valore dei prodotti agroalimentari, che in forza delle loro proprietà funzionali possono aiutare nella prevenzione, coadiuvare nella cura e contribuire al benessere, è diventato un tema cardine a **Expo 2015**. La nutraceutica, è stata un tema protagonista in diversi padiglioni e seminari, in particolare al padiglione Italia, dove la Regione Toscana ha presentato diversi progetti. E' proprio la Toscana che ospita il primo centro italiano dedicato alla ricerca sulla Nutraceutica, il Centro Interdipartimentale dell'Università di Pisa "Nutrafood", Nutraceutica e Alimentazione per la Salute. Il Centro riunisce 79 ricercatori che studiano l'identificazione e la quantificazione dei composti nutraceutici contenuti nel cibo di origine animale e vegetale, e loro caratterizzazione biologica, biochimica e farmacologica. Nutrafood inoltre si occupa della valutazione dei fattori che influenzano il contenuto e la concentrazione di nutraceutici nel cibo durante l'intera catena agro-industriale, dalla produzione primaria alla trasformazione e commercializzazione. La maggior parte dei progetti toscani in ambito nutraceutico riguarda lo studio di alimenti funzionali derivati dalla tradizione agro-alimentare toscana (l'olio d'oliva, l'uva, il latte d'asina, la birra, il riso ecc.), cui si affiancano studi mirati all'identificazione di proprietà nutraceutiche di alimenti, fitocomplessi ed estratti con i quali integrare diete ad hoc per patologie specifiche. Ecco alcuni progetti estremamente interessanti legati alle proprietà nutraceutiche degli alimenti, proposti a Expo 2015:

- **"Progetto Oliva Plus"**. L'olio extravergine di oliva è noto per le sue proprietà nutraceutiche, riconducibili alla sua composizione in termini di macro e microcomponenti. La raffinazione dell'olio di oliva se da un lato permette di ottenere prodotti con caratteristiche qualitative e organolettiche controllate, dall'altro comporta la perdita di molti degli elementi nutraceutici. Obiettivi di questo progetto sono stati la formulazione e lo sviluppo di un olio di oliva a parametri nutraceutici e organolettici controllati, nonché la messa a punto di processi innovativi di separazione delle componenti nutraceutiche (fenoliche) dai sottoprodotti della frangitura delle olive (sanse, acque di vegetazione e altro).
- **"Progetto Beerbone"** che porta in evidenza le proprietà benefiche del Silicio contenuto nella birra. Il Silicio, autorizzato come integratore alimentare, è essenziale per il metabolismo del tessuto connettivo e osseo. Studi epidemiologici nutrizionali hanno positivamente associato l'assunzione di Silicio con la densità ossea, evidenziando carenze nutrizionali di Silicio nelle diete occidentali. La birra è in assoluto l'alimento che maggiormente contribuisce all'assunzione del Silicio nella forma prontamente biodisponibile e bioassorbibile. Il progetto ha

proposto di valutare gli effetti benefici del Silicio contenuto nelle birre prodotte in Val d'Orcia. La birra ad adeguato contenuto di Silicio è stata proposta come nuovo trattamento preventivo per patologie croniche degli anziani legate anche a condizioni di malnutrizione, osteoporosi e osteoartrosi.

- **“Progetto Cardio.MiR.San.To”**. Non esistono ad oggi approcci efficaci a prevenire l'insorgenza dello scompenso cardiaco cronico che insorge dopo un infarto acuto del miocardio, e la cui prognosi resta sfavorevole con sopravvivenze di circa 5 anni, una tra le peggiori nella maggior parte delle neoplasie maligne. Cardio.MiR.San.To vuole caratterizzare e valorizzare le proprietà cardioprotettive e cardiofunzionale, su base epigenetica, del succo d'uva derivato dal Sangiovese, un vitigno le cui bacche sono ricche di microRNA anti-apoptotici, utili nel prevenire lo scompenso cardiaco cronico in chi ha già subito un infarto.

La sana alimentazione e le proprietà benefiche degli alimenti funzionali sono quindi state per mesi sotto i riflettori dell'Esposizione Universale di Milano, in cui si è più volte sottolineato che alimentarsi con coscienza delle proprietà del cibo e del metabolismo, può aiutare a prevenire malattie o ridurre il ricorso a farmaci.

Ecco alcuni seminari di Expo2015 su alimentazione e nutraceutica:

Alimentazione e iodoprofilassi

Alimentazione e celiachia

Alimentazione e menopausa

Alimentazione e prevenzione dei tumori

Sicurezza alimentare dai campi alla tavola

Alimentazione e malnutrizione per eccesso (nella donna e nel suo bambino)

Malnutrizione per difetto nella donna anziana

Alimentazione e fertilità

Corretta alimentazione e sprechi alimentari

Alimentazione e gravidanza

Alimentazione e allattamento

Stili di vita e Disturbi del Comportamento Alimentare

Alimentazione e Diabete

CAPITOLO 3

Regolamentazione e prospettive future

3.1 Direttive Ministero della Salute e OMS

La Nutraceutica è la disciplina che indaga tutti i componenti o i principi attivi degli alimenti con effetti positivi per la salute, la prevenzione e il trattamento delle malattie, con l'obiettivo di sgombrare il campo dalle approssimazioni e appropinquare l'argomento con la scientificità e il rigore che merita.

Nutraceutica infatti significa riconoscere, attraverso una rinnovata relazione tra biologia, chimica e medicina, lo stretto rapporto che esiste tra le nostre abitudini alimentari e la nostra salute.

In Italia il Ministero della Salute cataloga diverse categorie di Nutraceutici: Alimenti Addizionati, Formule per Lattanti, Novel Food, Integratori Alimentari e Prodotti Dietetici. L'immissione in commercio di un prodotto appartenente a una di queste categorie è subordinata alla procedura di notifica al Ministero della Salute, che ne valuta la conformità alla normativa vigente al fine di garantire la sicurezza dei prodotti e la corretta informazione ai consumatori. Nel caso degli integratori alimentari la notifica va presentata singolarmente per ogni prodotto presso il Ministero della Salute, che la valuta e al termine della valutazione positiva inserisce il prodotto nel registro degli integratori alimentari presente sul sito istituzionale del Ministero. In caso di problematiche, il Ministero informa l'azienda notificante, che ha trenta giorni per adeguarsi a quanto richiesto attraverso l'invio di risposta scritta, contenente le informazioni indicate nel modulo risposta "rilievi notifica nuovi integratori da inviare con le stesse modalità della notifica. Per i prodotti provenienti" da Paesi terzi l'immissione in commercio è consentita solo alla scadenza dei novanta giorni dal ricevimento dell'etichetta, in assenza di osservazioni da parte del Ministero della Salute. Lo stesso, ove ne ravvisi l'esigenza, può chiedere documentazione a supporto della sicurezza d'uso del prodotto o degli effetti ad esso attribuiti, considerato l'insieme dei suoi costituenti, nonché qualunque altra informazione o dato ritenuto necessario per una adeguata valutazione.

A differenza dei farmaci, i nutraceutici vengono talora utilizzati in terapia anche in assenza di validi studi clinici che ne possano comprovare l'efficacia e spesso le proprietà salutistiche vengono dedotte da studi di piccola entità o non controllati. La derivazione naturale di un nutraceutico non rappresenta necessariamente una caratteristica di innocuità, oltre che di efficacia terapeutica, a ciò si aggiunge anche l'assenza di monitoraggio post-marketing che non permette di valutare l'insorgenza di effetti avversi correlati all'utilizzo

di questi prodotti. Proprio per ovviare a queste problematiche, nel 2002 è stata istituita l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (European Food Safety Agency, EFSA), con sede a Parma, con lo scopo di migliorare la sicurezza alimentare nell'Unione Europea, assicurando così un alto grado di protezione dei consumatori. Esso è un organismo incaricato della valutazione del rischio, dell'elaborazione di pareri scientifici e consulenza specialistica basata sui dati più aggiornati per fornire una solida base all'attività legislativa europea nel campo della sicurezza alimentare. Considerato il numero crescente di prodotti alimentari recanti indicazioni nutrizionali e sulla salute, per tutelare il consumatore, è stato adottato un regolamento (Regolamento (CE) N. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006) che stabilisce a livello europeo regole per l'uso delle indicazioni nutrizionali (ovvero qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari proprietà nutrizionali benefiche), sulla salute (indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda l'esistenza di un rapporto tra una categoria di alimenti, un alimento o un suo componente e la salute) e sulla riduzione di un rischio di malattia (indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che il consumo di una categoria di alimenti, o di un alimento o di un suo componente riduce significativamente un fattore di rischio di sviluppo di una malattia) fornite sui prodotti alimentari (art. 2); tali indicazioni devono avere fondatezza scientifica (art. 6).

L'applicazione di questo regolamento ha lo scopo di tutelare il consumatore, vietando ogni informazione falsa, ambigua o fuorviante, che generi un dubbio circa la sicurezza e/o l'adeguatezza nutrizionale di altri alimenti, che incoraggi o tolleri un consumo eccessivo di un determinato alimento, che affermi, suggerisca o sottintenda che una dieta varia ed equilibrata non possa fornire quantità adeguate di tutte le sostanze nutritive, o che faccia riferimento a variazioni delle funzioni corporee che potrebbero suscitare o sfruttare timori nel consumatore (art. 3). Il regolamento stabilisce inoltre (art. 5) che l'impiego di indicazioni nutrizionali e sulla salute è permesso solo se: a) è dimostrato che la presenza, l'assenza o il contenuto ridotto della sostanza in questione in un alimento o in una categoria di alimenti ha un effetto nutrizionale o fisiologico benefico, sulla base di dati scientifici; b) la sostanza è presente nel prodotto in quantità significativa tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato sulla base di dati scientifici, o al contrario, non è presente o è presente in quantità ridotta in modo da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato; c) la sostanza è presente in forma utilizzabile dall'organismo; d) la quantità di prodotto che può ragionevolmente essere consumato fornisce una quantità di sostanza tale da produrre l'effetto indicato. Le indicazioni sulla salute sono consentite (art. 10) solo se viene riportata una dicitura relativa all'importanza di una dieta varia ed equilibrata,

se viene indicata la quantità di alimento e la modalità di consumo necessarie per avere l'effetto benefico, se esiste un'eventuale indicazione rivolta a coloro che ne dovrebbero evitare il consumo e un'avvertenza per quei prodotti che, se consumati in eccesso, potrebbero costituire un rischio per la salute.

Al contrario, non sono consentite indicazioni (art. 12) che suggeriscano che la salute potrebbe essere compromessa dal mancato consumo dell'alimento, che facciano riferimento alla percentuale o all'entità della perdita di peso, che si riferiscano al parere di un singolo medico od operatore sanitario, o di associazioni non contemplate dal Regolamento. Le indicazioni sulla riduzione dei rischi di malattia possono essere fornite solo in seguito ad autorizzazione secondo le procedure descritte nel Regolamento e comunque devono riportare una dicitura indicante che la malattia a cui si fa riferimento è dovuta a molteplici fattori di rischio e che intervenire su uno di questi può anche non determinare alcun effetto benefico (art. 14).

Sarà poi cura anche della società scientifiche, e non solo del Ministero o dell'EFSA, mediante attività sul campo e congressi e con il continuo stimolo all'approfondimento su questi argomenti, fornire al paziente, che è il fruitore di questi prodotti, la garanzia di utilizzare prodotti confezionati in maniera conforme alle regole e soprattutto che abbiano un reale beneficio di salute.

I prodotti nutraceutici vengono inquadrati diversamente dalle varie giurisdizioni nazionali.

In Italia, così come nell'intera comunità europea, il termine nutraceutico non è definito da alcun organo legislativo ed i prodotti che rientrano in questa categoria fanno parte dei così detti integratori alimentari.

Secondo la legge canadese, un prodotto nutraceutico può essere commercializzato sia come alimento, sia come farmaco. Infatti, le diciture "nutraceutico" e "alimento funzionale" non hanno alcuna distinzione giuridica; fanno entrambe riferimento ad "un prodotto isolato o purificato, ricavato da uno o più ingredienti alimentari, generalmente venduto sotto forma medicinale e non associato al cibo, del quale è scientificamente dimostrato l'effetto fisiologico o benefico nei confronti di certe malattie croniche".

Nel diritto statunitense, invece, come in Europa, il termine nutraceutico non ha alcun significato legislativo. Al contrario, in base agli ingredienti e alle diciture con cui viene commercializzato, un prodotto viene regolato come droga (prodotto naturale che contiene principi attivi farmacologici), integratore alimentare, ingrediente alimentare o alimento propriamente detto.

Il problema forte nella regolamentazione dei prodotti nutraceutici è che essi devono sottostare a requisiti di efficacia e sicurezza che non sempre sono

rispettati e, in mancanza di una legislazione *ad hoc*, ad oggi non si riescono ancora a capire quali essi possano essere.

Una seconda problematica è che c'è ancora confusione fra i membri della comunità scientifica su quali debbano essere gli *health claims* per integratori e nutraceutici. Diversi ricercatori europei hanno dichiarato in un documento di consenso scientifico (Scientific substantiation of *health claims*: Evidence-based nutrition. Elsevier Nutrition Journal – 2011) che il lavoro svolto da EFSA «non è appropriato per la valutazione di claims per gli alimenti» in quanto sarebbero stati assunti parametri idonei a misurare l'efficacia dei farmaci ma totalmente inadeguati ad appurare l'attività benefiche di sostanze alimentari. Pare quindi che il problema principale alla base delle incertezze dal punto di vista legislativo sia di tipo scientifico: come regolamentare prodotti per loro natura così distanti dai farmaci, eppure così promettenti dal punto di vista di alcuni risultati clinici?

Alcuni sostengono che tali prodotti dovrebbero poter vantare solo *claims* salutistici e nutrizionali, poiché sono prodotti che hanno effetto sulla salute e sulla prevenzione, più che sul trattamento della malattia.

Un protagonista importantissimo che non è ancora stato citato è sicuramente il consumatore che, oggi più che mai, grazie alla mole di informazioni che riesce a trovare grazie a canali di comunicazione tra i più disparati, si informa ed è sempre più consapevole della propria salute e della necessità di tutelare i suoi interessi. Il cittadino sente sempre crescente la necessità di capire quale possa essere effettivamente il valore terapeutico di tali prodotti e per far ciò si rivolge spesso a medici e farmacisti ma, ancora più di frequente, cerca informazioni autonomamente su internet nel tentativo di crearsi un'opinione di questo mondo in costante e rapida trasformazione.

Il risultato sfocia purtroppo in alcune occasioni in fenomeni di autocura che sono difficilmente controllabili da parte degli operatori sanitari, che hanno la difficoltà di far combaciare e coesistere la cura "tradizionale" fornita dal medico con quella "fatta in casa" che il consumatore, con l'aiuto della tecnologia, è convinto di darsi in modo efficace.

Una delle ragioni per cui quindi sarebbe indispensabile una regolamentazione puntuale è proprio quella di tutelare il consumatore e di guidarlo all'acquisto di un prodotto che sia effettivamente utile alla sua salute, sia in termini di sicurezza (abbattendo il rischio di effetti collaterali incrociati tra integratori, nutraceutici e farmaci) che di efficacia, fornendo una garanzia di vendita solo per i prodotti che sono effettivamente in grado di fornire un reale beneficio per la vita del paziente.

La distinzione che a nostro parere è indispensabile fare tra integratore alimentare e prodotto nutraceutico parte proprio dalla definizione che il Ministero della Salute dà di integratori alimentari:

“prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate.”

L'integratore alimentare quindi è proprio per definizione un prodotto che si limita a integrare la normale dieta e non vanta proprietà terapeutiche o curative.

Dalle nostre ricerche è emerso invece che il prodotto nutraceutico, per le sue caratteristiche intrinseche, agisce proprio andando a ripristinare o correggere alcune funzioni dell'organismo con veri e propri meccanismi molecolari.

Per questo motivo crediamo che debba esistere una differenza netta tra integrazione e prevenzione e che i due prodotti non debbano essere scambiati per prodotti simili, anche e soprattutto per il bene del consumatore.

Da parte sua, il Ministero della Salute si sta muovendo per cercare di far luce sull'argomento, organizzando convegni, conferenze e congressi, invitando i maggiori esperti del settore a dialogare tra loro e a fare ricerca e redigendo i Quaderni della Salute.

In particolare, nel Quaderno della Salute n. 25 - ottobre 2015 intitolato “Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione”, promosso in collaborazione con Expo 2015, troviamo un capitolo dedicato interamente alla Nutraceutica, intitolato “Dieta e nutraceutica”, nel quale si parla dell'importanza della dieta e dell'alimentazione come primo step per ottenere effetti benefici sulla salute dell'uomo, contribuendo fisiologicamente a ottimizzarne le funzioni.

La definizione di nutraceutico fornita in questo Quaderno è:

“E' da intendersi come nutraceutico un alimento che, grazie al contenuto di particolari costituenti, è in grado di rivendicare un effetto benefico svolto su una specifica funzione dell'organismo, in quanto riconosciuto scientificamente.”

L'effetto rivendicabile può arrivare quindi a riguardare anche la riduzione di un fattore di rischio di malattia. La colesterolemia rappresenta il paradigma del fattore di rischio che oggi può essere ridotto da specifici costituenti alimentari. Lo spazio di utilizzo dei nutraceutici è ampio e si posiziona nell'intervallo *beyond diet, before drug* e quindi nell'ampio spazio proprio della medicina di iniziativa, che può prevenire l'insorgenza di condizioni patologiche a carattere

cronico con l'adozione di un'alimentazione adeguata, di un'appropriata attività fisica e, ove vi siano esigenze di "ottimizzazione fisiologica", dell'integrazione con il nutraceutico più indicato, in un regime di nutraceutical care che dia un valore aggiunto a un'alimentazione corretta quali-quantitativamente sul piano nutrizionale, nel contesto di uno stile di vita sano e attivo.

Lo studio del profilo metabolico e del meccanismo d'azione del complesso delle sostanze attive che costituiscono un nutraceutico deve portare all'individuazione della forma farmaceutica opportuna che garantisca la massima biodisponibilità e a individuare il dosaggio necessario e la forma farmaceutica ottimale per la somministrazione. Questo consentirebbe, partendo da studi chimici e clinici, di sostanziare dal punto di vista scientifico l'efficacia e la sicurezza di un nutraceutico verso una determinata funzione organica.

Come indicato dai due grafici che seguono il nutraceutico si pone come anello di congiunzione tra integratore e farmaco ed è quindi quella via di mezzo necessaria tra integrazione e cura della patologia che per noi si

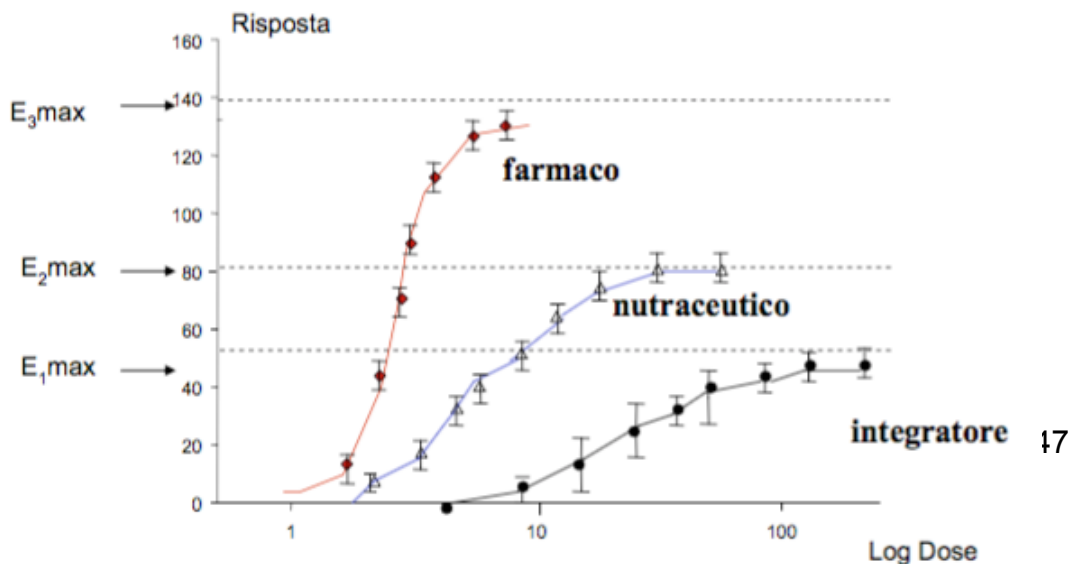
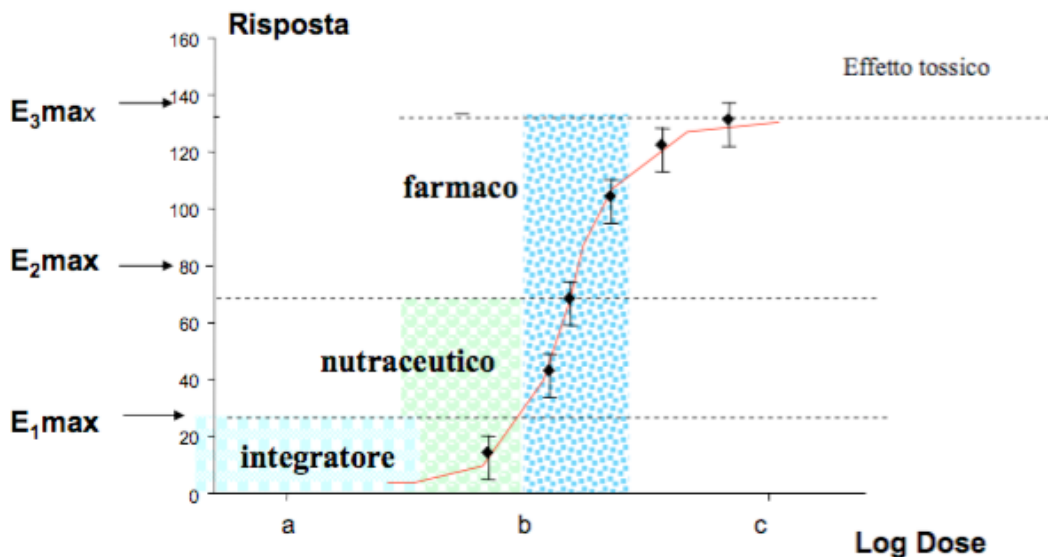


Grafico 1 e 2 Posizionamento del nutraceutico rispetto a farmaci e integratori

riassume perfettamente nella parola “prevenzione.”

3.2 Testimonianza del Dott. Filippo Ongaro

Con l'intento di capire meglio quale fosse il significato del termine “prevenzione” e quale potesse essere il reale utilizzo del prodotto nutraceutico in medicina, ci siamo rivolti al Dottor Filippo Ongaro che ci ha parlato anche di medicina preventiva.



Oltre ad intervenire a numerosi congressi nazionali ed esteri, il Dr. Ongaro è docente al Master in Space Physiology & Health presso il King's College di Londra, membro del Human Health & Performance Center della NASA e professore a contratto presso la Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università di Bologna. Egli è Vice Presidente dell'Accademia Funzionale del Fitness-Wellness-Antiaging, Vice Presidente dell'Associazione Medici Italiani Anti-Aging (AMIA) e membro delle seguenti associazioni scientifiche: American Academy of Anti-Aging Medicine, Institute for Functional Medicine, European Society of Preventive, Regenerative and Anti-Aging Medicine e ha ottenuto una certificazione dall'International School of Gynecological Endocrinology (ISGE). E' inoltre membro del Medical Advisory Board della Life Extension Foundation (Fort Lauderdale, USA). Oltre a dedicarsi all'attività clinica, il Dr. Ongaro è autore di numerosi libri divulgativi e collabora regolarmente con varie testate giornalistiche nazionali e con emittenti radiofoniche e televisive. E' Direttore Responsabile delle testate Casa di Vita e Divita Magazine.

All'inizio, qualche anno fa, il concetto di integratore era sostanzialmente legato all'utilizzo di alcuni nutrienti per una mirata funzione o era usato esclusivamente in ambito sportivo.

Il termine nutraceutico è nato con l'intento di apportare più chiarezza: fondendo “nutr-” che deriva da nutriente e “-ceutico” che deriva da farmaceutico si vuole rendere l'idea dell'uso del nutriente come farmaco, in modo da muoversi oltre il concetto di integratore, che va semplicemente ad integrare, per entrare in un nuova modalità di utilizzo. Il nutriente ha infatti effetti terapeutici preventivi e curativi, che esulano dalla necessità di integrare perché si ha una carenza alimentare, ma vanno mirati ad avere effetti su una condizione non fisiologica.

Una delle difficoltà più grandi che ha un medico nel curare un paziente nasce a monte, ovvero nello stabilire quando ha inizio una carenza di un determinato nutriente o composto presente fisiologicamente nell'organismo.

Parlando di medicina preventiva, infatti, il Dottor Ongaro sostiene che se i medici fossero in grado di anticipare e quindi prevenire la patologia essendo

in grado di individuare la carenza che la genera e colmandola con il giusto prodotto, si potrebbe essere in grado di anticipare e contrastare la patologia alla fonte, evitando inutili sofferenze al paziente e anche sprechi per il Sistema Sanitario Nazionale.

La nuova concezione della medicina dovrebbe quindi essere quella di andare a capire alla base le motivazioni che portano allo sviluppo di una determinata patologia, in modo da lavorare sulla prevenzione e non sulla cura.

Il nutraceutico, quindi, si inserisce in un'ottica nuova proiettata al futuro, dove il cittadino non è più paziente, ma consumatore e bada alla sua salute

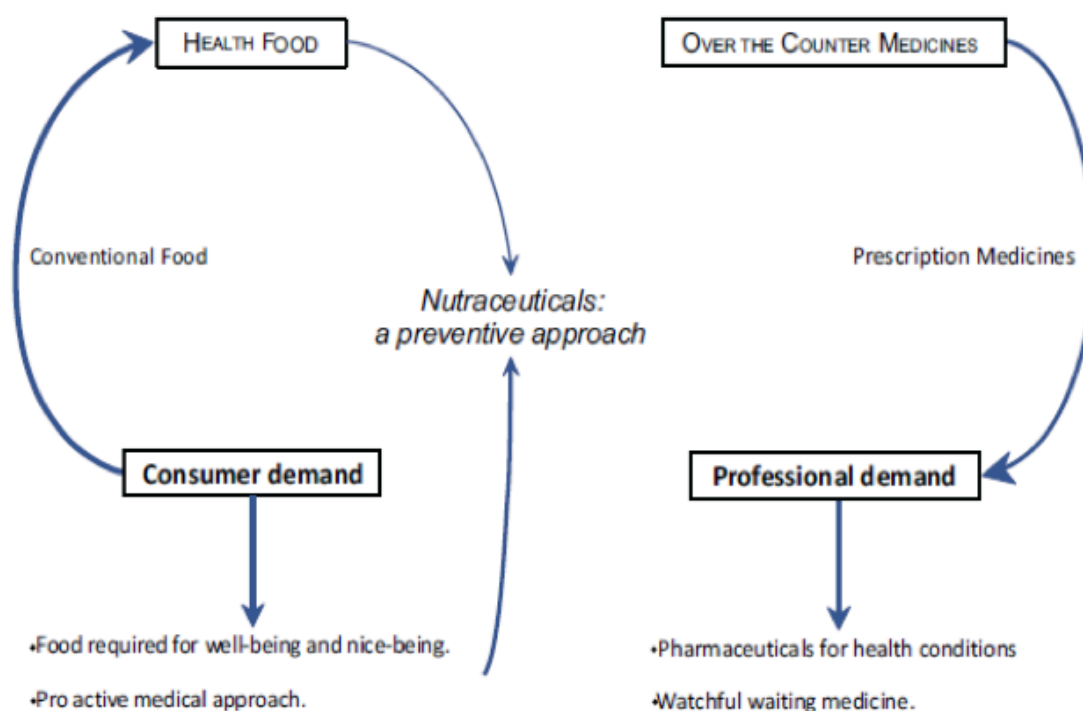


Figura 1 Differenze tra medicina tradizionale e medicina preventiva

insieme con il medico, avvalendosi di una dieta equilibrata e salutare in prima battuta e dei prodotti nutraceutici in seconda, che possono andare a lavorare anticipando la patologia e quindi risparmiando allo stesso l'utilizzo di un farmaco, con un risparmio sia in termini economici che in termini di potenziali effetti avversi e comorbidità.

Segnali di potenziali cambi di direzione arrivano anche dall'Ordine dei Medici, che ha riformulato il codice deontologico del 2014 inserendo l'articolo 76 e introducendo il concetto di medicina potenziativa, definendola come "l'insieme di approcci medici finalizzati a migliorare e a ottimizzare le capacità psicofisiche dell'organismo umano". Tutto ciò è ancora un po' nebuloso al momento e non ci sono corsi universitari o linee guida su come approcciarsi a tale medicina.

Il Dottor Ongaro ci parla poi anche di legislazione e ci conferma che le richieste di regolamentazione arrivano all'EFSA quotidianamente da parte sia dei consumatori che delle industrie, che richiedono garanzie di prodotti brevettabili prima di poter investire. La logica pare quindi essere di stampo economico: perché infatti investire su un prodotto nutraceutico senza la reale prospettiva di rientrare dell'investimento fatto, senza una copertura brevettuale e senza la legittimazione da parte del Ministero della Salute che, quando immesso sul commercio, il prodotto sia effettivamente efficace e sicuro?

L'industria del farmaco è quindi spinta a continuare sulla propria strada che è quella evidentemente del guadagno in campo farmaceutico, che è assicurato, a differenza del campo del nutraceutico che è ancora in via di sviluppo e non normato.

Per concludere, facciamo qualche considerazione in merito all'economia sanitaria e il Dottor Ongaro ci fa notare che l'approccio del Sistema Sanitario Nazionale ad oggi non pare essere per nulla lungimirante: si cerca di allontanare da noi un problema che prima o dopo ci si presenterà alla porta quando forse sarà già troppo tardi per poterlo gestire.

Il risparmio economico dato dalla prevenzione non è un concetto di facile comprensione, basti pensare che la spesa sanitaria si concentra per il 95-97% sugli ultimi anni di vita di un individuo, proprio perché deriva da un modo di pensare e di trattare il paziente che si basa sulla cura della patologia solo quando diagnosticata, appunto, e non sulla prevenzione. Se questo approccio dovesse cambiare sia da parte dei medici prescrittori che da parte dello Stato, si potrebbe pensare ad un nuovo Sistema Sanitario basato sul benessere dell'individuo e non sul trattamento di patologie già in atto.

3.3 Prevenzione, sostenibilità e potenziale diminuzione della spesa farmaceutica

L'impiego dei nutraceutici come attività preventiva e/o integrativa del regime terapeutico, potrebbe avere come risultato una migliore sostenibilità per il Sistema Sanitario Nazionale, oltre a fornire nuovi spazi e nuove occasioni di integrazione nel mercato del lavoro attuale.

In un quadro generale del mercato farmaceutico, pensando alle prospettive future, ci si interroga su quali saranno le figure chiave e gli *stakeholders* che lo influenzeranno maggiormente. La situazione attuale vede, in ordine di importanza, i medici come agenti di maggiore influenza, poiché sono coloro che hanno la libertà prescrittiva, seguiti poi dagli organi di governo e dai

contribuenti. Gli ultimi due attori, in termine di influenza, sono i *Key Opinion Leader* (KOL) e i pazienti.

Questa situazione, comunque, è destinata a cambiare e le previsioni future stimano un'importanza immutata dei medici, una diminuzione dell'importanza dei KOL e un'importanza e un'influenza sempre crescente dei pazienti e dei contribuenti. Essi, infatti, da una parte non pretendono più di essere trattati, ma di essere curati a 360 gradi e dall'altra pretendono che i prodotti utili alla loro salute siano a buon mercato e alla portata di tutte le tasche.

La percentuale della spesa sanitaria sul PIL ha raggiunto livelli insostenibili: i nuovi prodotti che vengono immessi sul mercato devono quindi aiutare a ridurre i costi del Sistema ed essere autorizzati al rimborso (gioco a perimetro costante). L'importanza del prodotto nutraceutico si evidenzia proprio parlando di costi sanitari in relazione al tipo di patologia. Basti pensare che il 70% dei costi sanitari sono determinati dalle patologie HONDA: *Hypertensive, Obese, Non-compliant, Diabetic, Asthmatic*, proprio le patologie legate all'aumento dell'aspettativa di vita per le quali i prodotti nutraceutici si sono dimostrati essere clinicamente efficaci.

Se l'intento è quello di spostarsi dalla medicina tradizionale alla medicina preventiva e dal promuovere farmaco al promuovere salute, questi prodotti potrebbero risultare molto utili nella riduzione dell'incidenza di tali patologie e potrebbero quindi risultare in un reale risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale.

Volendo definire il Market Access come

“Attività volta al superamento delle barriere (legali, istituzionali, scientifiche) che ostacolano o ritardano la disponibilità di un prodotto sul mercato al fine di migliorare i servizi ai pazienti e contribuire alla sostenibilità del sistema sanitario”

e comprendendo bene che al momento la Sanità è in grado, e nemmeno sempre, di rimborsare unicamente i farmaci salvavita, la nostra proposta di market access e rimborsabilità del nutraceutico in Italia si posizionerebbe in un'ottica, come abbiamo detto, di prevenzione, unita a una maggiore sostenibilità e potenziale diminuzione della spesa farmaceutica.

Con queste premesse e associati i dati clinici di sicurezza ed efficacia dei prodotti nutraceutici che dovrebbero essere accompagnati da una legislazione chiara e rassicurante in merito alla definizione, all'utilizzo e alle frasi di rischio da allegare nella fase di vendita del prodotto, ci siamo chiesti quali potessero essere i modi per lanciare il nutraceutico sul mercato italiano.

Più avanti ci occuperemo del nutraceutico in Italia in termini di presenza attuale sul mercato e sulle prospettive di vendita future.

In questo capitolo vogliamo invece soffermarci su quali possano essere le leve che dovrebbero spingere la Sanità verso l'ingresso del nutraceutico nel sistema di rimborsabilità, in ambito di terapia preventiva.

Prendendo come modello la sperimentazione CreG, promossa dalla Regione Lombardia, ci si rende conto che i malati cronici sono in costante aumento (circa 3,2 milioni in Lombardia nel 2013, pari al 31.8% della popolazione assistita) e rappresentano ben il 79.6% della spesa sanitaria per attività di ricovero e cura, specialistica ambulatoriale e consumo di farmaci.

L'aumento della fragilità e della cronicità sta determinando anche in Lombardia un considerevole aumento dei costi di gestione e questo richiede un adeguamento delle risposte assistenziali sia sul piano clinico, sia su quello organizzativo-gestionale. Intervenire oggi sulla "cronicità" significa rispondere ai bisogni di malati complessi, spesso anziani e nei quali incidono più patologie. Si tratta di malati che si rivolgono a numerosi specialisti e figure professionali, spesso senza una corretta integrazione della cura, causa di inutili ripetizioni diagnostiche o terapeutiche, con ripercussioni notevoli anche sul piano della spesa sanitaria.

il modello CReG (Chronic Related Group) è una modalità innovativa di presa in carico delle persone affette da malattie croniche, finalizzata ad assicurare la continuità del percorso assistenziale.

La sperimentazione riguarda alcune patologie croniche principali (BPCO, scompenso cardiaco, diabete, insufficienza renale cronica, ipertensione e cardiopatia ischemica) e coinvolge al momento attuale 63.475 pazienti (circa il 60% dei pazienti attesi) e 484 MMG (Medici di Medicina Generale). Obiettivo della sperimentazione è verificare se una organizzazione dell'assistenza territoriale su base budgetaria, simile quindi a quella dei DRG ospedalieri, può migliorare la qualità di cura (a risorse economiche sostanzialmente invariate), conseguentemente a una miglior presa in carico del paziente da parte del MMG.

Il modello CReG si fonda su quattro pilastri:

- ✚ un sistema di classificazione degli assistiti in funzione della cronicità, che identifica i pazienti affetti da patologie "croniche" tramite algoritmi che "leggono" i flussi informativi istituzionali (BDA, Banca Dati Assistito) utilizzando "traccianti" quali il consumo di farmaci, la specialistica ambulatoriale, i ricoveri e/o le esenzioni per patologia;
- ✚ un sistema di remunerazione che, in analogia col sistema dei DRG, assegna una tariffa ad ogni raggruppamento omogeneo di patologia (o pluripatologia). La cosiddetta tariffa di responsabilità è una quota predefinita di risorse che viene corrisposta a un unico soggetto gestore. In

analogia col sistema a DRG, la remunerazione è, quindi, predefinita e corrisposta al gestore per la presa in carico territoriale del paziente;

- ✚ il Piano Assistenziale Individuale, che tiene conto delle co-morbilità e degli scenari “reali” di consumo descritti da un “Elenco Prestazioni Attese” (EPA), periodicamente fornito dall’ASL al gestore per ogni Classe CReG;
- ✚ una modalità di presa in carico omnicomprensiva dei malati cronici. Il CReG prevede la gestione attiva dei pazienti attraverso un nuovo soggetto gestore individuato dall’ASL (oggi cooperative di MMG), che si occupa di coordinare e di vigilare sul percorso di diagnosi e cura definito nei Piani Assistenziali Individuali.

Quello della Lombardia non è l’unico caso di presa in carico del paziente cronico, che viene curato non più singolarmente dai medici specialisti, ma a 360 gradi dalla regione stessa, che individua le necessità di ciascuno e se ne fa carico in toto, valutando e preparando un budget fatto su misura per ogni singolo cittadino.

Anche la Regione Veneto, infatti, ha mutuato dalla Scuola di Sanità pubblica della Johns Hopkins, il modello ACG (Adjusted Clinical Groups), maturato in più di 35 anni di attività con medici, infermieri e sistemi sanitari di tutto il mondo. ACG è utilizzato in 18 paesi del mondo e da numerosi paesi europei tra cui la Svezia, la Spagna e la Germania e parte dal principio base che sono le malattie e la loro distribuzione a costituire i determinanti principali dei bisogni della popolazione.

Sono proprio notizie di questi mesi i provvedimenti che vedono coinvolte anche molte altre regioni italiane (Lazio, Toscana, Abruzzo, Emilia-Romagna, ecc) nel cosiddetto Disease Management, che ha come obiettivo la presa in carico del paziente cronico con malattie cardiocircolatorie, respiratorie e diabete.

In quest’ottica, e ricordandoci la medicina preventiva e le prospettive di influenza del cittadino per il futuro, la nostra proposta sarebbe quella di inserire il prodotto nutraceutico all’interno del budget pensato per il cittadino, in un’ottica di rimborso del percorso terapeutico, più che della singola prestazione, insieme a reali e benefici consigli sull’alimentazione, la dieta e l’attività sportiva, così da fornire un vero e proprio approccio preventivo alle patologie HONDA, o patologie del benessere.

CAPITOLO 4

4.1 Percezione della nutraceutica da parte di consumatori, medici e farmacisti.

Al fine di valutare la percezione comune dei nutraceutici, rispetto ai più noti integratori alimentari, abbiamo realizzato tre distinti questionari: uno diretto ai consumatori, uno rivolto ai medici (generici e specialisti) e uno per i farmacisti. Con i nostri questionari abbiamo voluto valutare non solo la percezione del nutraceutico/integratore alimentare, ma anche il beneficio che i consumatori traggono dal loro utilizzo o le fasce che prevalentemente ne fanno uso, insieme ad altre informazioni legate al loro utilizzo. Nel questionario indirizzato ai medici, abbiamo voluto indagare anche quali sono i benefici e rischi più probabili, secondo il loro punto di vista. Con il questionario indirizzato ai farmacisti abbiamo voluto ottenere maggiori informazioni riguardo ai dati di vendita e ai profili degli acquirenti che si rivolgono a questa tipologia di prodotti.

Abbiamo diffuso i nostri questionari sia in versione cartacea, distribuendoli direttamente a medici, consumatori e nelle farmacie, sia online diffondendoli sui principali Social Network.

Sondaggio Consumatori

Su 438 intervistati (63% donne e 37%uomini) di età compresa tra i 14 e i 68 anni e differente estrazione sociale e grado di istruzione (prevalentemente insegnanti, impiegati, operai, studenti, commercianti, ricercatori, liberi professionisti), ben l'88,7% ha dichiarato di conoscere gli integratori alimentari e solo il 21% dice di conoscere anche i nutraceutici. Il 42% dei consumatori conosce gli integratori alimentari grazie a pubblicità in TV o su giornali, mentre solo il 17,1% dice di averli acquistati su parere medico. Il 68,9% degli intervistati ha utilizzato almeno una volta un integratore alimentare, ma la maggior parte (74,8%) afferma di averlo acquistato senza una prescrizione medica. La farmacia è il canale principale cui i consumatori si affidano (circa il 70%) per acquistare integratori o nutraceutici, nonostante la loro presenza in appositi scaffali nella grande distribuzione. Il 71% dichiara di aver ricevuto un beneficio nella vita quotidiana; la metà degli intervistati acquista integratori in periodi di aumentato del fabbisogno (ad esempio gravidanza, stress, aumento dell'attività psico-fisica), il 17% ne fa uso quotidianamente per favorire il proprio stato generale di salute e una minoranza, circa il 7%, utilizza integratori ad esempio in concomitanza con attività sportiva. In generale non

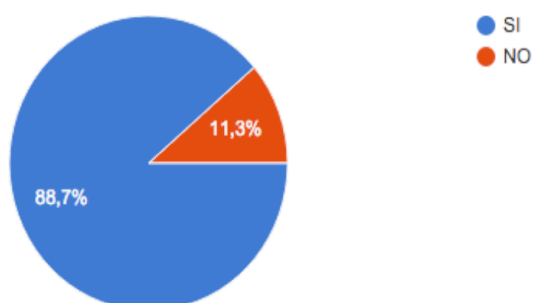
si è evinto un uso costante degli integratori, ma saltuario o ciclico (solo il 10% utilizza costantemente integratori).

Tra coloro che conoscono i nutraceutici (21,7%), il 91,5% dichiara di non averli acquistati in seguito a consiglio medico e principalmente in farmacia o al supermercato.

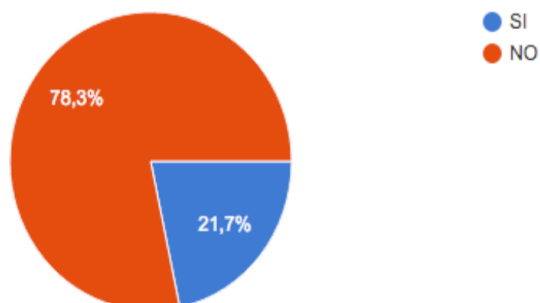
Nonostante la maggior parte dei consumatori abbia dichiarato di non conoscere i nutraceutici, alla domanda “quali integratori hai utilizzato?” (nella prima sezione del questionario riguardante gli integratori alimentari), una considerevole fetta ha citato nomi di prodotti che sono a tutti gli effetti nutraceutici. Gran parte degli intervistati che sostengono di non conoscere i nutraceutici, quindi, ha una maggior percezione del termine “integratore alimentare” piuttosto che “nutraceutico” e tende ad identificare i prodotti nutraceutici come integratori alimentari.

Un altro dato interessante estrapolato dal nostro sondaggio è che una grande fetta di intervistati, ben il 76,5%, ritiene che un’eventuale rimborsabilità (in fascia A) di tutti i prodotti nutraceutici ed integratori alimentari sia utile. Infine, solo il 53% dei consumatori ritiene eticamente corretta la distribuzione di integratori e nutraceutici su larga scala e preferiscono, pertanto, affidarsi alle farmacie.

CONOSCE GLI INTEGRATORI ALIMENTARI?



CONOSCE I PRODOTTI NUTRACEUTICI?



Ritenderebbe utile la prescrizione su ricetta rossa con rimborsabilità di integratori alimentari e nutraceutici? (fascia A)

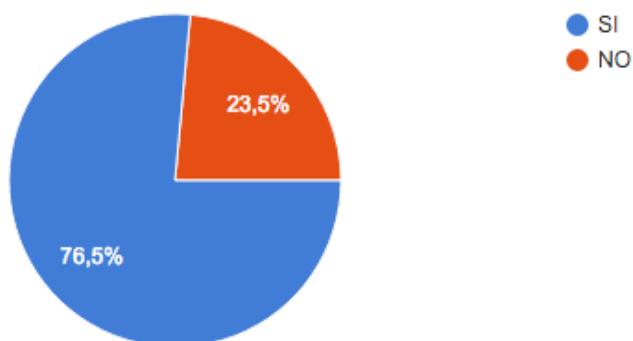
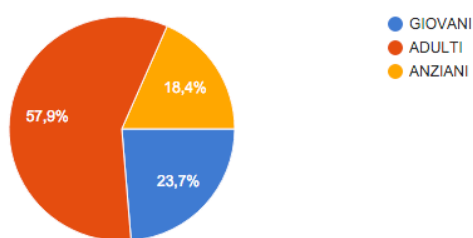


Figura 1 Sondaggio consumatori. Conoscenza degli integratori Vs nutraceutici. Opinione comune su una eventuale rimborsabilità in fascia A di integratori e nutraceutici

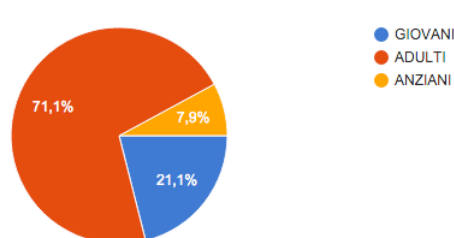
Sondaggio Farmacisti

Dal sondaggio condotto tra i farmacisti (43 partecipanti) abbiamo potuto constatare che gli integratori alimentari e i nutraceutici vengono prevalentemente acquistati da adulti, seguiti da giovani e anziani. Le consumatrici donne prevalgono nettamente rispetto agli uomini sia nell'acquisto di integratori alimentari che di nutraceutici. Infatti, le donne rappresentano circa il 70% dei consumatori che si recano in farmacia per acquistare integratori alimentari o nutraceutici. Secondo i farmacisti intervistati, sia gli integratori che i nutraceutici sono prevalentemente consigliati da un medico (62,2% integratori e 59,5% nutraceutici), in contrasto con quanto dichiarato dai consumatori che hanno, invece, sostenuto che raramente i prodotti gli siano stati suggeriti da un medico. I farmacisti tendono spesso a consigliare di loro iniziativa sia integratori alimentari che nutraceutici e la quasi totalità dei clienti è propensa ad acquistare prodotti appartenenti ad entrambe le categorie.

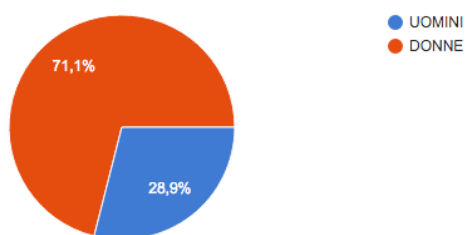
CHE FASCIA D'ETA' PREVALENTEMENTE ACQUISTA INTEGRATORI?



CHE FASCIA D'ETA' PREVALENTEMENTE ACQUISTA NUTRACEUTICI?



CHI PREVALENTEMENTE ACQUISTA INTEGRATORI?



CHI PREVALENTEMENTE ACQUISTA NUTRACEUTICI?

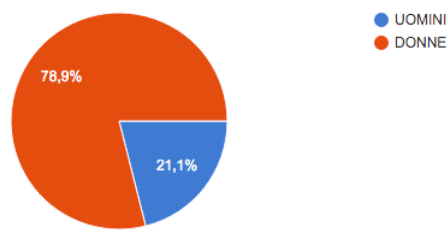


Figura 2. Questionario farmacisti. Prevalenza fasce d'età e genere di chi acquista integratori e nutraceutici.

Un altro dato interessante emerso dal nostro sondaggio è che il margine di guadagno su integratori alimentari e nutraceutici è alto, dato coerente con l'enorme fatturato registrato con queste categorie di prodotti e un mercato in enorme espansione.

COM'E' IL MARGINE DI GUADAGNO RISPETTO AL FARMACO?

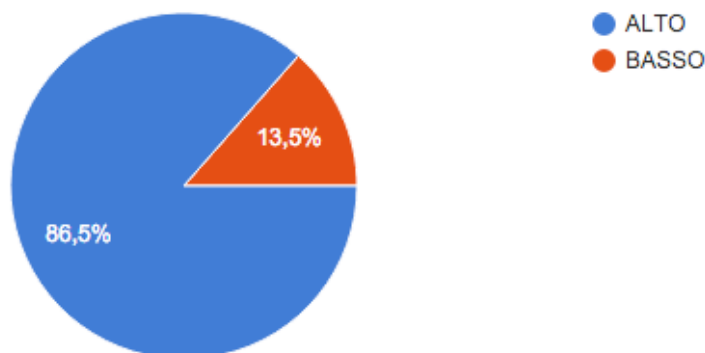


Figura 3. Sondaggio farmacisti. Margine di guadagno degli integratori.

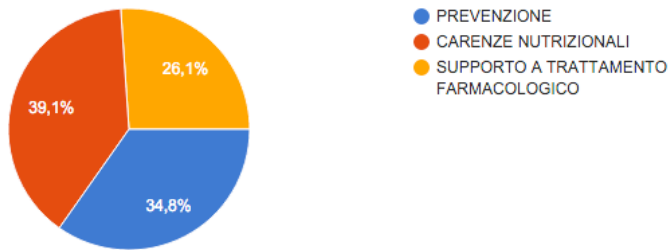
Sondaggio Medici

56 medici di tutta Italia hanno collaborato al nostro studio, compilando lo specifico questionario a loro rivolto. Dal sondaggio si può constatare che mentre il 72,7% prescrive integratori alimentari, solo il 38,2% prescrive anche nutraceutici ed entrambe le categorie sostengono di prescriberli "ogni tanto". I medici tendono a prescrivere integratori o nutraceutici sia in casi di carenze nutrizionali, sia come supporto al trattamento farmacologico o come prevenzione per determinate patologie. Mentre gli integratori alimentari sono mirati ad una specifica carenza (il 48,9% li consiglia in casi di specifica carenza), i nutraceutici vengono più frequentemente prescritti perchè mirati ad un determinato disturbo o patologia (il 52,4% li prescrive a questo scopo).

La maggior parte dei medici intervistati ha dichiarato che i principali benefici riscontrati sono sia un miglioramento effettivo dello stato di salute sia, in alcuni casi, un miglioramento soggettivo dello stato di salute percepito dal paziente (effetto placebo). Tra i principali rischi messi in evidenza dai medici bisogna fare una distinzione tra i rischi dati dalla prescrizione di queste sostanze e i rischi, invece, dati dall'acquisto incontrollato. Infatti, mentre non vi sono particolari controindicazioni nell'utilizzo di integratori alimentari o nutraceutici, se prescritti da un medico, ci sono rischi (anche potenzialmente gravi) dati dall'autoprescrizione o dalla prescrizione da parte di personale non competente (personal trainer, passaparola etc..) come intolleranze, allergie,

sovraccarico epatico e renale. Per quanto riguarda la rimborsabilità in fascia A di integratori alimentari e farmaci, il 61,8% dei medici non ritiene utile una rimborsabilità degli integratori alimentari, mentre il 56% ritiene utile una collocazione dei nutraceutici in fascia A.

IN CHE CONDIZIONI PRESCRIVE NUTRACEUTICI?



QUALI CLASSI DI NUTRACEUTICI CONSIGLIA?

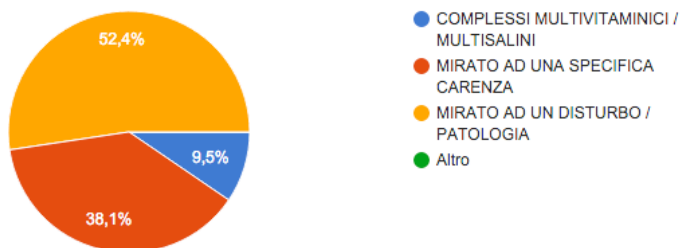


Figura 4. Sondaggio medici. Condizioni in cui sono prevalentemente prescritti nutraceutici e classi consigliate.

Nel rispetto della sua privacy ed in forma totalmente anonima, chiediamo cortesemente la sua collaborazione, rispondendo a delle brevi domande.

Lo scopo di questo questionario è sondare la conoscenza e la percezione degli integratori alimentari e della Nutraceutica da parte dei consumatori.

Barri con una crocetta la risposta che rispecchia il suo pensiero (una sola scelta).

Scriva qui la sua età, sesso e professione.

Età:

Sesso:

Professione:

SEZIONE 1: INTEGRATORI ALIMENTARI

1. Conosce gli integratori alimentari? (SE LA SUA RISPOSTA E' NO, NON PROSEGUA E VADA ALLA SEZIONE "NUTRACEUTICI")

- a. SI
- b. NO

2. Da chi ha sentito parlare più frequentemente di integratore alimentare?

- a. MEDICO
- b. FARMACISTA
- c. FAMILIARI / AMICI
- d. TV / GIORNALI / PUBBLICITA' VARIA
- e. Altro:

3. Ha mai utilizzato un integratore alimentare?

- a. SI
- b. NO

4. Se sì, quale?

.....

5. Lo ha acquistato su prescrizione medica?

- a. SI
- b. NO

6. Dove lo ha acquistato?

- a. FARMACIA
- b. SUPERMERCATO
- c. INTERNET
- d. MAI ACQUISTATO
- e. Altro:

7. Le è parso di trarre beneficio nella sua vita quotidiana?

- a. SI
- b. NO

8. Quando ricorre all'utilizzo di integratori alimentari?

- a. IN PERIODI DI AUMENTO DEL FABBISOGNO (AD ESEMPIO GRAVIDANZA/ STRESS/AUMENTO DELL' ATTIVITÀ PSICO-FISICA)
- b. QUOTIDIANAMENTE, PER FAVORIRE IL MANTENIMENTO GENERALE DEL SUO STATO DI SALUTE
- c. MAI
- d. Altro:

9. Con che frequenza, se li usa, assume integratori alimentari?

- a. COSTANTEMENTE
- b. CICLICAMENTE
- c. SALTUARIAMENTE
- d. MAI

10. Ha mai evitato l'assunzione di integratori alimentari perché le sembrano inefficaci?

- a. SI
- b. NO
- c. DIPENDE DAL TIPO DI INTEGRATORE

11. Ha mai evitato l'assunzione di integratori alimentari per il costo eccessivo?

- a. SI
- b. NO

12. Riterrebbe utile la prescrizione su ricetta rossa con rimborsabilità?

- a. SI
- b. NO

13. Ritiene eticamente corretta la distribuzione di integratori alimentari su larga scala (supermercato)?

- a. SI
- b. NO

SEZIONE 2: NUTRACEUTICI

1. Conosce i prodotti nutraceutici? (SE LA SUA RISPOSTA E' NO, NON PROSEGUA LA COMPILAZIONE DI QUESTA SEZIONE)
- SI
 - NO
2. Da chi ha sentito parlare più frequentemente di nutraceutici?
- MEDICO
 - FARMACISTA
 - FAMILIARI / AMICI
 - TV / GIORNALI / PUBBLICITA' VARIA
 - Altro:
3. Ha mai utilizzato un prodotto nutraceutico?
- SI
 - NO
4. Se sì, quale?
-
5. Lo ha acquistato su prescrizione medica?
- SI
 - NO
6. Dove lo ha acquistato?
- FARMACIA
 - SUPERMERCATO
 - INTERNET
 - MAI ACQUISTATO
 - Altro:
7. Le è parso di trarre beneficio nelle sua vita quotidiana?
- SI
 - NO
8. Quando ricorre all'utilizzo nutraceutici?
- IN PERIODI DI AUMENTO DEL FABBISOGNO (AD ESEMPIO GRAVIDANZA/ STRESS/AUMENTO DELL'ATTIVITÀ PSICO-FISICA)
 - QUOTIDIANAMENTE, PER FAVORIRE IL MANTENIMENTO GENERALE DEL SUO STATO DI SALUTE
 - MAI
 - Altro:
9. Con che frequenza, se li usa, assume nutraceutici?
- COSTANTEMENTE
 - CICLICAMENTE
 - SALTUARIAMENTE
 - MAI
10. Ha mai evitato l'assunzione di nutraceutici perché le sembrano inefficaci?
- SI
 - NO
 - DIPENDE DAL TIPO DI NUTRACEUTICO
11. Ha mai evitato l'assunzione di nutraceutici per il costo eccessivo?
- SI
 - NO
12. Riterrebbe utile la prescrizione su ricetta rossa con rimborsabilità?
- SI
 - NO
13. Ritiene eticamente corretta la distribuzione di nutraceutici su larga scala (supermercato)?
- SI
 - NO

La ringraziamo per il tempo dedicatoci e per il prezioso contributo.

Nel rispetto della sua privacy ed in forma totalmente anonima, chiediamo cortesemente la sua collaborazione, rispondendo a delle brevi domande. Lo scopo di questo questionario è sondare la conoscenza e la percezione della Nutraceutica da parte dei farmacisti.

Barri con una crocetta la risposta che rispecchia il suo pensiero (una sola scelta).

Scriva qui la sua età e sesso

Età:

Sesso:

SEZIONE 1: INTEGRATORI ALIMENTARI

SEZIONE 2: NUTRACEUTICI

1. Che fascia d'età prevalentemente acquista **integratori alimentari**?

- a. GIOVANI
- b. ADULTI
- c. ANZIANI

1. Che fascia d'età prevalentemente acquista **nutraceutici**?

- a. GIOVANI
- b. ADULTI
- c. ANZIANI

2. Chi prevalentemente acquista **integratori alimentari**?

- a. UOMINI
- b. DONNE

2. Chi prevalentemente acquista **nutraceutici**?

- a. UOMINI
- b. DONNE

3. In farmacia ricevete più richieste con indicazione medica o su richiesta diretta del paziente?

- a. INDICAZIONE MEDICA
- b. RICHIESTA DIRETTA DEL PAZIENTE

3. In farmacia ricevete più richieste con indicazione medica o su richiesta diretta del paziente?

- a. INDICAZIONE MEDICA
- b. RICHIESTA DIRETTA DEL PAZIENTE

4. Lo consiglia mai di sua iniziativa?

- a. SI
- b. NO

4. Lo consiglia mai di sua iniziativa?

- a. SI
- b. NO

5. I clienti sono propensi a comprarli?

- a. SI
- b. NO

5. I clienti sono propensi a comprarli?

- a. SI
- b. NO

6. Quali sono le classi di **integratori alimentari** più vendute nella sua farmacia?

.....

6. Quali sono le classi di **nutraceutici** più vendute nella sua farmacia?

.....

7. Com'è il margine di guadagno rispetto al farmaco?

- a. ALTO
- b. BASSO

7. Com'è il margine di guadagno rispetto al farmaco?

- c. ALTO
- d. BASSO

8. Qual è per lei la differenza tra nutraceutico e integratore alimentare?

.....

La ringraziamo per il tempo dedicatoci e per il prezioso contributo.

Figura 6. Sondaggio rivolto ai farmacisti.

Nel rispetto della sua privacy ed in forma totalmente anonima, chiediamo cortesemente la sua collaborazione, rispondendo a delle brevi domande.

Lo scopo di questo questionario è sondare la conoscenza e la percezione della Nutraceutica e degli Integratori alimentari da parte dei medici.

La ringraziamo per il tempo dedicatoci e per il prezioso contributo.

Barri con una crocetta la risposta che rispecchia il suo pensiero (una sola scelta).

Scriva qui la sua età, sesso e specializzazione

Età:

Sesso:

Specializzazione:

SEZIONE 1: INTEGRATORI ALIMENTARI

1. Prescrive **integratori alimentari**?
 - a. SI
 - b. NO (in questo caso vada direttamente alla sezione 2)
2. Se sì, con che frequenza?
 - a. FREQUENTEMENTE
 - b. OGNI TANTO
 - c. IN CASI ECCEZIONALI
 - d. MAI
3. In che condizioni li prescrive?
 - a. PREVENZIONE
 - b. CARENZE NUTRIZIONALI
 - c. SUPPORTO A TRATTAMENTO FARMACOLOGICO
4. Quali classi di **integratori alimentari** consiglia?
 - a. COMPLESSI MULTIVITAMINICI / MULTISALINI
 - b. MIRATO AD UNA SPECIFICA CARENZA
 - c. MIRATO AD UN DISTURBO / PATOLOGIA
 - d. Altro:
5. Quali benefici riscontra?
 - a. MIGLIORAMENTO EFFETTIVO DELLO STATO DI SALUTE
 - b. MIGLIORAMENTO SOGGETTIVO DELLO STATO DI SALUTE (PERCEPITO DAL PAZIENTE)
 - c. MAGGIOR EFFICACIA DELLA TERAPIA TRADIZIONALE
 - d. Altro:
6. Quali rischi ritiene possibili?
.....
7. Ritiene utile una possibile rimborsabilità dello stesso?
 - a. SI
 - b. NO
8. Qual è per lei la differenza tra nutraceutico e integratore alimentare?

SEZIONE 2: NUTRACEUTICI

1. Prescrive **nutraceutici**?
 - a. SI
 - b. NO (in questo caso non prosegua il questionario)
2. Se sì, con che frequenza?
 - a. FREQUENTEMENTE
 - b. OGNI TANTO
 - c. IN CASI ECCEZIONALI
 - d. MAI
3. In che condizioni li prescrive?
 - a. PREVENZIONE
 - b. CARENZE NUTRIZIONALI
 - c. SUPPORTO A TRATTAMENTO FARMACOLOGICO
4. Quali classi di **nutraceutici** consiglia?
 - a. COMPLESSI MULTIVITAMINICI / MULTISALINI
 - b. MIRATO AD UNA SPECIFICA CARENZA
 - c. MIRATO AD UN DISTURBO / PATOLOGIA
 - d. Altro:
5. Quali benefici riscontra?
 - a. MIGLIORAMENTO EFFETTIVO DELLO STATO DI SALUTE
 - b. MIGLIORAMENTO SOGGETTIVO DELLO STATO DI SALUTE (PERCEPITO DAL PAZIENTE)
 - c. MAGGIOR EFFICACIA DELLA TERAPIA TRADIZIONALE
 - d. Altro:
6. Quali rischi ritiene possibili?
.....
7. Ritiene utile una possibile rimborsabilità dello stesso?
 - a. SI
 - b. NO

Figura 7. Sondaggio rivolto ai medici.

4.2 Intervista alla Dott.ssa Daniela Gallo, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo.

Perché si dovrebbe usare un nutraceutico? Perché un nutraceutico, che ha una provata efficacia, non deve essere regolamentato come farmaco?

Nella definizione stessa di nutraceutica è compreso il termine “farmaceutica”, per cui direi piuttosto che è importante suddividere gli Alimenti Funzionali e i nutraceutici effettivamente utili per le funzionalità organiche, dai prodotti che attualmente non hanno un’efficacia provata. Parte degli Integratori, in effetti, è regolamentata dall’Aifa, ad esempio quelli a base di ferro. La rimborsabilità della prescrizione porta a preferire ad esempio prodotti come Ferrograd, che è in fascia A, versus Sideral, che è un ottimo prodotto ma si trova in fascia C. La scelta finale va comunque cucita sulle caratteristiche del singolo paziente (possibilità economiche, specifiche esigenze di salute etc..).

Come utilizza nella sua pratica i nutraceutici?

Consiglio integratori vitaminici o minerali in caso di carenze nutrizionali o condizioni di aumentato fabbisogno. In generale, una corretta alimentazione supplisce ai fabbisogni nutrizionali; tuttavia esistono condizioni di aumentato fabbisogno, o specifiche patologie, che rendono necessario o consigliato l’utilizzo di integratori sia singolarmente sia in supporto alla terapia tradizionale. Nello specifico, in Endocrinologia, la letteratura supporta l’utilizzo di integratori a base di Iodio per favorire lo sviluppo cognitivo nel feto. Nell’orbitopatia basedowiana lieve, si prescrivono integratori a base di Selenio. Dopo interventi di chirurgia bariatrica, si consigliano integratori multisalini.

Qual è il rischio maggiore, a suo avviso, che c’è in Italia oggi sul tema nutraceutici?

I Personal Trainer, perché si sostituiscono al medico senza aver alcun titolo valido per farlo e prescrivono integratori iperproteici che possono provocare alterazioni metaboliche e dell’equilibrio energetico fino a, nei casi peggiori, nefropatia. Un altro problema è l’acquisto incontrollato nei supermercati di prodotti contenenti alte concentrazioni di Iodio (alghe, Iodio, derivati degli ormoni tiroidei) che provocano tiroidite distruttiva con tireotossicosi.

Le capita di avere a che fare con informatori? Chi sono e come si avvicinano?

Ho quotidianamente a che fare con informatori scientifici che si occupano di promuovere nutraceutici. Si avvicinano con valido materiale scientifico a supporto, anche se la parola “nutraceutico” è più pronunciata ai congressi che in corsia. Noi sappiamo cosa sono, pertanto l'informatore tende a parlare direttamente del prodotto specifico.

4.3 Analisi del fenomeno di crescita in Italia, posizionamento sul mercato salutistico e prevenzione

Le sfide alle quali le aziende del settore farmaceutico vengono sottoposte sono sempre più impegnative: dalla crisi economica, ai farmaci contraffatti, fino ai problemi causati dalla competizione globale. Ricordiamo, infatti, che molti colossi del settore farmaceutico hanno visto scadere negli ultimi 15 anni, i brevetti dei brand che maggiormente hanno contribuito alla loro crescita e al loro successo. Questo ha determinato un cambiamento drastico di quelle che sono state fino a pochi anni fa, le leggi che hanno governato il mercato farmaceutico. I farmaci generici sono entrati in poco tempo a far parte dei principali protagonisti di tale mercato. I farmaci *brand* hanno dovuto imparare a competere e a relazionarsi con loro. Considerando il mercato italiano, le nuove riforme in ambito sanitario, hanno contribuito a modificare ulteriormente il mercato farmaceutico, introducendo la vendita dei farmaci OTC e SOP attraverso nuovi canali di vendita, quali le parafarmacie e i corner nei iper/supermercati.

Nonostante le continue pressioni da parte delle autorità del settore farmaceutico, i *driver* macroeconomici e demografici si dimostrano a favore delle società farmaceutiche. L'invecchiamento della popolazione e lo stile di vita poco sano, hanno portato ad un incremento delle patologie croniche. Le terapie mediche sono lungi dall'essere perfette e vi sono ampi margini di innovazione. I farmaci per le patologie oncologiche, quelle autoimmunitarie e il diabete rimangono le aree con i più elevati tassi di crescita sul mercato.

Come scrivono W.Chan Kim e Renée Mauborgne nel loro libro "Strategia Oceano Blu", le aziende per aumentare i profitti e cogliere nuove opportunità di crescita, devono dar vita ai così detti oceani blu, sfuggendo le trappole dei mercati soprassaturi (Oceani rossi). Oggi giorno non basta più investire solo nella Ricerca per scoprire nuove molecole dalle quali brevettare nuovi farmaci o investire in nuove tecnologie, ma è importante scoprire nuovi *fields* nei quali riversare le proprie energie e i propri capitali. Il mercato farmaceutico, come del resto tutto il mercato in generale, assume ritmi sempre più veloci e competitivi e le industrie farmaceutiche se non volgono lo sguardo verso nuovi orizzonti, corrono il pericolo di rimanere intrappolate in dinamiche obsolete e controproducenti.

L'evoluzione del concetto di salute e benessere ha portato allo sviluppo di segmenti trasversali e la domanda di prodotti per la salute continua sempre più a crescere e a pesare sulla domanda. In questo contesto si inseriscono nuovi prodotti tra i quali emerge il settore dei nutraceutici, che delinea nuovi confini (Fig.1) (o amplia gli obiettivi), attraendo nuovi *player*.

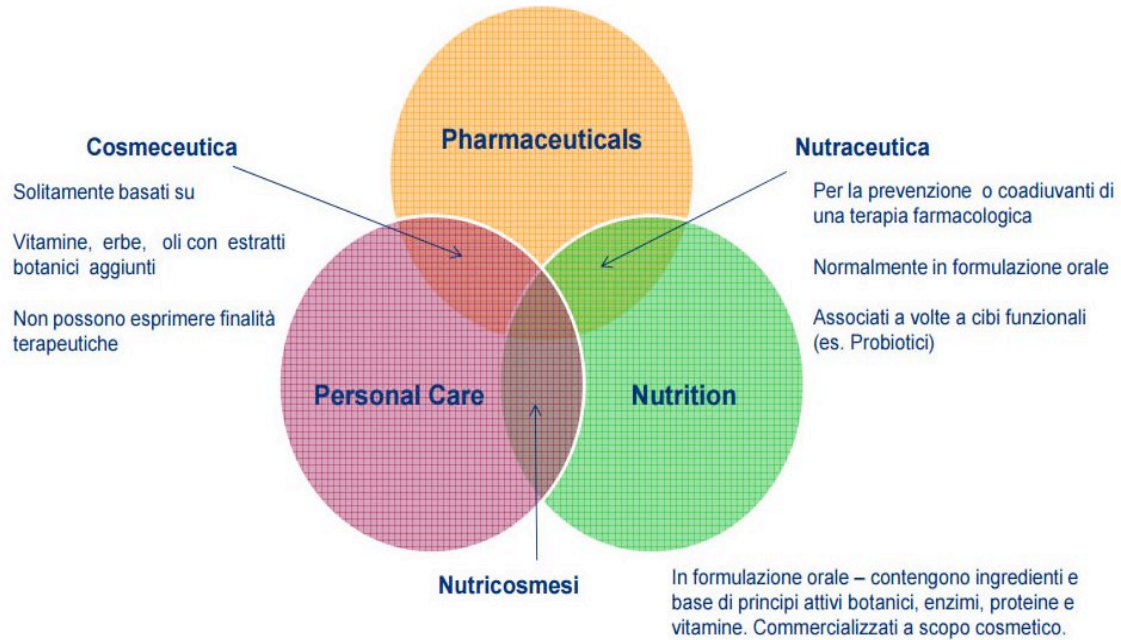


Figura 1

Come possiamo osservare nella Fig. 2, la Nutraceutica è parte di un ampio *continuum* nel mercato nutrizionale.



Figura 2







Il mondo della nutraceutica potrebbe rappresentare un nuovo oceano blu, ovvero un nuovo spazio di mercato incontestato dove poter pescare nuove opportunità di guadagno, evitando lo scontro con la concorrenza e dove le regole del gioco sono ancora tutte da inventare.

«Il **comparto nutraceutico**» ha spiegato Lorenzo Brambilla, *director Consumer health di Ims*: «si caratterizza per un approccio competitivo focalizzato da una parte sull'innovazione di prodotto e dall'altra sulla comunicazione. E' dunque un mercato che cresce perché questi prodotti sono spesso utilizzati in associazione alle terapie o come strumento di prevenzione, tendenza che ha implicazioni importanti nella sfera comunicativa tra medico, farmacista e paziente». (Federfarma.it, 06/2015, <https://www.federfarma.it/Edicola/Ultime-notizie/17-06-2015-00-19-21.aspx>). A scopo di analisi multi country, l'*ims health* definisce il segmento della nutraceutica, come l'insieme dei prodotti OTC non registrati e in forma ORALE.

I Canali di vendita, ove non altrimenti specificato, comprendono i canali farmacia, parafarmacia e corner della grande distribuzione.

Questa definizione è applicabile a (Fig.3):
Austria, Belgio, Francia, Italia, Germania e Svizzera inclusi nell'analisi.

Spesa pro capite - €

	Retail Totale (ex MNF)	OTC Totale PP*	Nutraceutici PP*
	366	106	21
	299	90	12
	179	93	41
	267	92	33
	271	112	33
	400	144	21

La spesa pro capite evidenzia la maturità del mercato italiano. La spesa relativa al segmento OTC è simile o leggermente inferiore a Francia o Germania mentre i consumatori italiani esprimono una chiara propensione all'utilizzo dei prodotti nutraceutici.

* Prezzo al Pubblico



IMS Health Consumer Health Source: IMS Pharmatrend International - Midas MAT Dec 14

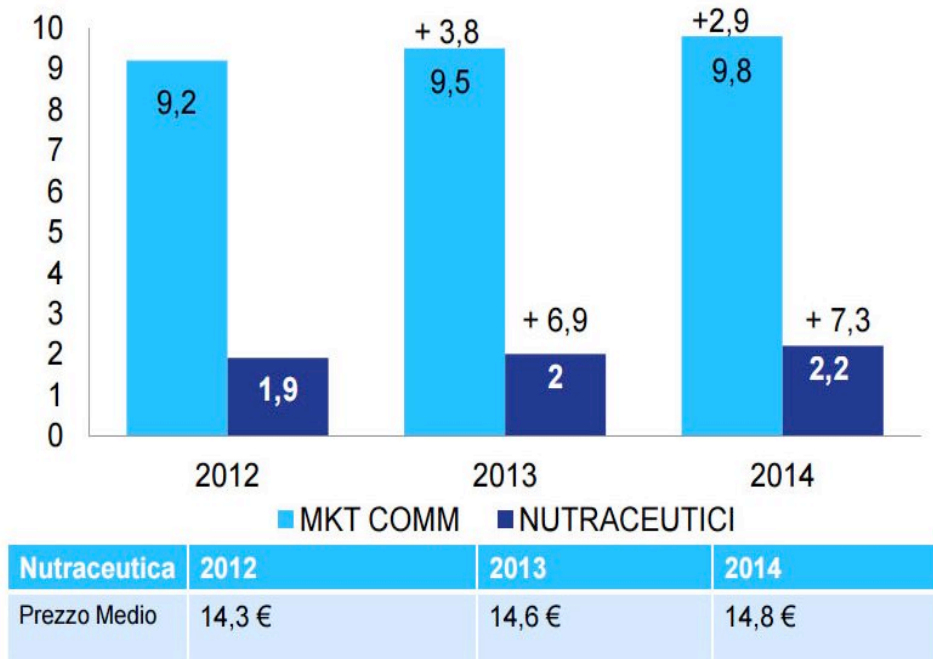
Figura 3

La spesa pro capite media di questi Paesi è di 27 Euro, di cui la più alta è in Italia con 41 Euro e la più bassa in Francia con 12 Euro.

L'Italia si pone quindi come la nazione che maggiormente acquista ed utilizza prodotti nutraceutici.

I dati presentati da *Ims Health* in occasione del III Nutraceutica Forum (Milano) riportano che la spesa sostenuta dalla popolazione italiana per i nutraceutici ha raggiunto nel 2014, i **2,4 miliardi** di euro, con una crescita dell'8,2% rispetto al 2013, ponendosi prima in classifica tra i Paesi europei che prediligono ed acquistano tali prodotti. In Europa, infatti, l'incremento medio non supera il 7,5%.

Il mercato dei nutraceutici in farmacia rappresenta un segmento in costante crescita, ricco di opportunità (Fig.4).



9

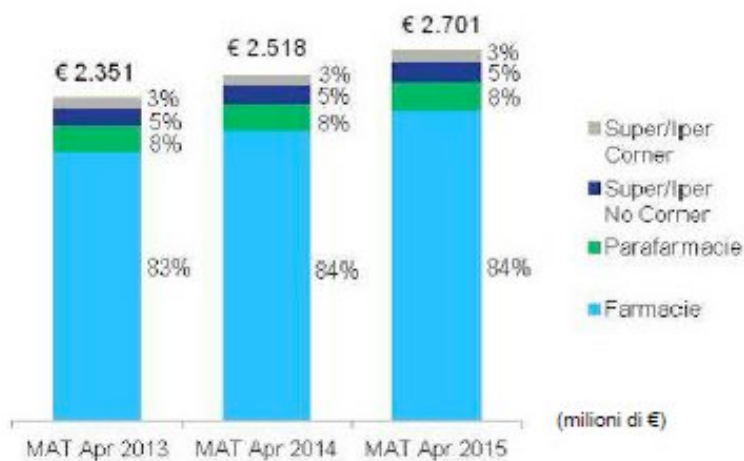
IMS Health Consumer Health 2015

Source: IMS Pharmatrend International - Midas MAT Dec 14

imshealth™

Figura 4

La nutraceutica continua ad attirare sempre più un numero maggiore di consumatori e la **farmacia** rimane il luogo di vendita elettivo: quasi l'85% delle vendite passa da tale canale, seguono la parafarmacia ed i supermercati/corner con l'8% (Fig.5).



imshealth™

Figura 5

Le distribuzioni dei volumi e dei valori sono leggermente differenti tra i canali. I super/ipermercati assumono maggiore rilevanza in volumi (16%), rispetto ai (5%) valori.

Dalla Figura 6, è possibile osservare che confrontando il peso dei canali in volumi, rispetto al peso dei canali in valori, le percentuali sono sempre a favore del canale farmacia, rispettivamente 71% e 84% e che vi è un andamento inverso per quanto riguarda il canale degli iper/supermercati no corner, dove si registra un valore del 15% in volumi, ma solo un 5% in valori. Anche i Corner risultano con peso raddoppiato in termini di volumi.

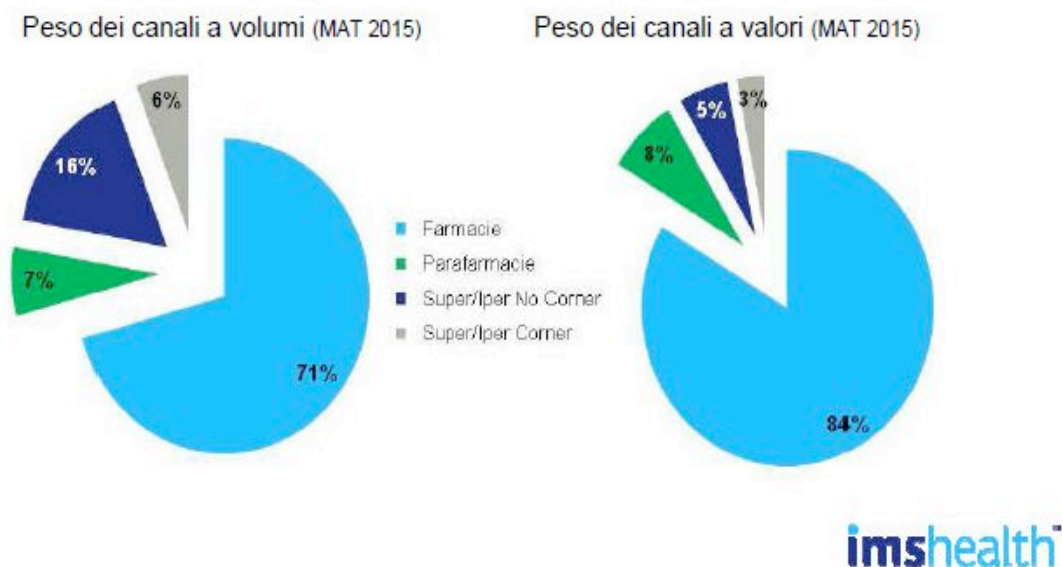
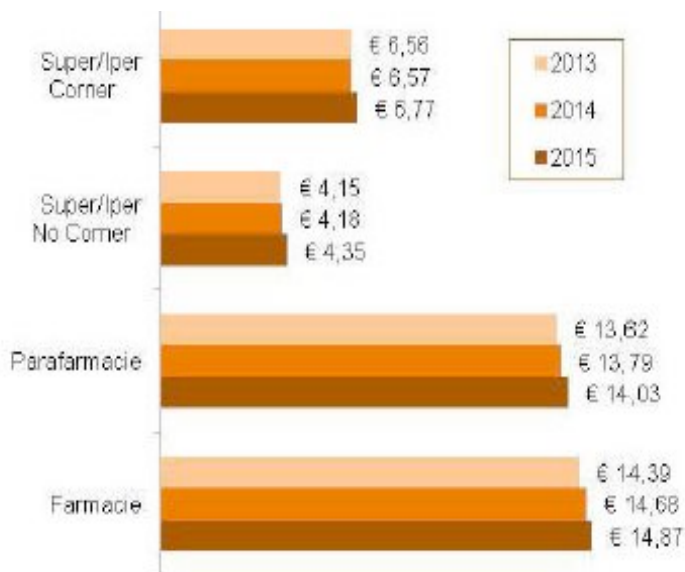


Figura 6

Le differenze sono date sia da differenti livelli di prezzo presenti nei diversi canali sia dal differente assortimento negli stessi, per tipologia e per fascia di prezzo.

E' possibile osservare dai grafici in Figura 7, che nei tre anni analizzati (2013, 2014, 2015), tutti i canali hanno aumentato i prezzi di vendita.



imshealth™

Figura 7

La Lombardia, il Lazio ed l'Emilia-Romagna sono le regioni italiane che assorbono i maggiori consumi (quasi il 30% del mercato nutraceutico in valori).

La dott. Rosa Anna Cimino, manager dell'azienda svizzera Linnea (produttrice di prodotti nutraceutici) ci invita, inoltre, a considerare che i dati di vendita del mercato nutraceutico potrebbero ancora non essere del tutto precisi, considerando che:

1. Le società che raccolgono i dati di vendita sono legate/limitate a specifici canali di distribuzione.
2. I prodotti nutraceutici sono venduti sia sul territorio (attraverso diversi canali di distribuzione) che direttamente online. Inoltre sono molto attive anche le aziende che fanno Multi-Level Marketing (metodo di distribuzione di prodotti e servizi che ha la finalità di permettere a chiunque di diventare un distributore e di creare una rete di distributori senza consistenti investimenti di denaro).

Ci porta come esempio l'estratto di Mirtillo Nero (Bilberry Extract): << Questo prodotto è presente nella farmacopea europea e può essere venduto come prodotto farmaceutico (per es. in Italia) e quindi è acquistabile solo in farmacia. Lo stesso prodotto (cioè l'estratto ottenuto secondo le specifiche di farmacopea ma a diverso dosaggio o formulazione) può essere venduto come integratore alimentare. L'integratore si trova in farmacia, in erboristeria, in parafarmacia, nel supermercato, nelle nuove catene specializzate nella

vendita di integratori, porta a porta ed online. Il succo di frutta concentrato di mirtillo si trova anche come semplice alimento. Non è lo stesso prodotto ma può rientrare nei dati di vendita se la società che li fornisce non è in grado di distinguere tra il concentrato (succo di frutto) e l'estratto standardizzato. A queste categorie si aggiungono gli estratti con "Specifiche" diverse. Il riferimento di Linnea è l'estratto secondo le specifiche di farmacopea ma anche gli altri "Estratti" si possono considerare dei concorrenti indiretti >>.

Tale discorso ci porta quindi ad ipotizzare che le % di crescita dei dati di vendita dei prodotti nutraceutici possano essere ancora maggiori e che molti più consumatori di quelli conosciuti o consapevoli già facciano uso di tali prodotti.

Infatti molti consumatori e operatori sanitari (medici e farmacisti) non hanno ancora chiaro il concetto di prodotto nutraceutico, ma conoscono cosa siano gli integratori alimentari.

Diverse fonti di mercato mostrano che la popolazione italiana ha dimostrato e sta dimostrando sempre un maggiore interesse nei confronti dei prodotti naturali e salutistici. Secondo i dati *Nielsen Market Track Healthcare* per *FederSalus* (Anno Terminante 28-12-2014), il mercato degli integratori ha raggiunto in 12 mesi un valore che supera i 2112,7 miliardi di euro, per un totale di quasi 150,8 milioni di confezioni vendute. I consumi continuano a concentrarsi sul canale farmacia, dove la crescita, sia in termini di volume che di valore (rispettivamente +6,9% e +7,5%), è in linea con l'andamento del settore (Fig.8).

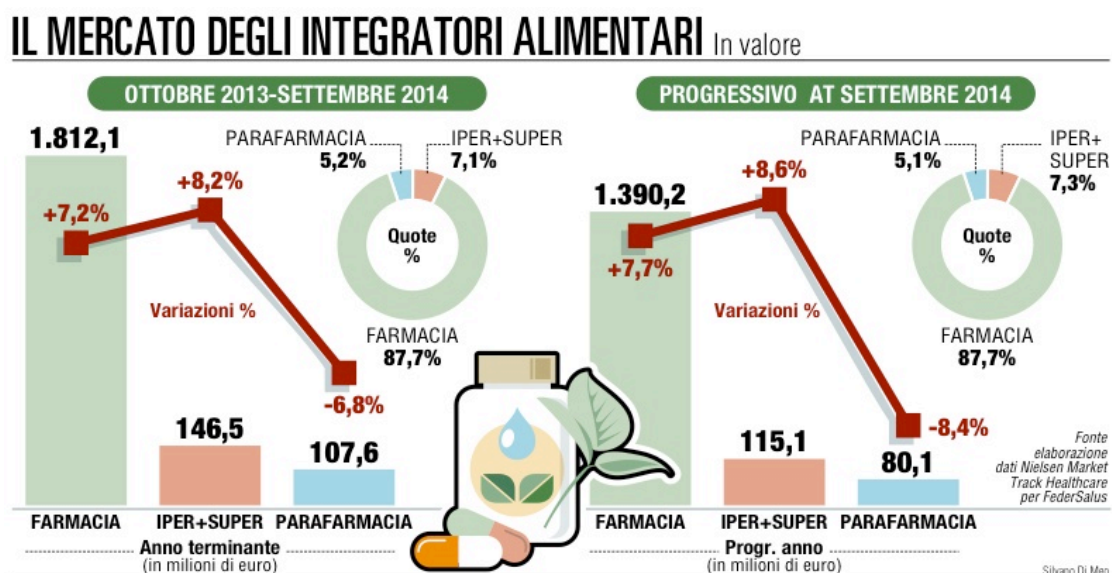
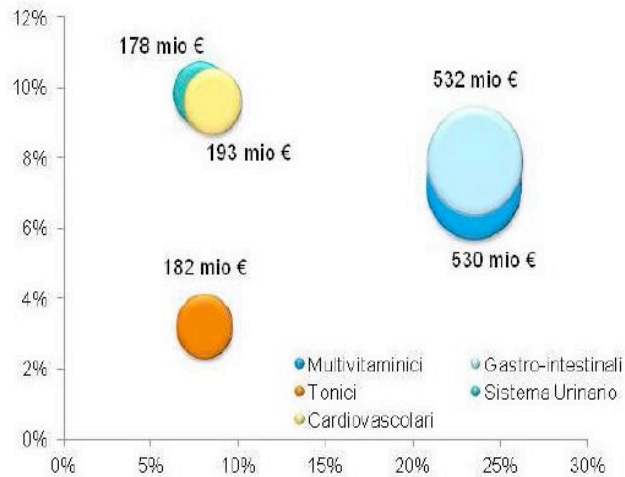


Figura 8 (V. Olivieri, Repubblica.it, 2014)

Le prime **cinque categorie** del mercato, indicate nel grafico presente in Figura 9, dice ancora *Ims Health*, coprono circa il 70% del valore totale e crescono con un tasso medio del 7,6%.



imshealth™

Figura 9

Dove in particolare i cardiovascolari (+9,8%), i prodotti per il sistema urinario (+9,6%) e i gastrointestinali (7,9%) mostrano il migliore tasso di crescita nell'ultimo triennio.

Il mercato in farmacia si sta evolvendo sia in termini di volumi (+6%) che di valori (+7%) e anche per l'ingresso di nuove aziende. Si assiste infatti, ad un aumento costante del numero di aziende che si aprono al nutraceutico e che comportano una diffusione sempre maggiore di tale fenomeno (Fig.10).

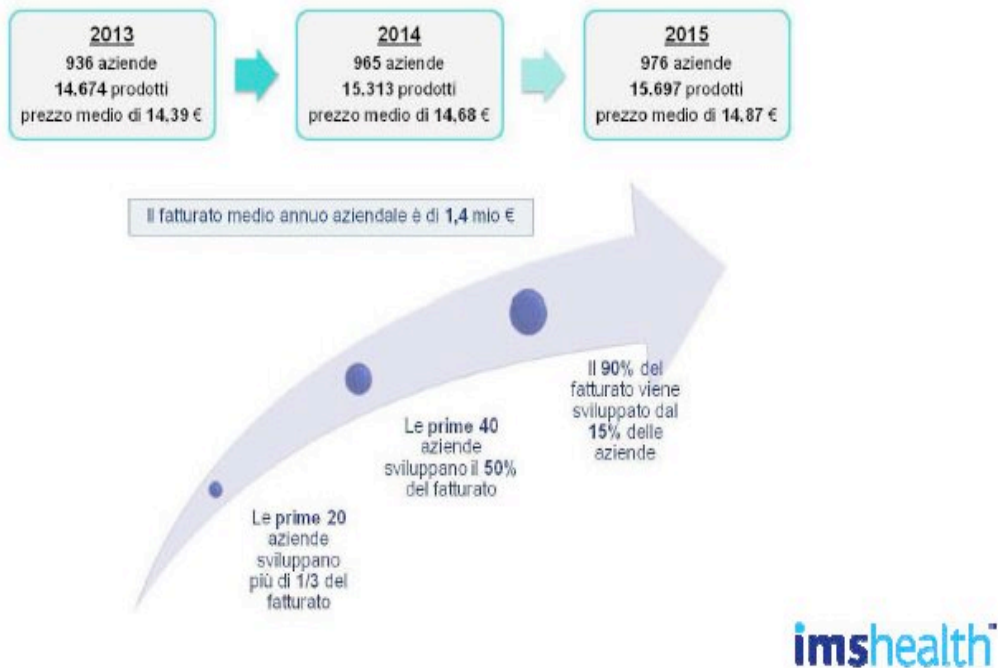


Figura 10

In occasione della *ISPE Summer Night*, tenutasi a luglio 2015 ed organizzata grazie al supporto di *lpack-ima* e alla collaborazione con *Federsalus*, esperti del settore si sono confrontati sul tema degli alimenti salutistici; *Federsalus* ha delineato gli scenari del mercato italiano e i complessi vincoli regolatori basati sui “*claims*”. Dall’incontro è emerso che l’Italia, nell’ambito degli integratori, si posiziona come primo mercato europeo, con una crescita significativa negli ultimi anni (dati 2009-2014: *Functional Food* + 44% e *Food Supplements* + 37%) e previsioni positive confermate per i prossimi 5 anni.

Come è possibile osservare dal seguente grafico (Fig.11), il mercato degli integratori ha superato quello del farmaco OTC, sia per quanto riguarda il valore, che le unità.

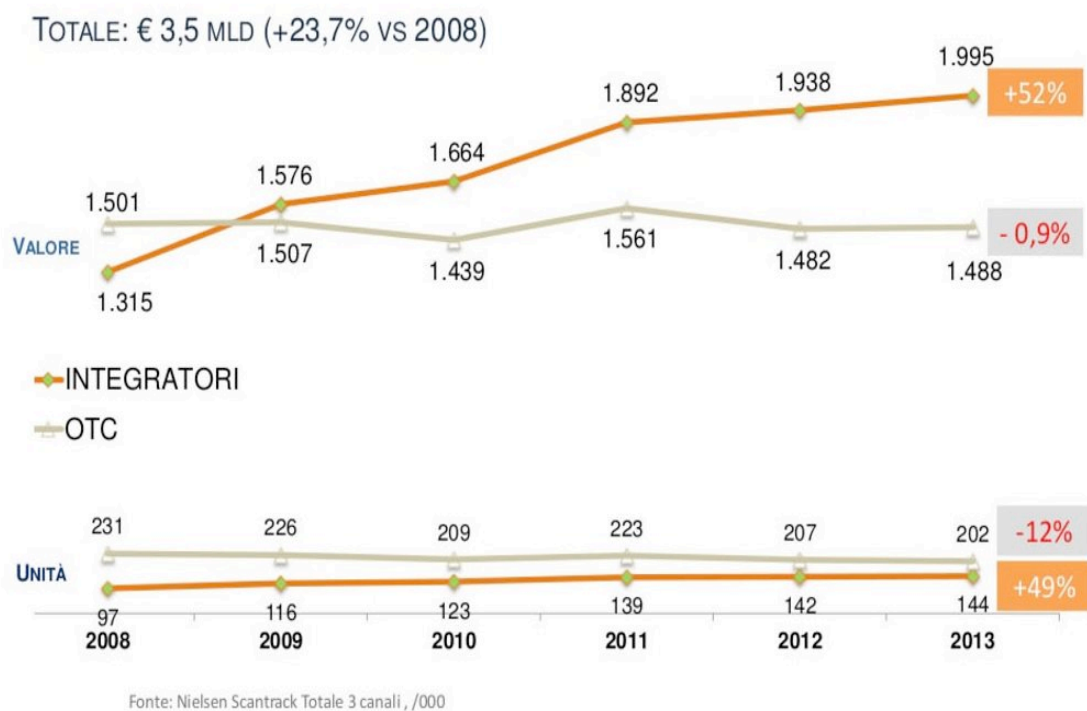


Figura 11

Questo accade contro ogni previsione (Fig.12, 13), in un periodo in cui la crisi economica influenza l'andamento dei mercati in ogni settore. In questo contesto, il mondo degli integratori alimentari viene ampiamente preferito rispetto ad altri settori.

IL MERCATO DEGLI INTEGRATORI È IN CONTROTENDENZA RISPETTO ALLA GENERALE FLESSIONE DEI CONSUMI

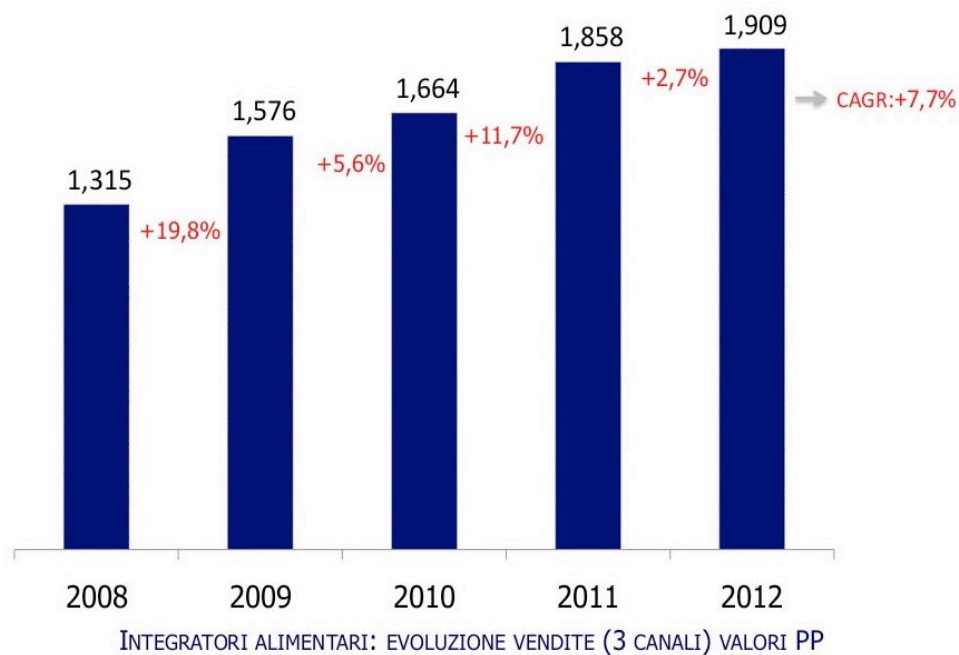
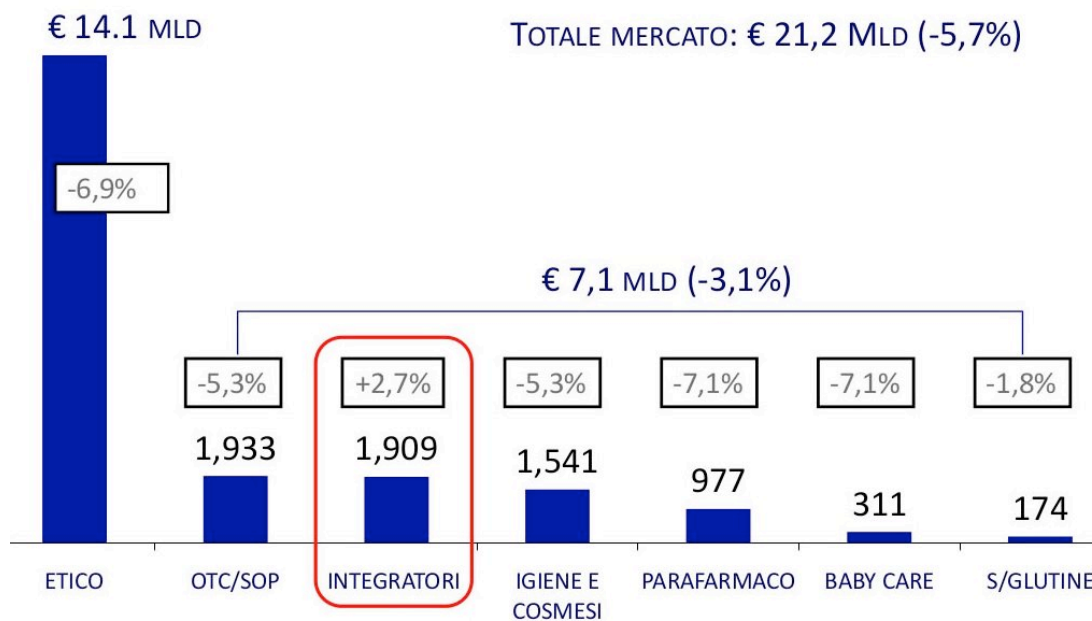


Figura 12

IL MERCATO IN FARMACIA

AT Dic 12 vs AT Dic 11



Fonte: Nielsen Market Track Healthcare

Figura13

4.4 Il futuro della Nutraceutica nel mercato di domani

In un contesto all'interno del quale i consumatori sono sempre più attenti alla prevenzione e alla cura delle patologie ed attratti da prodotti che promettono benessere e benefici salutistici (Fig.14) (il 77% della popolazione adulta usa integratori e nel 2014 le vendite di integratori hanno superato le vendite dei farmaci da banco), si è aperta la sfida tra grandi e piccoli attori che si muovono, dal mondo del farmaco e degli alimenti, verso il nutraceutico.

..... *... e nell'uso mirato di integratori alimentari*

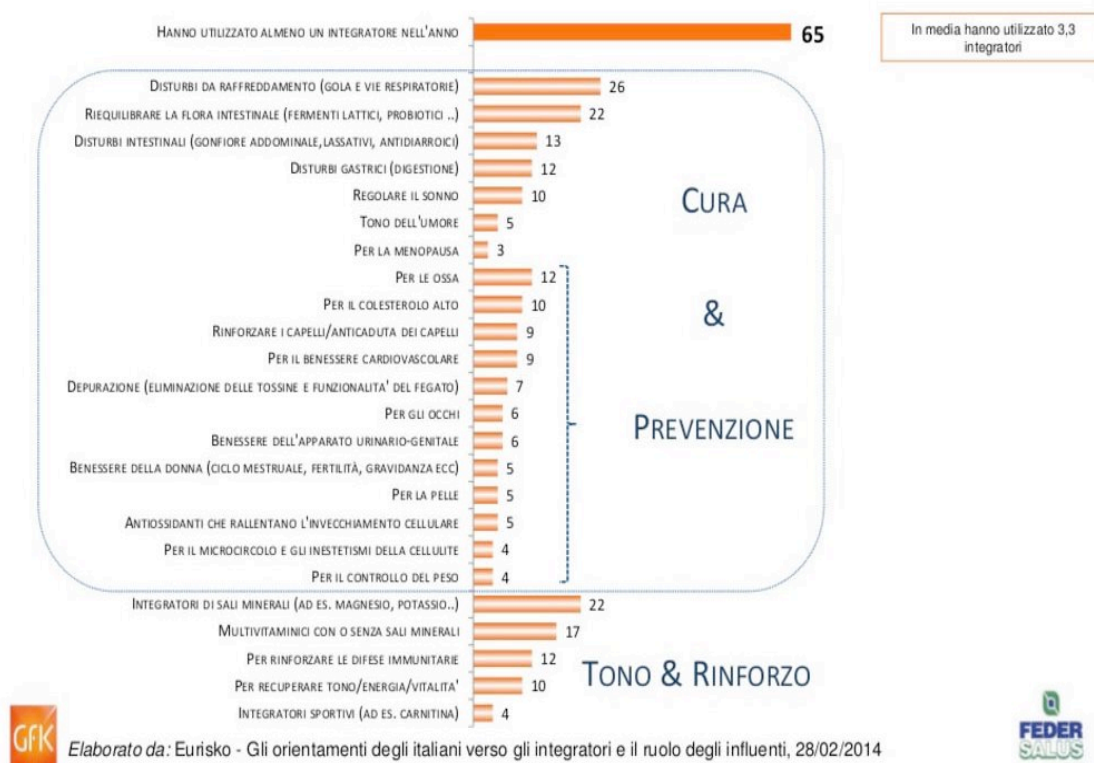


Figura 14

Promuovere un innalzamento dei parametri di qualità, efficacia e sicurezza dalle fasi di ricerca alla produzione, è il punto di partenza per fare in modo che il settore del nutraceutico acquisti un riconoscimento scientifico e di immagine sempre più significativo da parte di tutti gli *stakeholders*: autorità, medici (il 45% degli acquisti di integratori è oggi consigliato dal medico), farmacisti e consumatori/pazienti. Nella decisione d'acquisto di un integratore, come possiamo vedere dal grafico in Figura 15, pesa molto il confronto con il medico e con il farmacista.

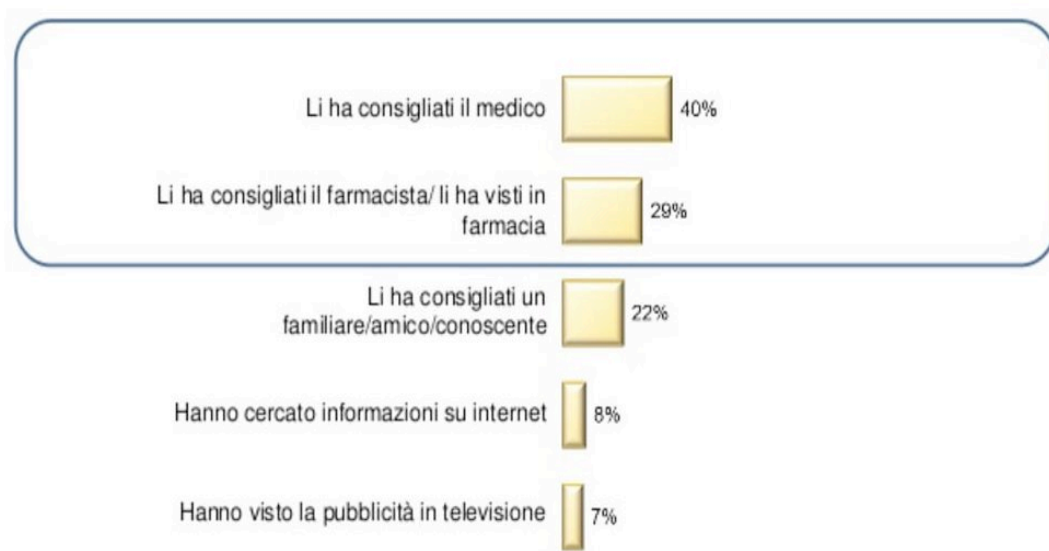


Figura 15

Volendo elaborare una vera e propria strategia di Marketing, al fine di lanciare e ben posizionare i prodotti nutraceutici sul mercato, occorre mettere in atto un buon piano di informazione e di formazione della categoria dei medici e dei farmacisti. Tale piano dovrebbe prevedere in primis, l'utilizzo dei canali di formazione convenzionali già esistenti, come l'università e i corsi di formazione ECM. L'introduzione nei programmi universitari di sezioni dedicate al mondo del nutraceutico o perché no, anche di un esame vero e proprio, permetterebbe così un'efficace sensibilizzazione al mondo del nutraceutico, fin dall'inizio della formazione delle su dette figure sanitarie. Una particolare attenzione potrebbe essere posta sui corsi ECM organizzati ai medici e ai farmacisti, redigendo programmi informativi ed esplicativi del nutraceutico. Il coinvolgimento di tali canali, comporterebbe da parte delle industrie farmaceutiche, una minor spesa nella presentazione dei propri prodotti da parte degli informatori farmaceutici, poiché il mondo della nutraceutica risulterebbe, al contrario di oggi, già ampiamente conosciuto e familiare.

Un altro interessante settore da considerare è rappresentato da tutti quei gruppi attenti e sensibili al mondo del naturale. Un mirato coinvolgimento di tali segmenti di mercato risulterebbe un'ottima opportunità di diffusione del nutraceutico. Lo stesso consumatore, direttamente e attivamente coinvolto in

operazioni di marketing, richiederà tali prodotti in farmacia o ne chiederà la prescrizione da parte del medico. Inoltre sarebbe molto interessante coinvolgere associazioni legate al mondo del naturale, persone ampiamente sensibili a tematiche che riguardano il viver sano che potranno a loro volte condividere le tematiche legate all'utilizzo di questi prodotti con amici e parenti. Trattandosi di prodotti naturali, ci si potrebbe rivolgere in maniera specifica a quella parte di consumatori attenta alla sostenibilità ambientale e che potrebbe quindi vedere nella nutraceutica una possibile soluzione per contrastare lo sfrenato sfruttamento ambientale che riguarda, oggi giorno, il nostro pianeta.

Al fine di rendere del tutto innovativo il mercato dei nutraceutici, è opportuno creare una peculiarità riconoscitiva dei prodotti nutraceutici, come ad esempio la creazione di materiali informativi che riportino indicazioni dell'alimento dal quale quella determinata sostanza viene estratta, delineando quindi un percorso che va dal prodotto all'alimento, che richiami anche quelle emozioni legate al ricordo di un profumo o alle tradizioni tramandate dai propri nonni.

Una strategia di Marketing finalizzata a promuovere efficacemente agli occhi del consumatore i prodotti nutraceutici, potrebbe tener conto della stagionalità degli alimenti da cui il complesso nutraceutico viene estratto, proponendo a seconda del periodo dell'anno, alcuni prodotti rispetto ad altri. Il cliente potrà così affiancarli ad una dieta che presenti l'alimento fresco, ma di cui potrà disporre tutto l'anno dopo aver avuto modo di apprezzarne i benefici.

Trattandosi di sostanze estratte da alimenti, familiari a tutti i consumatori, una strategia di Marketing non convenzionale potrebbe risultare vincente, come il metodo Viral o Guerrilla. Inoltre sfruttando le possibilità offerte dal Web Marketing, si potrebbe creare una community attraverso la quale seguire di pari passo la creazione e la condivisione di contenuti attraenti, coinvolgendo in prima persona i consumatori.

5. CONCLUSIONI

Molti studi hanno fornito evidenze significative circa il beneficio indotto da alcuni alimenti funzionali o nutraceutici, da questi ottenuti, per la salute dell'uomo. Queste evidenze scientifiche sostengono l'ipotesi che la nutrizione può avere degli effetti molto importanti sulla salute dell'uomo e aprono il campo a futuri studi clinici per ampliare le conoscenze in questo settore. Nonostante i numerosi dati a sostegno della possibile applicazione dei prodotti nutraceutici per il trattamento e/o prevenzione di diverse malattie, questi prodotti hanno, infatti, ancora bisogno di un approccio scientifico sistematico e del sostegno di un ampio studio clinico per dimostrare la sicurezza, gli effetti terapeutici e l'assenza di effetti collaterali gravi per l'uomo.

Come è possibile notare dalla letteratura scientifica sono sempre più numerosi gli studi sia di fase preclinica che clinica svolti fino ad oggi. Tuttavia la maggior parte di essi non raggiunge la schiacciante significatività statistica che stimolerebbe ad implementare la ricerca e quindi l'utilizzo farmacologico delle stesse sostanze. Una maggiore attenzione dovrebbe essere posta al dosaggio usato, alle vie di somministrazione e al tempo stesso di esposizione. Inoltre, è importante studiare la formulazione farmaceutica che possa ottimizzare il rilascio, l'assorbimento e quindi la biodisponibilità del complesso nutraceutico. Tuttavia, alcuni studi in corso stanno andando in questa direzione, sono stati, infatti, appositamente disegnati per validare scientificamente gli effetti di alcuni promettenti nutraceutici formulati con l'obiettivo di poter essere testati su un ampio gruppo di individui.

Nella nostra analisi abbiamo voluto, inoltre, valutare quella che è ad oggi la percezione in merito ai prodotti nutraceutici e agli integratori alimentari da parte dei consumatori e degli operatori sanitari, quali medici e farmacisti. In particolare, dai sondaggi condotti tra consumatori, farmacisti e medici si è evinto che i consumatori hanno idee chiare su cosa siano gli integratori alimentari, di cui fanno ampiamente uso, ma conoscono poco i nutraceutici pur utilizzandoli. I farmacisti ci hanno aiutati a comprendere meglio il profilo dei consumatori. Sono gli adulti quelli che più frequentemente acquistano integratori e nutraceutici, in particolare le donne. Inoltre, i farmacisti hanno dichiarato che il margine di guadagno su questo tipo di prodotti è alto. I medici prescrivono più frequentemente integratori che nutraceutici ma, mentre i primi sono più frequentemente prescritti per supplire a carenze, i secondi vengono prevalentemente prescritti per determinate patologie o disturbi. Il principale effetto benefico riportato dai medici è un miglioramento effettivo dello stato di salute o, almeno, un miglioramento soggettivo per effetto placebo. I medici

hanno inoltre sottolineato che l'assunzione di integratori o nutraceutici su consiglio di persone non competenti comporta gravi rischi che possono variare da intolleranze o allergie ad un sovraccarico epatico e renale.

Per far sì che il prodotto nutraceutico acquisti valore scientifico, è a nostro avviso importante che questo sia regolamentato correttamente, in modo che anche il consumatore sia tutelato e abbia tutte le informazioni per curarsi consapevolmente. La mancanza di una legislazione precisa e puntuale è una problematica centrale anche per l'industria che volesse approcciarsi nella ricerca di nuove molecole clinicamente efficaci e che volesse distinguersi dalla produzione di meri integratori alimentari.

Abbiamo infine proposto un piano di market access che permettesse di introdurre il prodotto nutraceutico in un'ottica di medicina preventiva, all'interno della quale il paziente viene preso in carico a 360 gradi dalla regione, che si prende cura del suo benessere in generale, focalizzando l'attenzione sulla medicina preventiva, più che sul trattamento di patologie già in atto, con un reale risparmio anche sulla spesa sanitaria collettiva.

L'evoluzione del concetto di salute e benessere ha portato allo sviluppo di segmenti trasversali e alla crescente domanda di prodotti per la salute. Dal nostro studio è emerso che la Nutraceutica ad oggi, rappresenta un vero e proprio oceano blu, un'opportunità di crescita e di investimento per molte industrie farmaceutiche. L'Italia è uno dei mercati europei più sviluppati nel settore, dove la farmacia rappresenta il canale di elezione, seguono poi iper/supermercati e parafarmacie. I dati presentati da *Ims Health*, riportano che la spesa sostenuta dalla popolazione italiana per i nutraceutici ha raggiunto nel 2014, i 2,4 miliardi di euro, con una crescita dell'8,2% rispetto al 2013. I prodotti Nutraceutici sono entrati nel novero delle scelte dei medici specialisti e sono utilizzati in associazione con le terapie oltre che nella prevenzione, con implicazioni importanti nella sfera della comunicazione tra medico, farmacista e paziente. A tale proposito poiché si è visto che i medici ed il farmacisti contribuiscono per il 40% e il 29% rispettivamente, a consigliare e quindi a promuovere gli integratori alimentari, abbiamo valutato una strategia di Marketing che preveda il coinvolgimento e la formazione principalmente di tali classi di professionisti, andando ad intervenire nella loro formazione attraverso l'introduzione di corsi ECM e inserendo tale argomento nei programmi universitari. Considerando che il mondo degli integratori è in controtendenza rispetto alla generale flessione dei consumi, riteniamo essere opportuno ed efficace rivolgerci principalmente alla categoria di consumatori sensibili ed attenti all'importanza dei prodotti naturali, oltre che alla sostenibilità ambientale. Riteniamo, inoltre, importante creare *una peculiarità per il riconoscimento dei prodotti nutraceutici, come ad esempio la creazione di materiali informativi e campagne pubblicitarie che sfruttano la stagionalità*

degli alimenti per promuovere efficacemente agli occhi del consumatore delle associazioni dirette con i prodotti nutraceutici. A nostro parere una strategia di Marketing non convenzionale e di Web Marketing potrebbe risultare vincente.

REFERENZE

- Britt M. Burton-Freeman and Howard D. Sesso. Whole Food versus Supplement: Comparing the Clinical Evidence of Tomato Intake and Lycopene Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, *Advances in Nutrition*, 2014
- Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati MB, Iacoviello L., De Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011 Nov 26 (11):833-50.
- Di Castelnuovo A., Rotondo S., Iacoviello L., Donati MB., De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002;105 (24):2836–44
- Federfarma.it, 06/2015, <https://www.federfarma.it/Edicola/Ultime-notizie/17-06-2015-00-19-21.aspx>
- Gian Carlo Tenore, Pietro Campiglia, Paola Stiuso, Alberto Ritieni, Ettore Novellino. Nutraceutical potential of polyphenolic fractions from Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca). *Food Chemistry* 140 (2013) 614–622
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999 Aug 7; 354 (9177):447-55.
- Gudrum Dalla Via “Le nuovissime combinazioni alimentari”. Lyra Libri
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002 Oct 23-30; 288(16):2015-22.
- Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR, Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M; Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):846-54
- http://alimentazione.fimmg.org/relazioni_corsi/2014/giugno_nutraceutica/Verginelli_legislazione_Nutraceutici.pdf
- <http://www.efsaexpo2015.eu/>
- <http://www.italialongeva.it/alimentazione-corretta-attivita-fisica-e-nutraceutici-una-ricetta-scientificamente-validata-per-la-salute-della-terza-eta-2/>
- <http://www.mcrferrara.org/download/relazioni/359/Guaraldi.pdf>
- <http://www.mediquasar.com/servizi/Nutraceutica/Nutraceutica.html>

- <http://www.quadernidellasalute.it/quaderni-flipbook/25-ottobre-2015/index.php>
- <http://www.regione.toscana.it/-/nutraceutica-tra-nutrizione-e-salute>
- http://www.repubblica.it/economia/rapporti/osservazioni-italia/trend/2014/11/28/news/integratori_alimentari_un_business_miliardario_veronica_ulivieri-101621335/
- <http://www.salute.gov.it>
- <http://www.sinut.it>
- <http://www.ssfa.it/allegati/sito%20Ppt0000001%20Nunziata.pdf>
- Jeffrey B. Blumberg, Eric L. Ding, Richard Dixon, Giulio Maria Pasinetti e Francisco Villarreal. The Science of Cocoa Flavanols: Bioavailability, Emerging Evidence, and Proposed Mechanisms. *Advances in Nutrition*, 2014
- Knekt P et al. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study. *BMJ* 1996.
- Mollet B, Rowland I. Functional foods: at the frontier between food and pharma. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 483-5.
- Philippe Marambaud, Haitian Zhao, and Peter Davies. Resveratrol Promotes Clearance of Alzheimer's Disease Amyloid- Peptides. *JBC*, September 14, 2005,
- Pirillo, A. L. Catapano. Nutraceuticals: definitions, European regulations and clinical applications. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2014; 6 (4): 23-30.
- Quaderni del Ministero della Salute n.25 Ottobre 2015. Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione. 12 Diet and nutraceuticals di E. Novellino, pag. 141-143.
- Raj K. Keservani, Rajesh K. Kesharwani, Narendra Vyas, Sarang Jain, Ramsaneh Raghuvanshi, Anil K. Sharma. Nutraceutical and Functional Food as Future Food: A Review. *Der Pharmacia Lettre*, 2010: 2 (1) 106-116.
- S. Lakshmana Prabu, T.N.K. SuriyaPrakash, C. Dinesh Kumar³ S. SureshKumar and T. Ragavendran, *Elixir Pharmacy* 2012, 46, 8372-8377.
- S. Rajat, S. Manisha, S. Robin, K. Sunil. Nutraceuticals: A Review. *Irjp* 2012, 3 (4).
- Santini, E. Novellino. Nutraceuticals: Beyond the Diet Before the Drugs. *Current Bioactive Compounds* 2014, 10, 1-12.
- Sorrentino SA et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are

improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010;121:110122.

- Stephens NG., Parsons A., Schofield PM, Kelly F., Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) *Lancet*. 1996 Mar 23; 347 (9004):781-6
- Strumia, R. Skin signs in anorexia nervosa. Unit of Dermatology; University Hospital S. Anna, Ferrara, Italy. *Dermatoendocrinol.*2009, 1, 268-270.
- Turner et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease, *American Academy of Neurology*, 2015.
- V. Olivieri, Integratori alimentari un business miliardario, *Repubblica.it*, 28 Novembre, 2014.
- Xiong X., Wang P., Li X, Zhang Y., Li S. The Effects of Red Yeast Rice Dietary Supplement on Blood Pressure, Lipid Profile and C-reactive Protein in Hypertension: A Systematic Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015 Jul 13:0.
- Yokoyama M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients: A randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369:10901098.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo il Professor Ettore Novellino, il Dottor Filippo Ongaro, la Dottoressa Patrizia Ponzi, il Dottor Andrea Minotto, il Dottor Simone Nucci, il Dottor Bruno Belvedere e la Dottoressa Daniela Gallo per la loro preziosa e gentile collaborazione e per aver condiviso con noi il loro punto di vista, che ci ha permesso di far chiarezza sulla questione.

Ringraziamo la Ims Health, Federsalus e la Dott.ssa Rosa Anna Cimino (Sales e Marketing Specialist presso Linnea SA) per aver gentilmente fornito i dati di mercato da noi utilizzati per il nostro Progetto di Ricerca.

Ringraziamo infine tutti coloro che hanno dato il loro prezioso contributo, aderendo ai nostri questionari.